

Journées Nationales d'Infectiologie 5 juin 2019 – Lyon

Les informations ci-après sont fournies pour un usage médical et scientifique uniquement, et sont destinées exclusivement aux participants de cette manifestation scientifique





Pr Odile Launay

Coordonnées

- Hôpital Cochin
- Paris, France

Liens d'intérêt

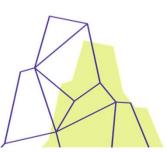
- Comité d'experts : Sanofi Pasteur, Pfizer, Janssen, GSK bio
- Fonds de recherche: Sanofi Pasteur, Pfizer, GSK bio, Janssen, MSD













Sanofi Pasteur Europe S.A.S- R.C.S. Lyon B 821 177 425 - FRAN000002685 SAFR.SAPAS.19.05.0900b-Mai 2019



Vaccins grippaux

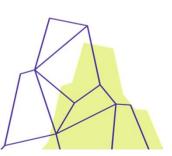
- De nombreux types de vaccins grippaux sont produits chaque année par différents fabricants dans le monde
- Vaccins inactivés :
 - Trivalents ou quadrivalents
 - Vaccins à virus entiers, vaccins à virus fragmentés, vaccins sous-unitaires, vaccins recombinants
 - Vaccins fortement dosés (60 vs 15 µg HA)
 - Vaccins adjuvantés (MF59)
 - Production sur œufs embryonnés ou sur cultures cellulaires
- Vaccins vivants atténués quadrivalents

Des données d'EFFICACITÉ sont requises par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <u>pour l'AMM initiale</u> et des données d'*EFFECTIVENESS* sont requises dans le cadre de la <u>mise à jour annuelle de la composition vaccinale</u>



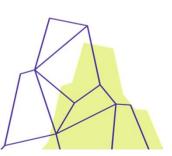
Définitions

- Efficacité immunologique ou immunogénicité : mesure la réponse immunitaire induite par le vaccin (anticorps antihémagglutinine).
- Efficacité clinique: mesure la capacité du vaccin à prévenir la survenue d'une grippe (vaccinés vs non vaccinés ou vaccinés vs vaccin de référence) dans le cadre d'un essai clinique randomisé contrôlé.
- Effectiveness ou 'efficacité en population', 'efficacité en vie réelle', ou 'efficacité dans la vraie vie': mesure la réduction du risque de grippe chez les vaccinés par rapport aux non-vaccinés au cours d'études observationnelles.





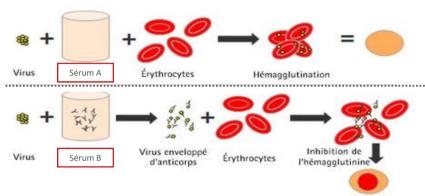
- Etudes d'efficacité clinique : études réalisées en vue d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)
 - Question: <u>Le vaccin</u> permet-il de réduire le risque de survenue d'une grippe chez les vaccinés?
 - **Méthode: Essais randomisés contrôlés** évaluant la protection conférée par le vaccin avec le meilleur 'scénario' dans des conditions contrôlées.
- Etude d'effectiveness: études en post-commercialisation
 - Question : <u>La vaccination</u> grippale permet-elle de réduire le risque de grippe chez les vaccinés <u>'en vie réelle'</u>?
 - Méthode: <u>Etudes observationnelles</u> (non randomisées)





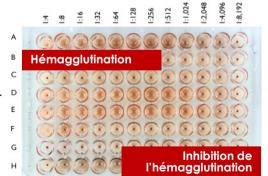
Evaluation de l'immunogénicité

- 2 principaux tests d'immunogénicité :
 - Inhibition d'hémagglutination (HI) : titre ≥ 40 (/dilution)



- Le sérum A ne contient pas d'anticorps antigrippaux
 → il y a hémagglutination
- Le sérum B contient des anticorps antigrippaux
 → ils inhibent l'hémagglutination

- Microneutralisation (MN)
- · Problèmes:
 - Standardisation et automatisation
 Corrélat de protection ?



Influenza vaccines for the future – Rino Rappuoli, Giuseppe del Giudice – 2nd edition JNI 2019





Abandon des critères d'immunogénicité pour l'évaluation annuelle des vaccins

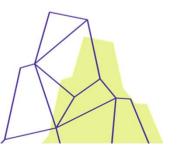
 A partir de la saison grippale 2015-2016, arrêt de la soumission réglementaire des résultats d'essais cliniques d'immunogénicité et de tolérance pour la demande de variation annuelle des souches du dossier d'AMM

Table 1Age-specific immunogenicity criterions established by the Committee for Proprietary Medicinal Products of the European Medicines Evaluation Agency, based on sera collected at baseline and 3 weeks after immunization.

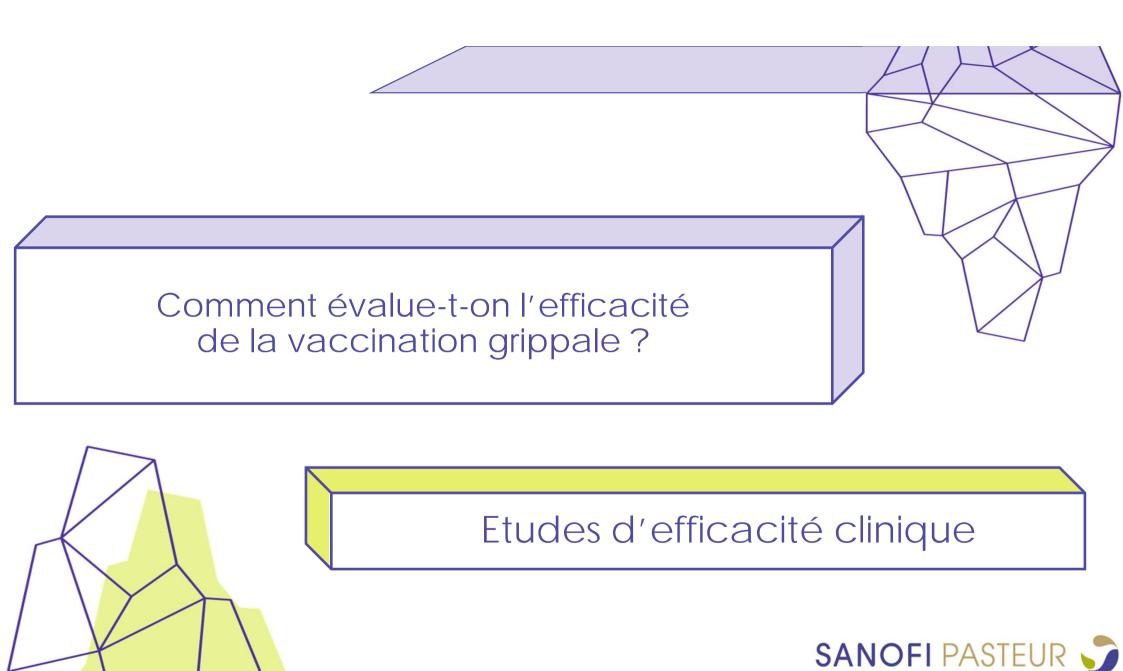
Immunogenicity criterion	Definition	Young adults (18–60 years of age)	Old adults (>60 years of age)
Seroprotective rate, %	Proportion achieving reciprocal HAI titer of ≥40	>70	>60
Mean geometric increase	n-Fold increase above baseline, in geometric mean titers	>2.5	>2.0
Seroconversion rate, %	Proportion with ≥4-fold rise above baseline HAI titers or an increase from negative prevaccination to seroprotection levels ≥40	>40	>30

HAI = hemagglutination inhibition.

→ Remplacement par des études d'effectiveness







Efficacité chez l'adulte âgé de 18 à 65 ans : revue systématique et méta-analyse

- Méta-analyse: essais vaccin vs placebo, grippe confirmée virologiquement (RT-PCR ou culture)
- Vaccin trivalent inactivé : 8 études randomisées chez l'adulte de 18-65 ans
- Efficacité poolée (adulte) = 59% [IC 95% : 51 ; 67] (16% ; 76%)

Efficacité comparée avec un placebo

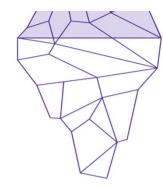
(modèle à effets aléatoires de Mantel-Haenszel)

	Treatment group (n/N)	Control group (n/N)	Risk ratio (95% CI)
A			
Ohmit (2006) ²⁴	10/522	16/206	├
Ohmit (2008) ²⁵	13/867	6/338	•
Beran (2009) ²⁶	28/4137	18/2066	
Beran (2009)27	63/5103	82/2549	⊢ • − 1
Monto (2009) ²⁸	28/813	35/325	•
Jackson (2010) ²¹	19/1706	38/1725	⊢
Jackson (2010) ²¹	11/2011	22/2043	• H
Frey (2010) ²⁹	49/3638	140/3843	•
Pooled	221/18797	357/13095	⊢ ■→
			0.1 1 2 3

Osterholm et al. Lancet Infect Dis 2012 JNI 2019



Efficacité de l'immunisation maternelle dans la prévention de la grippe chez les nourrissons au Mali



Etude prospective comparative de phase 4 du vaccin grippal inactivé trivalent versus un vaccin méningocoque

- 4193 femmes enceintes > 28 SA
 - 2108 vaccinées par le vaccin grippe trivalent
 - 2085 par le vaccin méningocoque quadrivalent conjugué
- Efficacité sur les cas de grippe documentés par PCR
 - Chez les mères : **70,3%** [IC 95% : 42,2 ; 85,8]
 - Chez le nourrisson : 33,1% [IC 95% : 3,7 ; 53,9]

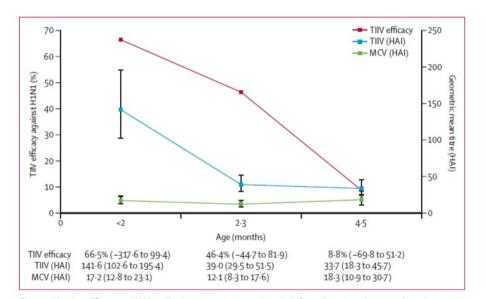
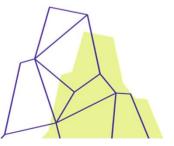


Figure 2: Vaccine efficacy and HAI antibody geometric mean titres in infants, by age and maternal vaccine group Error bars and data in parentheses show 95% CIs.TIIV=trivalent inactivated influenza vaccine. MCV=quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. HAI=hemagglutination inhibition antibodies.

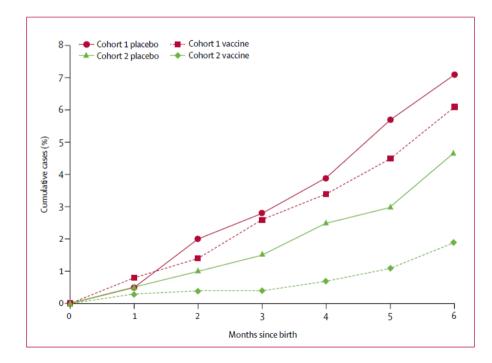


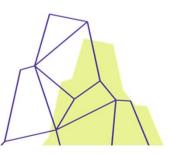




Etude prospective comparative d'un vaccin grippal inactivé trivalent versus placebo :

- 2 cohortes
- 3693 femmes enceintes 17-34 SA
- Efficacité sur les cas de grippe documentés par PCR
 - Chez le nourrisson : 30% [IC 95% : 5 ; 48]
 - 1e cohorte, 16%
 - 2e cohorte, 60%
 - Diminution de 15% des enfants de faible poids de naissance



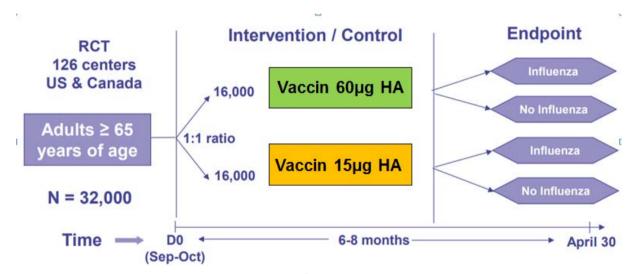


Steinhoff et al. Lancet Infect Dis 2017

JNI 2019



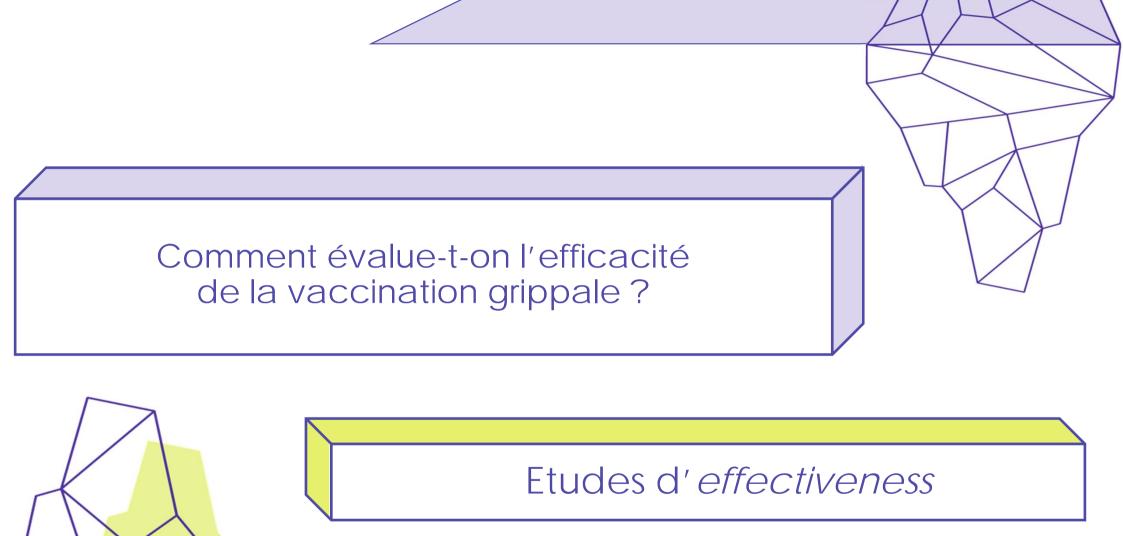
• Essai randomisé en double aveugle conduit dans 126 centres aux USA et au Canada durant les saisons 2011/2012 et 2012/2013 chez 31 983 personnes ≥ 65 ans



JNI 2019

 Efficacité relative du vaccin fortement dosé en HA par rapport au vaccin standard sur le cas de grippe virologiquement confirmés : 24,2% [IC 95%: 9,7; 36,5]







Etudes d'effectiveness

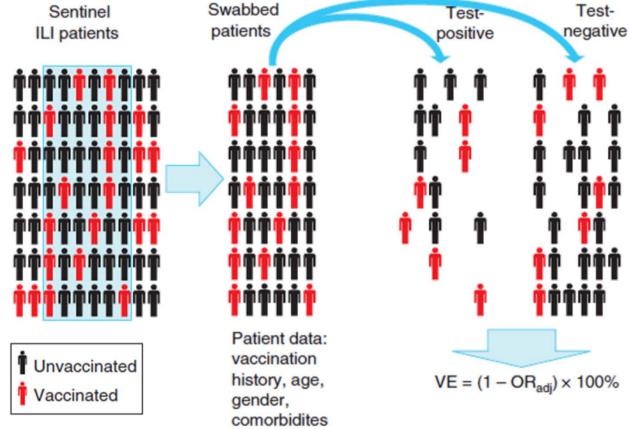
Etude	Cas	Contrôles/non cas	Avantages	Inconvénients
Cohorte - Surveillance passive	 Individus de la cohorte qui consulte pour une infection respiratoire aigue (IRA), testés positifs pour la grippe 	Tous les autres individus de la cohorte	 Informatisées existantes (BDD) Grande taille d'échantillon Critères multiples Grande quantité d'informations sur les facteurs de confusion Ajustement possible pour l'effet bonne santé 	 Représentativité de la population étudiée Validité du système de codage Délai dans 'obtention de l'information (hospitalisation)
Etude cas- témoin classique	 Individus de la population de l'étude qui consultent pour une IRA et testés positifs pour la grippe 	Individus sélectionnés à partir de la population de l'étude qui n'ont pas développé d'IRA durant l'étude	Possibilité de documenter les covariables directement avec des patients	 Validité des patients auto-déclarée Facteurs de confusion limités à prendre en compte
Test négatif	 Individus de la population de l'étude qui consultent pour une IRA et testés positifs pour la grippe 	 Individus de la population de l'étude qui consultent pour une IRA et testés négatif pour la grippe 	 Simplicité: il n'existe pas de groupe témoin car tous les patients inscrits répondent à la même définition clinique de cas. Les contrôles négatifs au test ont une recherche de soins comparable 	Moyen simple de recruter des cas et les contrôles

Valenciano M et al. Vaccine 2010; Chen RT. Epidemiologic Reviews, 1996







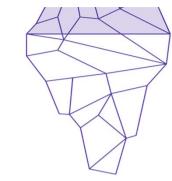




Sullivan SG et al. Expert Rev. Vaccines 2014 JNI 2019



Etudes d'effectiveness : critères d'évaluation classiques



16

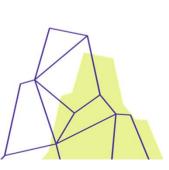
Décès

Cas de grippe hospitalisés en USI

Cas de grippe hospitalisés

Cas de grippe confirmés par PCR

Syndrome grippal (ILI), infection respiratoire aiguë sévère (SARI)

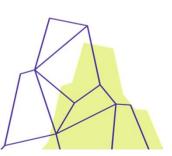




n

Les études observationnelles permettent d'estimer l'effectiveness de la vaccination grippale :

- En début, en cours, ou en fin de saison grippale
- Par type/sous-type/lignage de virus et par groupe d'âge
- Par sous-groupe de patients dans les populations où la vaccination est recommandée
- Impact des programmes de vaccination
- Par type/marque de vaccins
- Questionnement sur l'affaiblissement de l'immunité au cours de la saison
- Effet d'une vaccination grippale antérieure sur la vaccine effectiveness (VE)
- Evènements cardiovasculaires ou autres





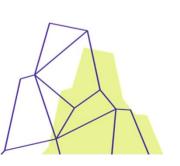
Effectiveness par sous-type et population

Revue systématique des études 'test négatif' et méta-analyse



- 56 études
- H1N1>B>H3N2





	Vaccine type	Pooled VE (%)	Pooled standard error	VE estimates (n)	p value for heterogeneity	l²
Type B	Seasonal	54% (46-61)	0-083	36	<0.0001	61.3
H3N2	Seasonal	33% (26-39)	0-050	34	0.005	44.4
H1N1pdm09	Seasonal	61% (57-65)	0-048	29	0.783	0.0
H1N1pdm09	Monovalent	73% (61-81)	0-188	10	0.217	31-4
H1N1 (pre-2009)	Seasonal	67% (29-85)	0-397	5	0.093	57-6

Data in parentheses are 95% Cls. VE=vaccine effectiveness.

Table 2: Pooled VE by type and subtype in studies without age restriction

Older adults†						
Туре В	Seasonal	63% (33 to 79)	0.295	3	0.989	0-0
H3N2	Seasonal	24% (-6 to 45)	0.166	6	0.416	17.6
H1N1pdm09	Seasonal	62% (36 to 78)	0.267	3	0.906	0-0

VE=vaccine effectiveness. *Pooled VE was not calculated for two studies reporting VE against H1N1 (pre-2009) in paediatric age groups. †One VE estimate for monovalent vaccine in older adults is not shown.

Table 3: Pooled vaccine effectiveness in paediatric age groups, working-age adults, and older adults



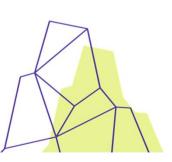


19

Revue systématique des études 'test négatif' et méta-analyse

- Effectiveness pour le sous-type A(H3N2): 7% (2014-15) à 46% (2010-11)
 - 33% (22-43; I² = 56,1) pour les virus antigéniquement proches,
 - **23%** (2-40; $I^2 = 55.6$) pour les variants

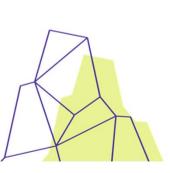
	Pooled VE (%)	Pooled standard error	VE estimates (n)*	p value for heterogeneity	l²
H3N2 by sea	ason				
2010-11	46% (30 to 58)	0-131	5	0.368	26.1
2011-12	32% (23 to 40)	0-063	9	0.626	0.0
2012-13	40% (32 to 46)	0-059	6	0.644	0.0
2013-14	10% (-25 to 35)	0-164	3	0.913	0.0
2014-15	7% (-32 to 34)	0.179	3	0.051	74.3
H3N2 by an	tigenic similarity				
Variant	23% (2 to 40)	0-126	6	0.081	55.6
Similar	33% (22 to 43)	0-080	12	0.014	56.1



SANOFI PASTEUR 🧳

Etats-Unis, saison grippale 2017-2018

- Les sous-types A/H3N2
- Les virus A/H3N2 circulants ne différaient pas des virus recommandés par l'OMS pour la composition du vaccin.
- La VE faible observée pour le vaccin grippal peut être due à l'adaptation du virus vaccinal à la culture sur œufs.
- L'objectif était de comparer l'*effectiveness* des vaccins produits sur cultures cellulaires ou sur œufs chez les bénéficiaires Medicare.



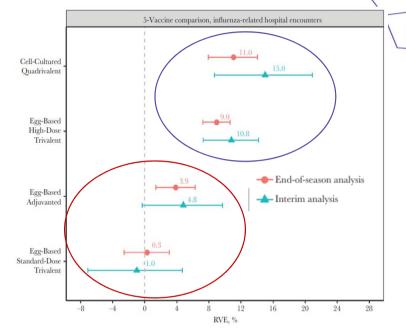


Effectiveness relative (RVE) chez les personnes âgées des vaccins

produits sur cultures cellulaires ou œufs

Medicare population âgée ≥ 65 ans

Vaccine	N
Cell-Cultured Quadrivalent	659,249
Egg-Based High-Dose Trivalent	8,489,159
Egg-Based Adjuvanted Trivalent	1,473,536
Egg-Based SD Trivalent	1,018,494
Egg-Based Quadrivalent	1,863,654



 Le vaccin trivalent fortement dosé (RVE: 9% [IC 95%: 7%;11%]) et le vaccin quadrivalent produit sur cultures cellulaires (RVE: 11% [IC 95%: 8%; 14%]) étaient plus efficaces que les vaccins quadrivalents 'dose standard' produits sur œufs.

La différence modeste de VE entre les vaccins cellulaires et sur œufs n'explique que partiellement la faible VE.

Izurieta et al. J Infect Dis 2018
JNI 2019



Effectiveness d'un vaccin adjuvanté MF59 chez les 65+

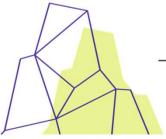
- +

Revue systématique et méta-analyse

- L'efficacité du vaccin grippe trivalent adjuvanté MF59 n'a pas été testée dans une étude randomisée contrôlée.
- Une méta-analyse regroupe les résultats de 11 études :
 - 6 études cas-témoins
 - 3 études de cohortes
 - 2 études prospectives cas-témoins
- VE ajustée pour le vaccin trivalent MF59 : 51% [IC 95%: 39% ; 61%] pour les hospitalisations pour pneumonie/grippe

Table 2
MF59-TIV effectiveness in preventing laboratory-confirmed influenza and hospitalization for pneumonia/influenza in community-dwelling elderly.

Outcome	Study [Ref.]	VE (95% CI), %	aVE (95% CI), %
Laboratory-confirmed influenza	Puig-Barberà [27]	43.8 (-56.1 to 79.7)	43.2 (-111.2 to 84.7) ^a
	Van Buynder [29]	73 (14-92)	72 (2-93) ^b
Hospitalization for pneumonia/influenza	Puig-Barberà (24)	9 (-23 to 32)	48 (20–66) ^c
	Puig-Barberà (26)	27 (-35 to 60)	69 (29–86) ^d
	Gasparini (30)	95.2 (64.6-99.4)	87.8 (–39.4 to 98.9) ^c
	Spadea (32)	52 (36-63)	49 (30–60) ^f





Etude danoise

- Au Danemark, le vaccin grippal est recommandé par les autorités de santé et gratuit lors de comorbidité cardiovasculaire (dont l'insuffisance cardiaque)
- L'objectif de cette étude était de déterminer si la vaccination grippale était associée à une amélioration de la survie à long terme chez les patients dont l'insuffisance cardiaque venait d'être diagnostiquée
- **Registres danois :** registres nationaux des patients et des prescriptions ; registre national de la population







Effectiveness: amélioration de la survie à long terme chez les patients insuffisants cardiaques

- Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, la vaccination grippale réduit le risque de mortalité cardiovasculaire et toutes causes après un large ajustement sur tous les facteurs de confusion.
- Les vaccinations fréquentes et précoces dans l'année étaient associées à de plus grandes réductions du risque de mortalité en comparaison avec une vaccination intermittente et tardive.

All-cause death			Events/Person-Yr	HR [95% CI]	P-va
1 or >1 vaccinations after diagnosis	+◆-		41,299/327,171	0.82 [0.81-0.84]	<0.00
Number of vaccinations in study period					
1			12,866/93,356	0.89 [0.87-0.91]	<0.00
1-3			13,330/108,145	0.82 [0.80-0.84]	<0.00
>3	+◆		15,103/125,668	0.72 [0.70-0.73]	<0.00
Vaccination frequency in study period					
Less frequent than every year			6,132/51,210	0.87 [0.85-0.90]	< 0.00
Every year	+◆+		35,167/275,961	0.81 [0.80-0.83]	<0.00
		! 			
	0.70 0.80 0.90 1		10		
	0.70 0.80 0.90 1	1.00 1.1	10		
	Hazard ratio (95% Cl		10		
Cardiovascular death			Events/Person-Yr	HR [95% CI]	P-val
			Events/Person-Yr		
1 or >1 vaccinations after diagnosis	Hazard ratio (95% CI		-	HR [95% CI]	
	Hazard ratio (95% CI		Events/Person-Yr		
1 or >1 vaccinations after diagnosis	Hazard ratio (95% CI		Events/Person-Yr		<0.00
1 or >1 vaccinations after diagnosis Number of vaccinations in study period	Hazard ratio (95% CI		Events/Person-Yr 24,340/288,618	0.82 [0.81-0.84]	<0.00
1 or >1 vaccinations after diagnosis Number of vaccinations in study period 1	Hazard ratio (95% CI		Events/Person-Yr 24,340/288,618 8,064/88_243	0.82 [0.81-0.84]	<0.00 <0.00 <0.00
1 or >1 vaccinations after diagnosis Number of vaccinations in study period 1	Hazard ratio (95% CI		Events/Person-Yr 24,340/288,618 8,064/88_243 7,826/96_699	0.82 [0.81-0.84] 0.89 [0.86-0.91] 0.80 [0.76-0.82]	<0.00 <0.00 <0.00
1 or >1 vaccinations after diagnosis Number of vaccinations in study period 1 1-3 >3	Hazard ratio (95% CI		Events/Person-Yr 24,340/288,618 8,064/88_243 7,826/96_699	0.82 [0.81-0.84] 0.89 [0.86-0.91] 0.80 [0.76-0.82]	P-val <0.00 <0.00 <0.00 <0.00 <0.00
1 or >1 vaccinations after diagnosis Number of vaccinations in study period 1 1-3 >3 Vaccination frequency in study period	Hazard ratio (95% CI		Events/Person-Yr 24,340/288,618 8,064/88,243 7,826/96,699 8,450/105,673	0.82 [0.81-0.84] 0.89 [0.86-0.91] 0.80 [0.76-0.82] 0.71 [0.69-0.74]	<0.00 <0.00 <0.00 <0.00
1 or >1 vaccinations after diagnosis Number of vaccinations in study period 1 1-3 >3 Vaccination frequency in study period Less frequent than every year	Hazard ratio (95% CI		Events/Person-Yr 24,340/288,618 8,064/88,243 7,826/96,699 8,450/105,673 3,530/44,576	0.82 [0.81-0.84] 0.89 [0.86-0.91] 0.80 [0.78-0.82] 0.71 [0.69-0.74] 0.92 [0.89-0.96]	<0.00 <0.00 <0.00 <0.00
1 or >1 vaccinations after diagnosis Number of vaccinations in study period 1 1-3 >3 Vaccination frequency in study period Less frequent than every year	Hazard ratio (95% CI		Events/Person-Yr 24,340/288,618 8,064/88,243 7,826/96,699 8,450/105,673 3,530/44,576 20,810/244,042	0.82 [0.81-0.84] 0.89 [0.86-0.91] 0.80 [0.78-0.82] 0.71 [0.69-0.74] 0.92 [0.89-0.96]	<0.00 <0.00 <0.00 <0.00



Modin et al. Circulation 2019

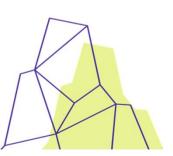
JNI 2019



25

Conclusions: chaque typologie d'étude a son rôle (1/2)

- L'évaluation clinique de l'efficacité de la vaccination grippale fait appel à des **méthodes différentes en pré- et en post-commercialisation**.
- Les études randomisées contrôlées sont indispensables pour comparer l'efficacité des nouveaux vaccins par rapport aux vaccins de référence (données d'efficacité relative).
- La mise sur le marché de nouveaux vaccins en Europe requiert l'évaluation annuelle de leur impact en vie réelle.
- L'efficacité de la vaccination grippale varie chaque année en fonction de la souche circulante, du taux d'attaque, de l'âge, des comorbidités, et de nombreux autres facteurs et nécessite d'être évaluée.
- Les études d'efficacité en vie réelle sont nécessaires pour mieux comprendre quand et pourquoi le bénéfice du vaccin est plus ou moins important.





Conclusions: il est nécessaire de traduire l'EV en bénéfice pour la santé publique (2/2)

- Les données d'efficacité vaccinale doivent être mises en perspective avec la sévérité de la grippe et ses complications dans des populations à risque.
- La stratégie vaccinale en France consiste à éviter les hospitalisations et les décès dus à la grippe dans les populations à risque.
- Avec la couverture vaccinale actuelle, dans l'hypothèse d'épidémies identiques à celles de la période 2000-2009, la vaccination grippale permettrait d'éviter environ 2000 décès chaque année.



