

Communication orale (COL8-01)

Résumé N° 134

Présentation 52253

## Immunogénicité et tolérance d'un vaccin grippal quadrivalent à haute dose (QIV-HD) par rapport à un vaccin grippal quadrivalent à dose standard (QIV-SD) chez des sujets de 60 ans et plus : un essai randomisé de phase III

Stephanie Pepin<sup>1</sup>, Jean-François Nicolas<sup>2</sup>, Henryk Szymanski<sup>3</sup>, Isabel Leroux-Roels<sup>4</sup>, Thomas Schaum<sup>5</sup>, Marc Bonten<sup>6</sup>, Giancarlo Icardi<sup>7</sup>, Yves Donazzolo<sup>8</sup>, Odile Launay<sup>9</sup>, Iris De Bruijn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sanofi Pasteur, Marcy L'Etoile, France, <sup>2</sup>Hopital Lyon-Sud, CIRI INSERM U1111, Lyon, France, <sup>3</sup>NZOZ Praktyka Lekarza Rodzinnego Beata Stecka, Pologne, <sup>4</sup>Centrum voor Vaccinologie, Belgique, <sup>5</sup>RED Institut, Allemagne, <sup>6</sup>Julius Center, Pays-bas, <sup>7</sup>Ospedale Policlinico S. Martino IRCCS, Italie, <sup>8</sup>Eurofins optimed, Gières, France, <sup>9</sup>Hôpital Cochin, Paris, France

**Orateur : Jean-François NICOLAS**

## Déclaration d'intérêts de 2015 à 2021

- Intérêts financiers : non
- Liens durables ou permanents : non
- Interventions ponctuelles : en tant qu'investigateur, fonds de recherche de Sanofi Pasteur pour mener à bien les travaux liés à cette étude.
- Intérêts indirects : non

# Vaccins grippe

## STANDARD DOSE : 15µg d'HA par souche

**Vaccins trivalents:** 2 souches type A (H1N1 et H3N2) et 1 souche type B (lignée Yamagata ou Victoria)

**Vaccins quadrivalents:** 2 souches type A (H1N1 et H3N2) et 2 souche type B (lignée Yamagata **et** Victoria)

Influvac Tetra®

VaxigripTetra®

## HIGH DOSE : 60 µg d'HA par souche

**Vaccin trivalent**

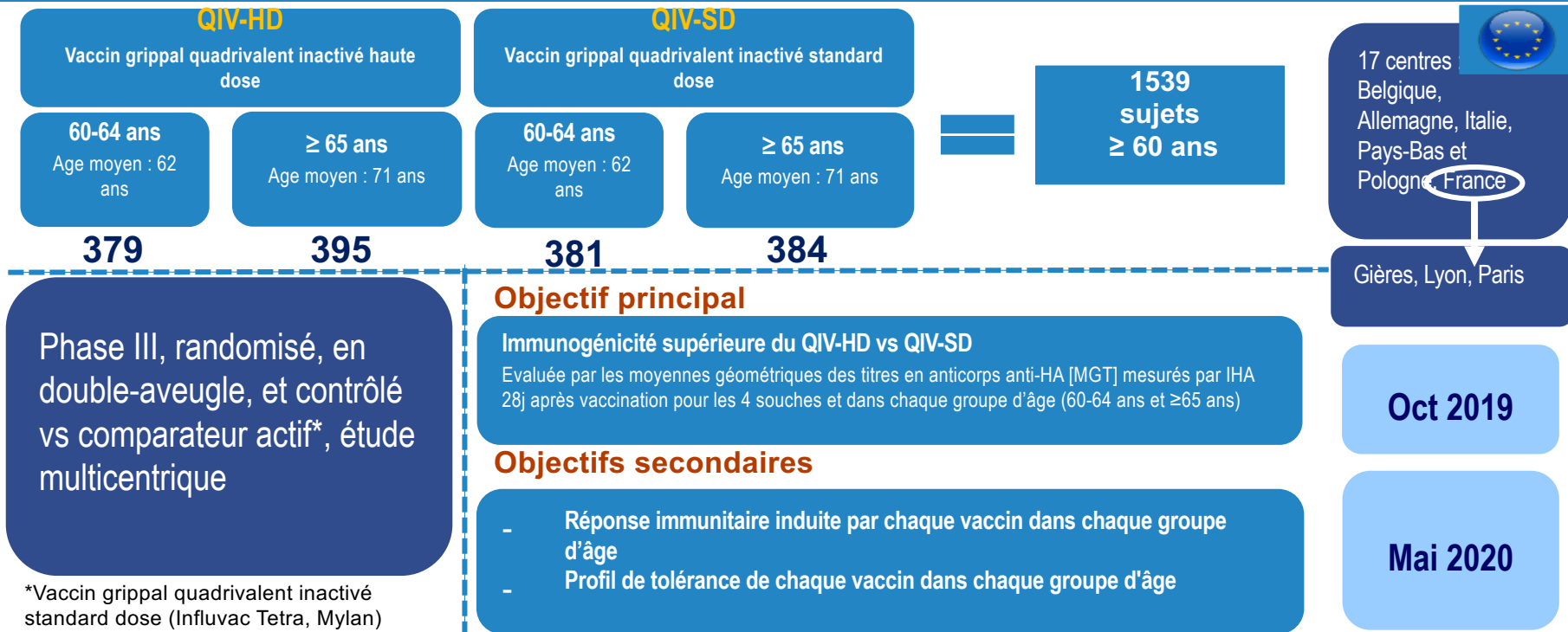
**Vaccin quadrivalent**

Efluelda®

# Introduction

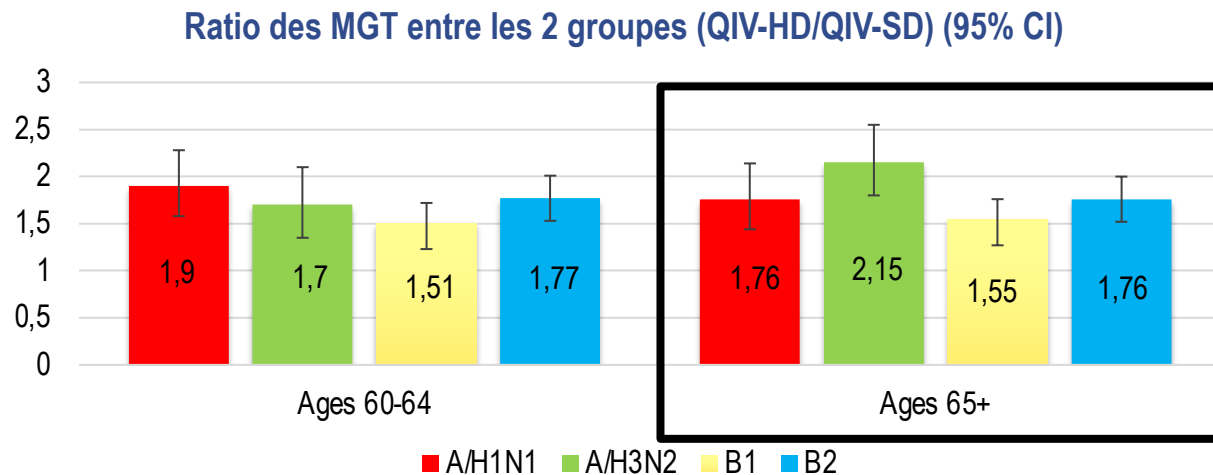
- **Un vaccin grippal inactivé quadrivalent à haute dose (QIV-HD) (Efluelda®)** c'est-à-dire contenant 60 µg d'hémagglutinine (HA) par souche a été développé pour améliorer la protection des personnes âgées contre la grippe et ses conséquences.
- QIV-HD a été enregistré en France en avril 2020 sur la base **d'études d'immunogénicité, d'efficacité clinique et de tolérance**, comparant la forme trivalente HD (TIV-HD) au vaccin trivalent à dose standard (SD : 15 µg HA/souche) et d'une étude d'immuno-bridging comparant QIV-HD à TIV-HD chez les personnes de 65 ans et +. <sup>1-2-3</sup>
- Nous rapportons ici les **données d'immunogénicité et de tolérance comparant QIV-HD à QIV-SD chez des sujets de 65 ans et + et de 60 à 64 ans.** (EudraCT no. 2019-000655-14).

# Matériels et Méthode



IHA : test d'inhibition de l'hémagglutination

# Résultats (1/5) : Ratio des MGT QIV-HD/QIV-SD (objectif principal)



Supériorité conclue si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % du ratio des MGT entre les groupes (QIV-HD/QIV-SD) est > 1 pour chaque souche et chaque groupe d'âge.

**L'objectif principal a été atteint. La supériorité du QIV-HD par rapport au QIV-SD par les MGT a été démontrée pour les 4 souches dans les deux groupes d'âge.**

# Résultats (2/5) : Immunogénicité des 2 vaccins chez les $\geq 65$ ans (*objectif secondaire*)

$\geq 65$ ans	QIV-HD				QIV-SD			
	A/H1N1 (N=392)	A/H3N2 (N=392)	B1 (N=392)	B2 (N=392)	A/H1N1 (N=381)	A/H3N2 (N=381)	B1 (N=381)	B2 (N=381)
<b>Pré-dose (V01)</b>								
<b>M</b>	392	391	390	388	381	380	380	380
<b>Moyenne Géométrique</b>	47.1	15.2	74.2	99.7	42.8	13.5	80.7	100
<b>(95% IC)</b>	(40.1 ; 55.2)	(13.5 ; 17.1)	(64.3 ; 85.6)	(86.1 ; 115)	(36.6 ; 50.0)	(12.1 ; 15.0)	(70.1 ; 92.9)	(86.8 ; 115)
<b>Post-dose (V02)</b>								
<b>M</b>	392	392	392	392	381	381	381	381
<b>Moyenne Géométrique</b>	286	324	405	536	162	151	262	305
<b>(95% IC)</b>	(250 ; 326)	(281 ; 374)	(366 ; 447)	(485 ; 592)	(139 ; 190)	(129 ; 176)	(236 ; 291)	(274 ; 340)
<b>Réponse post-dose basée sur la pré-dose (V02/V01)</b>								
<b>M</b>	392	391	390	388	381	380	380	380
<b>MGTR</b>	6.07	21.4	5.48	5.39	3.80	11.2	3.25	3.06
<b>(95% CI)</b>	(5.22 ; 7.05)	(18.6 ; 24.7)	(4.78 ; 6.28)	(4.72 ; 6.15)	(3.27 ; 4.41)	(9.66 ; 13.0)	(2.83 ; 3.73)	(2.70 ; 3.46)
<b>Ratio de Séroconversion: n (%)</b>	227 (57.9)	340 (87.0)	222 (56.9)	214 (55.2)	141 (37.0)	273 (71.8)	132 (34.7)	132 (34.7)
<b>(95% IC)</b>	(52.8 ; 62.8)	(83.2 ; 90.1)	(51.8 ; 61.9)	(50.1 ; 60.2)	(32.1 ; 42.1)	(67.0 ; 76.3)	(30.0 ; 39.8)	(30.0 ; 39.8)

# Résultats (2/5) : Immunogénicité des 2 vaccins chez les $\geq 65$ ans (*objectif secondaire*)

$\geq 65$ ans	QIV-HD				QIV-SD			
	A/H1N1 (N=392)	A/H3N2 (N=392)	B1 (N=392)	B2 (N=392)	A/H1N1 (N=381)	A/H3N2 (N=381)	B1 (N=381)	B2 (N=381)
<b>Pré-dose (V01)</b>								
<b>M</b>	392	391	390	388	381	380	380	380
<b>Moyenne Géométrique</b>	47.1	15.2	74.2	99.7	42.8	13.5	80.7	100
<b>(95% IC)</b>	(40.1 ; 55.2)	(13.5 ; 17.1)	(64.3 ; 85.6)	(86.1 ; 115)	(36.6 ; 50.0)	(12.1 ; 15.0)	(70.1 ; 92.9)	(86.8 ; 115)
<b>Post-dose (V02)</b>								
<b>M</b>	392	392	392	392	381	381	381	381
<b>Moyenne Géométrique</b>	286	324	405	536	162	151	262	305
<b>(95% IC)</b>	(250 ; 326)	(281 ; 374)	(366 ; 447)	(485 ; 592)	(139 ; 190)	(129 ; 176)	(236 ; 291)	(274 ; 340)
<b>Réponse post-dose basée sur la pré-dose (V02/V01)</b>								
<b>M</b>	392	391	390	388	381	380	380	380
<b>MGTR</b>	6.07	21.4	5.48	5.39	3.80	11.2	3.25	3.06
<b>(95% CI)</b>	(5.22 ; 7.05)	(18.6 ; 24.7)	(4.78 ; 6.28)	(4.72 ; 6.15)	(3.27 ; 4.41)	(9.66 ; 13.0)	(2.83 ; 3.73)	(2.70 ; 3.46)
<b>Ratio de Seroconversion: n (%)</b>	227 (57.9)	340 (87.0)	222 (56.9)	214 (55.2)	141 (37.0)	273 (71.8)	132 (34.7)	132 (34.7)
<b>(95% IC)</b>	(52.8 ; 62.8)	(83.2 ; 90.1)	(51.8 ; 61.9)	(50.1 ; 60.2)	(32.1 ; 42.1)	(67.0 ; 76.3)	(30.0 ; 39.8)	(30.0 ; 39.8)

MGTR : Ratio des Moyennes Géométriques des Titres en Anticorps post-dose vs pré-dose

La séroconversion est définie comme étant soit un titre HAI pré-vaccination  $< 1:10$  et un titre post-vaccination  $\geq 1:40$ , soit un titre pré-vaccination  $\geq 1:10$  et une augmentation  $\geq 4$  fois du titre post-vaccination.



# Résultats (2/5) : Immunogénicité des 2 vaccins chez les $\geq 65$ ans (*objectif secondaire*)

$\geq 65$ ans	QIV-HD				QIV-SD			
	A/H1N1 (N=392)	A/H3N2 (N=392)	B1 (N=392)	B2 (N=392)	A/H1N1 (N=381)	A/H3N2 (N=381)	B1 (N=381)	B2 (N=381)
<b>Pré-dose (V01)</b>								
<b>M</b>	392	391	390	388	381	380	380	380
<b>Moyenne Géométrique</b>	47.1	15.2	74.2	99.7	42.8	13.5	80.7	100
<b>(95% IC)</b>	(40.1 ; 55.2)	(13.5 ; 17.1)	(64.3 ; 85.6)	(86.1 ; 115)	(36.6 ; 50.0)	(12.1 ; 15.0)	(70.1 ; 92.9)	(86.8 ; 115)
<b>Post-dose (V02)</b>								
<b>M</b>	392	392	392	392	381	381	381	381
<b>Moyenne Géométrique</b>	286	324	405	536	162	151	262	305
<b>(95% IC)</b>	(250 ; 326)	(281 ; 374)	(366 ; 447)	(485 ; 592)	(139 ; 190)	(129 ; 176)	(236 ; 291)	(274 ; 340)
<b>Réponse post-dose basée sur la pré-dose (V02/V01)</b>								
<b>M</b>	392	391	390	388	381	380	380	380
<b>MGTR</b>	6.07	21.4	5.48	5.39	3.80	11.2	3.25	3.06
<b>(95% CI)</b>	(5.22 ; 7.05)	(18.6 ; 24.7)	(4.78 ; 6.28)	(4.72 ; 6.15)	(3.27 ; 4.41)	(9.66 ; 13.0)	(2.83 ; 3.73)	(2.70 ; 3.46)
<b>Ratio de Séroconversion: n (%)</b>	227 (57.9)	340 (87.0)	222 (56.9)	214 (55.2)	141 (37.0)	273 (71.8)	132 (34.7)	132 (34.7)
<b>(95% IC)</b>	(52.8 ; 62.8)	(83.2 ; 90.1)	(51.8 ; 61.9)	(50.1 ; 60.2)	(32.1 ; 42.1)	(67.0 ; 76.3)	(30.0 ; 39.8)	(30.0 ; 39.8)

MGTR : Ratio des Moyennes Géométriques des Titres en Anticorps post-dose vs pré-dose

La séroconversion est définie comme étant soit un titre HAI pré-vaccination < 1:10 et un titre post-vaccination  $\geq 1:40$ , soit un titre pré-vaccination  $\geq 1:10$  et une augmentation  $\geq 4$  fois du titre post-vaccination.

# Résultats (2/5) : Immunogénicité des 2 vaccins chez les $\geq 65$ ans (*objectif secondaire*)

$\geq 65$ ans	QIV-HD				QIV-SD			
	A/H1N1 (N=392)	A/H3N2 (N=392)	B1 (N=392)	B2 (N=392)	A/H1N1 (N=381)	A/H3N2 (N=381)	B1 (N=381)	B2 (N=381)
<b>Pré-dose (V01)</b>								
<b>M</b>	392	391	390	388	381	380	380	380
<b>Moyenne Géométrique</b>	47.1	15.2	74.2	99.7	42.8	13.5	80.7	100
<b>(95% IC)</b>	(40.1 ; 55.2)	(13.5 ; 17.1)	(64.3 ; 85.6)	(86.1 ; 115)	(36.6 ; 50.0)	(12.1 ; 15.0)	(70.1 ; 92.9)	(86.8 ; 115)
<b>Post-dose (V02)</b>								
<b>M</b>	392	392	392	392	381	381	381	381
<b>Moyenne Géométrique</b>	286	324	405	536	162	151	262	305
<b>(95% IC)</b>	(250 ; 326)	(281 ; 374)	(366 ; 447)	(485 ; 592)	(139 ; 190)	(129 ; 176)	(236 ; 291)	(274 ; 340)
<b>Réponse post-dose basée sur la pre-dose (V02/V01)</b>								
<b>M</b>	392	391	390	388	381	380	380	380
<b>MGTR</b>	6.07	21.4	5.48	5.39	3.80	11.2	3.25	3.06
<b>(95% CI)</b>	(5.22 ; 7.05)	(18.6 ; 24.7)	(4.78 ; 6.28)	(4.72 ; 6.15)	(3.27 ; 4.41)	(9.66 ; 13.0)	(2.83 ; 3.73)	(2.70 ; 3.46)
<b>Ratio de Séroconversion: n (%)</b>	227 (57.9)	340 (87.0)	222 (56.9)	214 (55.2)	141 (37.0)	273 (71.8)	132 (34.7)	132 (34.7)
<b>(95% IC)</b>	(52.8 ; 62.8)	(83.2 ; 90.1)	(51.8 ; 61.9)	(50.1 ; 60.2)	(32.1 ; 42.1)	(67.0 ; 76.3)	(30.0 ; 39.8)	(30.0 ; 39.8)

# Résultats (3/5) : Immunogénicité des 2 vaccins chez les 60-64 ans (*objectif secondaire*)

60-64 ans	QIV-HD				QIV-SD			
	A/H1N1 (N=377)	A/H3N2 (N=376)	B1 (N=377)	B2 (N=377)	A/H1N1 (N=377)	A/H3N2 (N=377)	B1 (N=377)	B2 (N=377)
<b>Pré-dose (V01)</b>								
<b>M</b>	376	376	377	377	377	377	377	375
<b>Moyenne Géométrique</b>	50.2	11.5	54.7	80.4	50.0	12.5	68.7	93.2
<b>(95% IC)</b>	(42.7 ; 59.0)	(10.4 ; 12.8)	(47.4 ; 63.2)	(68.6 ; 94.3)	(42.6 ; 58.8)	(11.2 ; 14.0)	(59.4 ; 79.5)	(79.5 ; 109)
<b>Post-dose (V02)</b>								
<b>M</b>	377	376	377	377	377	377	377	377
<b>Moyenne Géométrique</b>	471	303	497	766	248	178	330	433
<b>(95% IC)</b>	(416 ; 533)	(262 ; 350)	(450 ; 548)	(690 ; 849)	(217 ; 283)	(154 ; 206)	(297 ; 367)	(391 ; 480)
<b>Réponse post-dose basée sur la pre-dose (V02/V01)</b>								
<b>M</b>	376	376	377	377	377	377	377	375
<b>MGTR</b>	9.36	26.2	9.07	9.52	4.96	14.2	4.80	4.66
<b>(95% IC)</b>	(7.86 ; 11.1)	(22.8 ; 30.2)	(7.84 ; 10.5)	(8.19 ; 11.1)	(4.20 ; 5.85)	(12.2 ; 16.6)	(4.11 ; 5.60)	(4.03 ; 5.39)
<b>Ratio de Seroconversion: n (%)</b>	250 (66.5)	336 (89.4)	257 (68.2)	266 (70.6)	156 (41.4)	289 (76.7)	180 (47.7)	182 (48.5)
<b>(95% IC)</b>	(61.5 ; 71.2)	(85.8 ; 92.3)	(63.2 ; 72.8)	(65.7 ; 75.1)	(36.4 ; 46.5)	(72.1 ; 80.8)	(42.6 ; 52.9)	(43.4 ; 53.7)

# Résultats (4/5) : Tolérance

	60-64 ans		≥ 65 ans	
Sujets ayant présenté dans les 28 jours après injection au moins un(e) :	<b>QIV-HD (N= 378)</b>	<b>QIV-SD (N= 379)</b>	<b>QIV-HD (N= 394)</b>	<b>QIV-SD (N= 382)</b>
RI immédiate non sollicitée	1 (0.3%)	0 (0%)	1 (0.3%)	0 (0%)
Réaction sollicitée	276 (73.2%)	189 (50.1%)	233 (59.3%)	158 (41.4%)
→ Réaction au site d'injection	230 (61.0%)	138 (36.6%)	194 (49.4%)	108 (28.3%)
→ Réaction systémique	184 (48.8%)	117 (31.0%)	136 (34.6%)	100 (26.2%)
RI non sollicitée	25 (6.6%)	23 (6.1%)	26 (6.6%)	17 (4.5%)
EIG (dans les 28 jours post vaccination)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	4 (1.0%)	5 (1.3%)
Evènement Indésirable d'intérêt particulier	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Décès	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Les profils de tolérance du QIV-HD et du QIV-SD se sont révélés similaires quel que soit le groupe d'âge avec un nombre un peu plus élevé de réactions locales rapportées après QIV-HD ; aucune différence majeure en termes de gravité.

RI : Réaction Indésirable  
EIG : Evènement indésirable Grave

# Résultats (5/5) : Tolérance locale

	60-64 ans		≥ 65 ans	
Sujets ayant présenté au moins un(e) :	QIV-HD (N= 378)	QIV-SD (N= 379)	QIV-HD (N= 394)	QIV-SD (N= 382)
→ Réaction au site d'injection	230 (61.0%)	138 (36.6%)	194 (49.4%)	108 (28.3%)
Ecchymose	5 (1.3%)	4 (1.1%)	7 (1.8%)	3 (0.8%)
Erythème	78 (20.7%)	45 (11.9%)	79 (20.1%)	40 (10.5%)
Induration	75 (19.9%)	44 (11.7%)	57 (14.5%)	20 (5.2%)
Douleur	196 (51.7%)	89 (23.6%)	155 (39.4%)	70 (18.3%)
Gonflement	74 (19.6%)	35 (9.3%)	66 (16.8%)	27 (7.1%)
→ Réaction systémiques	184 (48.8%)	117 (31.0%)	136 (34.6%)	100 (26.2%)
Fièvre	8 (2.1%)	1 (0.3%)	10 (2.5%)	3 (0.8%)
Maux de tête	114 (30.2%)	75 (19.9%)	70 (17.8%)	66 (17.3%)
Malaise	92 (24.4%)	49 (13.0%)	72 (18.3%)	40 (10.5%)
Myalgie	117 (31.0%)	54 (14.3%)	85 (21.6%)	39 (10.2%)
Frissons	71 (18.8%)	25 (6.6%)	57 (14.5%)	29 (7.6%)

# Conclusions

- QIV-HD offre une **immunogénicité supérieure** au QIV-SD et est **bien toléré** chez les sujets **≥ 65 ans** et chez les sujets **de 60 à 64 ans**.
- Ces données ont permis d'étendre l'indication de l'AMM du vaccin QIV-HD en Europe (à partir de 60 ans au lieu de 65 initialement).
- **En France**, à date d'août 2021, QIV-HD est recommandé par la HAS pour une **utilisation à partir de 65 ans**. Dans ce cadre, la présente étude a l'intérêt d'apporter des données dans cette tranche d'âge (65+) comparant le QIV-HD à un QIV-SD utilisé en France :
  - Données d'immunogénicité venant soutenir les données d'efficacité clinique et en vie réelle générées avec le vaccin trivalent HD
  - Données de tolérance

# Informations et remerciements

- Nous souhaitons remercier tous les participants qui se sont portés volontaires pour participer à l'étude ainsi que les membres de l'équipe qui ont réalisé l'essai.
- Ces données ont été présentées au congrès européen ESWI (European Scientific Working group on Influenza) en décembre 2020 et soumises à « Human Vaccines & Immunotherapeutics » en Juin 2021 pour publication.