

Impact sur la Santé Publique de l'Introduction en France d'un Vaccin Grippal Quadrivalent Inactivé Haute Dose (60 µg hémagglutinine/souche)

Mafalda Costa¹, Florence Bianic¹, Fabián Alvarez², Marie-Cécile Levant², Mathieu Uhart²

¹ Syneos Health, Paris, France

² Sanofi Pasteur, Lyon, France

Orateur : Florence Bianic

Communication orale (COL8-02)

Résumé N° 135

Présentation 53456

Déclaration d'intérêts de 2015 à 2021

- **Intérêts financiers** : non
- **Liens durables ou permanents** : employée de Syneos Health, en relation contractuelle avec Sanofi Pasteur dans le cadre de travaux médico-économiques sur la grippe
- **Interventions ponctuelles** : non
- **Intérêts indirects** : employée de Syneos Health, qui a reçu des fonds de Sanofi Pasteur pour mener à bien les travaux liés à cette étude

Introduction

- La **grippe** est responsable d'un **effet 'domino'**; ses conséquences sont difficilement mesurables et son fardeau est **sous-estimé**
- Le **fardeau de la grippe saisonnière** repose principalement sur les personnes âgées de **65 ans et plus** : en France, environ **60% des hospitalisations et 90% des décès** surviennent dans cette population^{1,2}
- Les **vaccins grippaux actuels** (quadrivalents à dose standard (QIV SD) à **15µg** d'hémagglutinine par souche) apportent une **protection sous-optimale** à cette population (phénomène d'immunosénescence)^{3,4}
- Un **vaccin grippal haute dose** (HD) contenant **60µg** hémagglutinine par souche a été développé pour répondre à ce besoin et a fait la preuve d'une meilleure efficacité clinique :
 - L'efficacité du vaccin HD a été démontrée comme supérieure à celle du vaccin SD au cours d'un essai clinique randomisé contrôlé avec une efficacité vaccinale relative du vaccin HD contre la grippe **confirmée en laboratoire de +24,2%** (IC₉₅ [9,7% ; 36,5%]) versus vaccin SD⁵
 - Le vaccin HD a été initialement commercialisé sous forme trivalente aux Etats Unis depuis 2010 et sous forme quadrivalente depuis 2020 ; il sera disponible sous forme quadrivalente en France pour la saison 2021-2022

Objectif de l'Etude

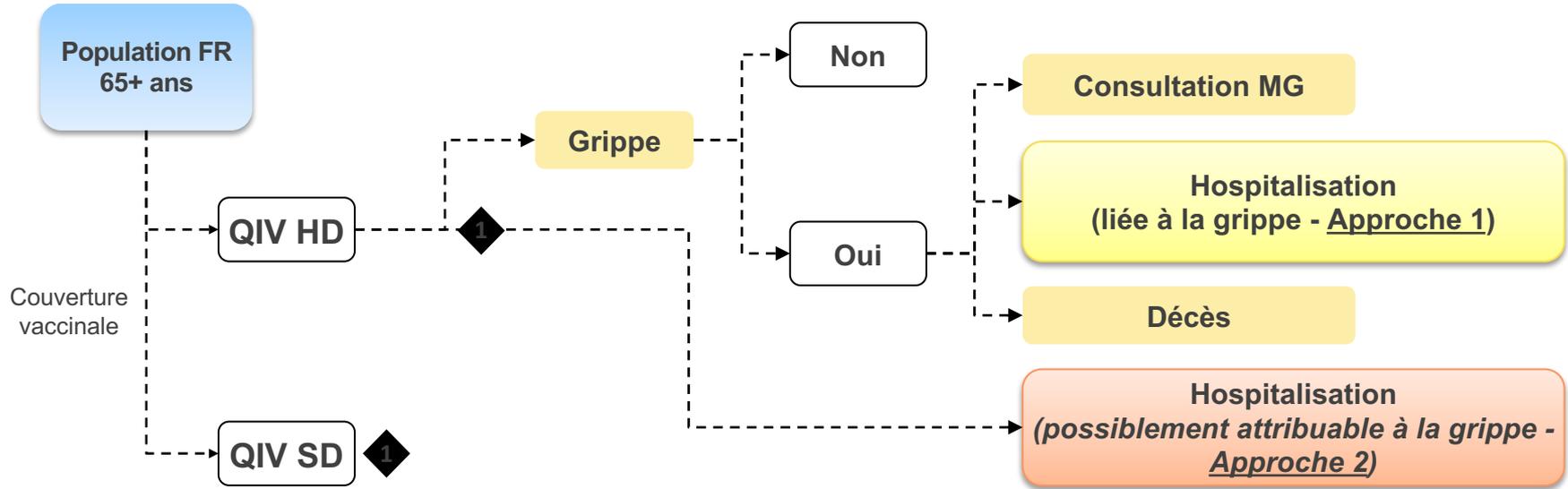
Une **étude de modélisation** a été réalisée pour mesurer l'**impact potentiel sur la santé publique de l'introduction du vaccin grippal quadrivalent HD en France**

- à la place du vaccin **QIV SD**
- dans la population âgée de **65 ans et +**
- avec une couverture vaccinale à **50%**
- **et** avec une hypothétique couverture vaccinale à **75%**

HD= Haute Dose ; QIV SD= Quadrivalent Influenza Vaccine Standard Dose

Approche Méthodologique (1/2)

Modèle statique (arbre décisionnel) évalué par la HAS⁶



HAS= Haute Autorité de Santé ; MG= Médecin Généraliste ; QIV HD= Quadrivalent Influenza Vaccine High Dose ; QIV SD= Quadrivalent Influenza Vaccine Standard Dose

22^{es} JNI, Montpellier du 30/08 au 1^{er}/09/2021

Approche Méthodologique (2/2)

2 approches distinctes retenues pour modéliser les hospitalisations

Hospitalisations

Approche 1

Hospitalisations liées à la grippe

Définition	Excès d'hospitalisation respiratoire liées à la grippe
Source	Fardogrip (2019) ⁷
Codes CIM-10	J00 – J99 ajustés à la circulation du virus

Approche 2

*Hospitalisations possiblement
attribuables à la grippe*

Définition	Hospitalisation pour cause cardio-respiratoire possiblement attribuable à la grippe
Source	PMSI (2013/14 – 2017/18) ⁸
Codes CIM-10	I00-I99 et J00-J99 ajustés à l'étude FIM12 [*]

^{*}DiazGranados CA, et al. N Engl J Med. 2014;371(7):635-645 ; Les codes CIM-10 identifiés dans l'étude FIM12 représentent 76.60% de l'ensemble des codes I00-I99 et J00-J99

CIM= Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} édition ; PMSI= Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

Hypothèses et Données du Modèle

Paramètres	Valeur		Référence
	65 – 74 ans	75+ ans	
Données épidémiologiques & Probabilités de transition			
Taux d'attaque grippe (population non vaccinée 65 ans et plus)	7,2%		Somes <i>et al.</i> (2018) ⁹
Couverture vaccinale (QIV HD QIV SD)	50,0%		Santé Publique France (2019) ¹⁰
Probabilité de consultation d'un MG en cas de grippe	29,2%	17,9%	Réseau Sentinelles (2014-2019) ¹¹
Excès d'hospitalisation pour cause respiratoire (p100,000) – Approche 1	86,4	300,0	Fardogrip (2019) ⁷
Taux d'hospitalisation pour cause cardio-respiratoire (p100,000) – Approche 2	1 332,4	3 041,0	PMSI (2013/14 – 2017/18) ⁸
Probabilité de décès conditionnels à la grippe	0,36%	2,46%	Fardogrip (2019) ⁷
Efficacité vaccinale (EV)			
EV du QIV SD contre les cas de grippe	50,0%		Govaert <i>et al.</i> (1994) ¹²
EV relative QIV HD vs QIV SD contre les cas de grippe	24,2%		DiazGranados <i>et al.</i> (2014) ⁵
EV du QIV SD contre les hospitalisations pour cause respiratoire	29,3%		Chit <i>et al.</i> (2015) ¹³
EV relative QIV HD vs QIV SD contre les hospitalisations pour cause cardio-respiratoire	18,2%		Lee <i>et al.</i> (2018) ¹⁴

EV= Efficacité Vaccinale ; MG= Médecin Généraliste ; QIV HD= Quadrivalent Influenza Vaccine High Dose ; QIV SD= Quadrivalent Influenza Vaccine Standard Dose

Événements évités avec la stratégie QIV HD versus QIV SD

	Cas de base (couverture vaccinale = 50%)			Scénario alternatif (couverture vaccinale = 75%)		
	QIV HD	QIV SD	Δ	QIV HD	QIV SD	Δ
Cas de grippe	651 987	709 196	-57 209	505 184	590 996	-85 813
Consultations MG	156 178	169 881	-13 704	121 012	141 568	-20 556
Hospitalisations						
<i>Approche 1: hospitalisations liées à la grippe*</i>	19 690	21 417	-1 728	15 256	17 848	-2 592
<i>Approche 2: hospitalisations attribuables à la grippe**</i>	195 399	213 882	-18 484	180 774	208 500	-27 725
Décès liés à la grippe	8 707	9 471	-764	6 747	7 893	-1 146

*Hospitalisation pour cause **respiratoire** (CIM-10 J00-J99)

** Hospitalisation pour cause **cardio-respiratoire** (CIM-10 I00 à I99 et J00 à J99)

MG= Médecin Généraliste ; QIV HD= Quadrivalent Influenza Vaccine High Dose ; QIV SD= Quadrivalent Influenza Vaccine Standard Dose

Discussion

- L'effet domino de la grippe rend complexe les mesures d'impact de la vaccination
- **L'approche 1 est conservatrice** en ne prenant en compte que les hospitalisations reliées à la grippe, et **sous-estime** ainsi le bénéfice du vaccin HD
- **L'approche 2** permet une estimation plus juste du fardeau de la grippe en prenant en compte les hospitalisations **potentiellement liées à la grippe**; cependant l'absence de donnée EV QIV SD en prévention des hospitalisations cardiorespiratoires peut conduire à une surestimation du bénéfice du vaccin HD
- Les taux d'hospitalisation varient selon les saisons et les souches en circulation, c'est pourquoi le modèle utilise une **moyenne sur 5 ans**; le modèle n'intègre pas les données des **saisons 2019/20 et 2020/21** étant **exceptionnelles dans le contexte de la COVID-19**

Conclusion

- La vaccination de la population française âgée de 65 ans et plus avec **QIV HD** à la place de QIV SD devrait réduire de **manière significative** le fardeau annuel de la grippe et de ses complications
- L'utilisation du vaccin HD devrait ainsi permettre de soulager l'ensemble du système de santé en France, notamment au cours de la période hivernale
- **La couverture vaccinale** contre la grippe en France reste **insuffisante** au regard des recommandations de l'OMS. L'impact de la grippe pourrait ainsi être **réduit davantage**, notamment avec le vaccin HD.

Informations et Remerciements

- Cette étude a été financée par Sanofi Pasteur
- Marie-Cécile Levant, Fabián Alvarez et Mathieu Uhart sont des employés de Sanofi Pasteur
- Florence Bianic et Mafalda Costa sont des employés de Syneos Health qui a reçu des fonds de Sanofi Pasteur pour mener à bien les travaux liés à cette étude
- Ces données ont été présentées au congrès européen ESWI 2020 (European Scientific Working group on Influenza) en Décembre 2020

Bibliographie (1/2)

- 1) Santé Publique France. 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/articles/la-grippe-une-epidemie-saisonniere>
- 2) Santé Publique France. Surveillance de la grippe en France, saison 2017-2018. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/34/2018_34_1.html
- 3) Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology*. 2007 Apr;120(4):435–46.
- 4) Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstein B. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr 1;46(7):1078–84.
- 5) DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014 Aug 14;371(7):635–45.
- 6) Haute Autorité de Santé. 2020. Avis CEESP EFLUELDA du 25 Juin 2020. https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p_3213028
- 7) FARDOGRIP: Etude du fardeau de la grippe en France. IQVIA. 2019 (non publié).
- 8) Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) Moyenne des saisons 2013/14 – 2017/18

Bibliographie (2/2)

- 9) **Somes MP, Turner RM, Dwyer LJ, Newall AT. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018 31;36(23):3199–207.**
- 10) **Santé Publique France. 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/articles/la-grippe-une-epidemie-saisonniere>**
- 11) **Réseau Sentinelles, Bilan annuel 2014 to 2019. <https://www.sentiweb.fr/france/fr/?page=bilan>**
- 12) **Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA*. 1994 Dec 7;272(21):1661–5.**
- 13) **Chit A, Roiz J, Briquet B, Greenberg DP. Expected cost effectiveness of high-dose trivalent influenza vaccine in US seniors. *Vaccine*. 2015 Jan 29;33(5):734–41.**
- 14) **Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, et al. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(5):435–43.**