



Le point sur : le vaccin contre la grippe “high dose”

Anne Mosnier, Open Rome & Groupe de travail grippe de la SFM (GEIG)

Liens d'intérêt

- Médecin généraliste et épidémiologiste
- Salariée du bureau d'études Open Rome et de la CPAM de Paris
- Participation à des groupes de travail
 - Comité scientifique du GEIG : pas de rémunération
 - Membre de groupes de travail HAS et CNAMTS (thèmes infectiologie)
- Invitations à des congrès ou des journées scientifiques : GEIG
- Dans le cadre de mon activité salariée
 - Interventions pour des formations autour des thèmes de la grippe et de sa vaccination
 - Participation à un board Sanofi sur la mise à disposition du vaccin tétravalent
- Dans le cadre associatif
 - Membre du CA du Réseau des GROG
 - Membre du CA de la SFSP

Objectif de cette présentation

Rapide point d'information sur le vaccin « high dose »:

- origine
- composition
- données d'efficacité
- données de tolérance
- commercialisation

Problématique de l'efficacité vaccinale

- Risque accru de grippe grave chez les personnes fragiles, notamment les plus âgées
- Efficacité vaccinale (EV) des vaccins inactivés perfectible
- EV réduite par l'immunosénescence chez les personnes les plus âgées
 - La stratégie vaccinale vise à protéger les personnes pour lesquelles la maladie représente un danger : l'objectif est avant tout de réduire le risque de décès et de complications graves en cas de grippe. En cas de vaccination, le risque d'être infecté par le virus de la grippe est diminué si les souches vaccinales sont antigéniquement apparentées aux virus circulants. Par ailleurs, les personnes qui ont la grippe malgré la vaccination ont probablement moins de risques de présenter des complications.
 - L'efficacité du vaccin est variable selon les années, selon les souches et selon les âges. mais reste globalement modérée. Même si certaines années, le nombre de cas évités chez les personnes vaccinées peut sembler faible, cela n'est pas négligeable au vu du nombre élevé de cas qui surviennent chaque hiver. D'après les estimations de l'Institut de veille sanitaire, la grippe saisonnière serait responsable en moyenne chaque année de 9 000 décès essentiellement chez les seules personnes âgées de 65 ans et plus. La vaccination permettrait, selon ces mêmes estimations et en l'état de la couverture vaccinale actuelle, d'éviter 2 000 décès chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Elle en éviterait davantage si la couverture vaccinale pour les personnes à risque était plus importante ^[1].

L'origine du vaccin « high dose »

- Recherche d'une stratégie d'amélioration la réponse AC chez les plus âgés
- Intérêt d'une 2^{ème} dose chez les plus âgés ?
- Parmi les pistes : idée d'un vaccin inactivé basé sur le même principe que le vaccin trivalent inactivé standard (TIVSD) mais plus dosé

Composition du vaccin « high dose »

- Vaccin à base de virions fragmentés
- Même process de fabrication que les autres vaccins inactivés
- Dose d'hémagglutinine multipliée par 4 pour chaque souche
 - 60 mcg HA de chaque souche (TIVHD), soit 4 x la quantité d'HA du vaccin trivalent standard (TIVSD)
- 0,5 mL par dose (IM)

Les principales études

Randomized, Double-Blind Controlled Phase 3 Trial Comparing the Immunogenicity of High-Dose and Standard-Dose Influenza Vaccine in Adults 65 Years of Age and Older

RCT
 1 saison
 2006-2007
 3 876 inclus

Ann R. Falsey,^{1,2} John J. Treanor,² Nadia Tornieporth,³ Jose Capellan,⁵ and Geoffrey J. Gorse⁴

JID 2009:200 (15 July) • Falsey et al.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults

Carlos A. DiazGranados, M.D., Andrew J. Dunning, Ph.D., Murray Kimmel, D.O., Daniel Kirby, B.Sc., John Treanor, M.D., Avi Collins, B.Sc.N., Richard Pollak, D.P.M., Janet Christoff, R.N., John Earl, M.D., Victoria Landolfi, M.Sc., M.B.A., Earl Martin, D.O., Sanjay Gurunathan, M.D., Richard Nathan, D.O., David P. Greenberg, M.D., Nadia G. Tornieporth, M.D., Michael D. Decker, M.D., M.P.H., and H. Keipp Talbot, M.D., M.P.H.

N ENGL J MED 371;7 NEJM.ORG AUGUST 14, 2014

RCT
 2 saisons
 2011-2013
 31 989 65+



Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial

Stefan Gravenstein, HEdward Davidson, Monica Taljaard, Jessica Ogarek, Pedro Gozalo, Lisa Han, Vincent Mor

Summary

Lancet Respir Med 2017; 5:738-46
 Background Immune responses to influenza vaccines decline with age, reducing clinical effectiveness. We compared the effect of the more immunogenic high-dose trivalent influenza vaccine with a standard-dose vaccine to identify the

Simple aveugle
 1 saison
 2013-2014
 823 EHPA

Données d'efficacité [Falsey]



Table 2. Comparison of responses to high-dose (HD) and standard-dose (SD) influenza vaccine.

Response, by antigen	HD vaccine recipients ^a (n = 2576)		SD vaccine recipients ^a (n = 1275)		HAI GMT ratio for HD and SD vaccine, (95% CI)
	Subjects with valid serologic result, no.	HAI GMT (95% CI)	Subjects with valid serologic result, no.	HAI GMT (95% CI)	
GMT					
A/H1N1					
Day 0	2553	28.5 (27.4– 29.7)	1267	29.4 (27.7– 31.1)	...
Day 28	2543	115.8 (111.4– 120.3)	1252	67.3 (63.7– 71.1)	1.7 (1.6– 1.8)
A/H3N2					
Day 0	2552	74.6 (70.3– 79.2)	1268	74.7 (68.6– 81.4)	...
Day 28	2544	608.9 (583.5– 635.3)	1252	332.5 (310.4– 356.1)	1.8 (1.7– 2.0)
B					
Day 0	2551	19.3 (18.6– 20.1)	1267	19.0 (17.9– 20.0)	...
Day 28	2542	69.1 (66.6– 71.6)	1252	52.3 (49.5– 55.3)	1.3 (1.2– 1.4)
Seroconversion^b					
		Subjects, % (95% CI)		Subjects, % (95% CI)	Percentage difference in rate (95% CI)
A/H1N1	2531	48.6 (46.6– 50.5)	1249	23.1 (20.2– 25.6)	25.4 (22.4– 28.5)
A/H3N2	2531	69.1 (67.3– 70.9)	1248	50.7 (47.9– 53.5)	18.4 (15.1– 21.7)
B	2529	41.8 (39.8– 43.7)	1249	29.9 (27.4– 32.6)	11.8 (8.6– 15.0)
Seroprotection^c					
A/H1N1	2543	89.9 (88.7– 91.0)	1252	76.8 (74.3– 79.1)	13.1 (10.5– 15.8)
A/H3N2	2544	99.3 (98.9– 99.6)	1252	96.5 (95.3– 97.4)	2.8 (1.7– 3.9)
B	2542	79.3 (77.6– 80.3)	1252	67.6 (64.9– 70.2)	11.7 (8.7– 14.7)

NOTE. Superiority was demonstrated if the lower limit of the 95% confidence interval for the difference in seroconversion rates (i.e., HD vaccine minus SD vaccine) was >10%, and noninferiority was shown if the lower limit was >–10%. The ratios of the hemagglutination inhibition (HAI) geometric mean titers (GMT) for HD vaccine and SD vaccine were assessed for all vaccine strains. Superiority was demonstrated if the lower limit of the 95% confidence interval for the ratio was >1.5, and noninferiority was defined as an HAI GMT ratio value >0.67. For HD vaccine to be considered superior to SD vaccine overall, for each measure it was required to demonstrate superiority for at least 2 of the 3 vaccine strains without demonstrating inferiority for any strain. CI, confidence interval.

^a n values are the number of subjects used for the immunogenicity analysis (i.e., the counts of subjects as randomized rather than as actually vaccinated; see figure 1A).

^b Paired samples with prevaccination (day 0) HAI titer <1:10 and postvaccination (day 28) titer ≥1:40 or a ≥4-fold increase from day 0 to day 28.

^c Postvaccination samples with HAI GMT ≥1:40

Critères de supériorité :

- Ratio GMT (limite inférieur IC95 > 1,5)
- ≠ taux de séroconversion (> 10 %)

Critères atteints pour les souches (H1N1) et (H3N2)

Non-infériorité pour la souche B

Données de tolérance [Falsey]

- Réactions locales plus fréquentes chez les personnes vaccinées par TIVHD, mais légères à modérées
- Pas de sur-risque d'EIG
- Pas plus de recours au soins dans les 6 mois

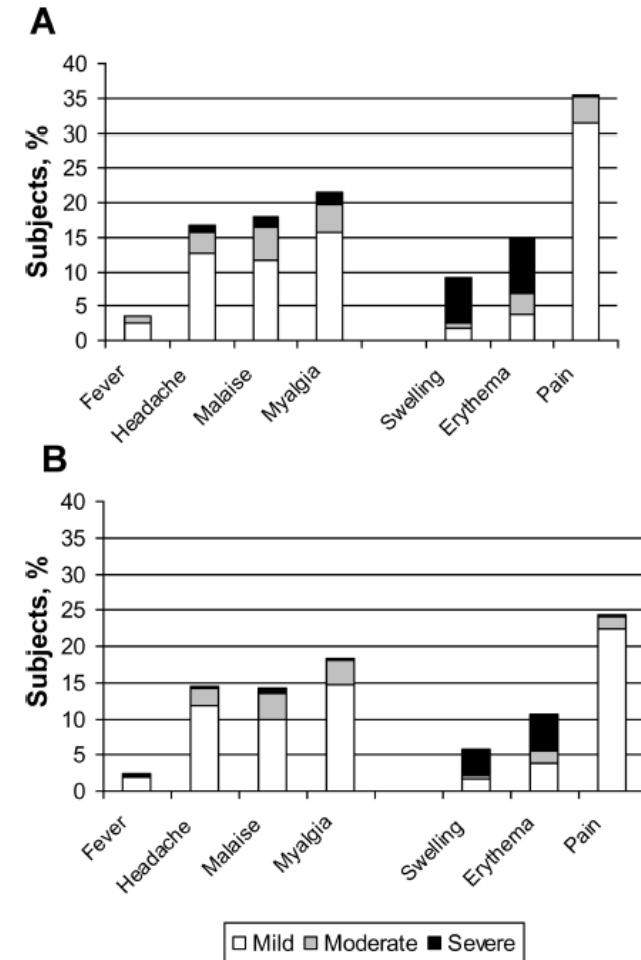


Figure 2. Local and systemic symptoms reported by recipients of high-dose influenza vaccine (A) and standard-dose influenza vaccine (B) during the 7 days after vaccination. See Methods for details about how symptoms were categorized.

Données d'efficacité [DiazGranados]

- Critère principal : ILI avec grippe virologiquement confirmée (toutes grippes confondues)
- Critère de supériorité : borne inférieure de IC95% pour l'EV relative >9,1%
- 529 cas de grippe :
 - 228 (1,4%) dans le groupe TIVHD
 - 301 (1,9%) dans le groupe TIVSD
- EV relative du TIVHD par rapport TIVSD = 24,2% [IC95 : 9,7-36,5]
- Critère de supériorité respecté

Données de tolérance [DiazGranados]

- 8 mois de surveillance post-vaccination
- Au moins 1 EI analysé pour 1 323 (8,3%) des participants du groupe TIVHD et 1 442 (9%) des participants du groupe TIVSD
- Ces taux correspondaient aux fréquences attendues pour de tels événements dans les populations étudiées
- 3 EI classés comme liés à la vaccination dans le groupe TIVHD (dans le groupe TIVSD) :
 - paralysie du VI 1 jour après la vaccination
 - choc hypovolémique associée à une diarrhée débutant un jour après la vaccination
 - encéphalomyélite aiguë disséminée 117 jours après la vaccination
- Les trois les événements se sont résolus avant la fin de l'étude

Données d'efficacité [Gravenstein]

- Critère principal : hospitalisation pour symptomatologie respiratoire
- Incidence des hospitalisations significativement plus faibles dans les établissements où les résidents avaient reçu le TIVHD que dans ceux ayant reçu le TIVSD :
 - TIVHD : 0,185 pour 1 000 jours-résidents ou 3,4% sur 6 mois
 - TIVSD : 0,211 pour 1 000 jours-résidents ou 3,9% sur 6 mois
 - Risque relatif non ajusté : 0,888 [IC95% : 0,785-1,005, p = 0,061]
 - Risque relatif ajusté de 0,873 [IC95% : 0,776–0,982, p = 0,023)

Autres publications



Expert Review of Vaccines

ISSN: 1476-0584 (Print) 1744-8395 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ierv20>

Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: A systematic review and meta-analysis

Jason K.H. Lee, Gary K.L. Lam, Thomas Shin, Jiyeon Kim, Anish Krishnan, David P. Greenberg & Ayman Chit

To cite this article: Jason K.H. Lee, Gary K.L. Lam, Thomas Shin, Jiyeon Kim, Anish Krishnan, David P. Greenberg & Ayman Chit (2018): Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: A systematic review and meta-analysis, Expert Review of Vaccines, DOI: [10.1080/14760584.2018.1471989](https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1471989)

An Advisory Committee Review National Advisory Committee on Immunization (NACI)

Literature Review Update on the Efficacy and Effectiveness of High-Dose (Fluzone[®] High-Dose) and MF59-Adjuvanted (Fluad[®]) Trivalent Inactivated Influenza Vaccines in Adults 65 Years of Age and Older

Utilisation actuelle (1)



Première licence aux USA en 2009



Are there benefits of Fluzone High-Dose compared to standard dose seasonal flu vaccines for adults 65 years and older?

Data from clinical trials comparing Fluzone (a trivalent standard dose vaccine) to Fluzone High-Dose (a trivalent high-dose vaccine) among persons aged 65 years or older indicate that a stronger immune response (i.e., higher antibody levels) occurs after vaccination with Fluzone High-Dose. A [study published in the New England Journal of Medicine](#) [↗] indicated that the high-dose vaccine was 24.2% more effective in preventing flu in adults 65 years of age and older relative to a standard-dose vaccine. The confidence interval for this result was 9.7% to 36.5%. A separate [study published in The Lancet Respiratory Medicine](#) [↗] reported that Fluzone High-dose was associated with a lower risk of hospital admissions compared with standard-dose Fluzone for people aged 65 years or older, especially those living in long-term care facilities. The study compared hospitalization rates among more than 38,000 residents of 823 nursing homes in 38 states during the 2013-14 flu season.

How safe is Fluzone High-Dose?

Some adverse events (which are also reported after regular flu vaccines) were reported more frequently after vaccination with Fluzone High-Dose than after standard-dose inactivated influenza vaccines. The most common adverse events experienced during clinical studies were mild and temporary, and included pain, redness at the injection site, headache, muscle aches, and malaise. Most people had minimal or no adverse events after receiving the Fluzone High-Dose.

Utilisation actuelle (2)

- Commercialisation actuelle aux USA, Canada et Australie
- Passage du TIVHD au QIVHD en cours
- Europe ?

