

# DRIVEN Une étude de cohorte rétrospective évaluant l'efficacité en vie réelle du vaccin grippal haute dose comparé au dose standard en France en 2021/2022 : robustesse des résultats via 2 méthodes d'ajustement

Hélène Bricout<sup>1\*</sup>, Marie-Cécile Levant<sup>1</sup>, Nada Assi<sup>2</sup>, Pascal Crépey<sup>3</sup>, Marine Dufournet<sup>1</sup>, Jacques Gaillat<sup>5</sup>, Gaétan Gavazzi<sup>6,7</sup>, Benjamin Grenier<sup>2</sup>, Odile Launay<sup>4</sup>, Anne Mosnier<sup>8</sup>, Fanny Raguideau<sup>2</sup>, Laurence Watier<sup>9</sup>, Rebecca C Harris<sup>10</sup>, Ayman Chit<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Sanofi Vaccines, Lyon, France  
<sup>2</sup> Heva, Pôle Epidémiologie, Lyon, France  
<sup>3</sup> Ecole des hautes études en santé publique, CNRS, Université de Rennes, ARENES - UMR 6051, Recherche sur les services et le management en santé - Inserm U 1309, Rennes, France  
<sup>4</sup> Inserm CIC 1417, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Cochin, Université Cité Paris, Paris, France  
<sup>5</sup> Service de Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Annecy Genevois, Annecy, France  
<sup>6</sup> CHU Grenoble Alpes, Service Universitaire de Gériatrie Clinique, CS 10217, Grenoble, France

<sup>7</sup> Laboratoire T-Raig TIMC-IMAG CNRS 5525 Université Grenoble-Alpes, France  
<sup>8</sup> Open Rome, Paris, France  
<sup>9</sup> Epidemiology and modelling of bacterial escape to antimicrobials, Institut Pasteur, Paris, France  
<sup>10</sup> Sanofi Vaccines, Singapore  
<sup>11</sup> Leslie Dan Faculty of Pharmacy, University of Toronto, Toronto, Canada

\*Auteur p: helene.bricout@sanofi.com



## CONTEXTE

- Le vaccin HD est un vaccin antigrippal inactivé contenant 60 µg d'hémagglutinine (HA) pour chaque souche, soit quatre fois plus d'antigène qu'un vaccin SD. Dans un essai contrôlé randomisé pivot, le vaccin HD a démontré une efficacité vaccinale relative (rVE) significativement supérieure de 24,2 % (9,7-36,5 %) par rapport au vaccin SD pour la prévention de la grippe confirmée en laboratoire<sup>1</sup>
- En 2021-2022, le vaccin HD a été introduit pour la première fois dans le cadre du programme national de vaccination français comme alternative au vaccin SD pour les adultes âgés de ≥65 ans<sup>2</sup>
- Cette étude de cohorte rétrospective a estimé la rVE du vaccin HD par rapport au vaccin SD contre les hospitalisations liées à la grippe dans un contexte réel en France.

## MÉTHODOLOGIE

### Schéma de l'étude

Étude de cohorte rétrospective nationale utilisant la base de données de l'assurance maladie française liée à la base de données administrative hospitalière (SNDS).

### Période de l'étude

Période de vaccination : 1<sup>er</sup> septembre 2021 au 28 février 2022  
 Période de suivi : 1<sup>er</sup> septembre 2021 au 30 juin 2022

### Traitement de l'étude

Vaccins grippaux HD ou SD

### Population d'étude

Adultes âgés de ≥65 ans en communauté au début des saisons

### Résultats

- Hospitalisations pour grippe** (codes CIM-10 de sortie pour grippe)
- Hospitalisations non spécifiques de la grippe** (codes CIM-10 de sortie pour pneumonie, P/I, pour causes respiratoires, cardiovasculaires, cardiorespiratoires)

### Covariables

Caractéristiques sociodémographiques, caractéristiques cliniques à l'inclusion, accès aux soins/consommation de soins identifiés à l'aide des hospitalisations, des procédures médicales ou de la délivrance de médicaments au cours des 5 dernières années

### Analyse statistique

#### Analyse principale

L'analyse principale a été conduite sur une population appariée sur le score de propension (PS) avec un ratio 1 HD:4 SD et une contrainte exacte sur âge, sexe, semaine de vaccination et région. Les ratios de taux d'incidence (IRR) ont été estimés par des modèles de régression de Poisson conditionnelles.

#### Analyse de stabilité

Comme analyse de stabilité, la pondération inverse (ou IPTW), technique alternative, a été utilisée pour apprécier la robustesse des résultats.

#### Analyse de sensibilité

Variations de la définition des critères de jugement : prise en compte des codes de sortie principaux & secondaire-associés et de l'implication du COVID dans l'admission. Restriction de l'analyse au pic de la saison grippale (du 28 février au 1er mai 2022).

### Sélection de la cohorte d'étude

**7 832 853 individus âgés de ≥65 ans** vivant en communauté et vaccinés contre la grippe pendant la saison 2021/22 en France  
**431 643** ont reçu le vaccin HD      **7 401 210** ont reçu le vaccin SD

**7 396 968 ont été inclus dans la procédure d'appariement** après application des critères d'exclusion (c.-à-d. vivant dans les départements d'outre-mer, survenue des critères de jugement de l'étude entre le début de la saison et la date de vaccination +14 jours, données manquantes sur la région ou l'indice de privation (Fdep), vaccins grippaux reçus en 2020/21 ou vaccinés deux fois pendant la saison)  
**405 735** ont reçu le vaccin HD      **6 991 233** ont reçu le vaccin SD

**Après un appariement 1:4**, la population d'analyse était :  
**405 385** vaccinés HD (99.9% ont été appariés avec succès)      **6 991 233** vaccinés SD

## RÉSULTATS

### Description de la population

#### Cohortes non appariées

- A l'inclusion, les vaccinés HD étaient plus âgés que les vaccinés SD et présentaient une prévalence significativement plus élevée de la plupart des comorbidités d'intérêt et de multiples comorbidités
- Pendant la période de suivi, ils présentaient un taux de décès post-hospitalisation de 2% vs 1,5% (Tableau 1).

Caractéristiques	HD	SD
<b>Nombre d'individus</b>	431 643	7 401 210
<b>Age, moyenne (± écart-type)</b>	77,4 (7,9)	75,9 (7,7)
<b>Femmes, %</b>	55,9	54,4
<b>Décès</b>	2,0	1,5
<b>Fin du suivi</b>	97,7	98,2
<b>Hospitalisation pour toutes causes au cours des 12 derniers mois, moyenne (± écart-type)</b>	0,1 (±0,8)	0,1 (±0,9)
<b>Consultations chez le généraliste au cours des 12 derniers mois, moyenne (± écart-type)</b>	6,2 (±4,8)	5,9 (±4,6)
<b>Vaccination antigrippale en pharmacie, %</b>	50,5	42,6
<b>Vaccination antigrippale au cours de la saison précédente, %</b>	91,3	90,1
<b>Vacciné contre la COVID-19*, %</b>	93,1	93,6
<b>Vaccination antipneumococcique au cours des 5 dernières années, %</b>	11,7	11,4
<b>Diabète</b>	19,7	19,4
<b>MPOC/Asthme, %</b>	11,7	11,5
<b>Maladies cardiovasculaires, %</b>	27,7	26,0
<b>Individus immunodéprimés, %</b>	18,4	18,1
<b>Nombre de maladies chroniques, %</b>		
Aucune	45,2	47,6
1	32,2	31,4
2	14,4	13,5
3	5,4	5,1
4	1,9	1,7
5	0,6	0,5
6	0,2	0,2

Les différences entre toutes les variables pour les vaccins HD et SD étaient significatives (p<0,0001).

\*Vacciné contre la COVID-19 est une variable identifiée comme telle au sein de la base de données. Elle reflète le statut de vaccination contre la COVID-19 de chaque patient à la date d'indexation durant la période actuelle. (Cela peut se référer à une dose unique, deux, ou trois, selon l'éligibilité de l'individu).

### Cohorte appariée

- Après appariement, les individus avaient des caractéristiques mesurées similaires. Les différences standardisées ont montré un bon équilibre pour toutes les variables incluses dans la procédure d'appariement (i.e., valeur absolue de la différence standardisée <0,1).
- Dans le groupe HD comparé au groupe SD, il y avait une tendance non significative pour :
  - Prévalence plus élevée des maladies chroniques (ex: 27,9 % de maladies cardiovasculaires pour HD vs 26,7 % pour SD).
  - Prévalence plus élevée de multiples maladies chroniques (55,0 % pour HD avec au moins une comorbidité vs 51,8 % pour SD)
  - Taux de mortalité plus élevé (1,9 % pour HD vs 1,6 % pour SD).

### IPTW

- Les caractéristiques des pseudo-population pondérées étaient comparables, i.e. les différences standardisées ont montré un bon équilibre pour toutes les variables incluses dans la pondération (valeur absolue de la différence standardisée <0,1).

### Résultats

- La vaccination HD était associée à une diminution de 23,3% (8.4%; 35.8%) des hospitalisations pour grippe comparé aux vaccinés DS avec l'analyse principale (appariement sur le PS). La méthode IPTW a estimé la rVE à 22,2% (8%; 36%) pour la prévention des hospitalisations pour grippe. (table 2)
- Pas de différence significative entre HD et SD observée sur les hospitalisations non spécifique de la grippe, sauf pour les hospitalisations cardiovasculaires avec une rVE de -2.87 (-5.66; -0.16). Les résultats via la méthode IPTW n'ont pas montré de différence significative sur les hospitalisations non spécifique de la grippe. (table 2)

Hospitalisations	Analyse principale: appariement sur le PS			Analyse de stabilité: IPTW		
	IRR HD vs SD (95% CI)	rVE % (95% CI)	P-value	IRR HD vs SD (95% CI)	rVE% (95% CI)	P-value
<b>Grippe</b>	<b>0.77 (0.64;0.92)</b>	<b>23.29 (8.38;35.77)</b>	<b>0.0034</b>	<b>0.78 [0.66;0.91]</b>	<b>22.22 [8.57;33.83]</b>	<b>0.0023</b>
<b>Pneumonie</b>	1.03 (0.97;1.09)	-3.03 (-9.37;2.95)	0.3280	1.01 [0.95;1.06]	-0.52 [-6.11;4.78]	0.8514
<b>Pneumonie et/ou grippe</b>	1.00 (0.94;1.06)	0.10 (-5.73;5.61)	0.9720	0.98 [0.93;1.03]	2.11 [-3.05;7.02]	0.4155
<b>Respiratoires</b>	1.02 (0.97;1.08)	-2.40 (-7.86 ;2.79)	0.3719	1.00 [0.95;1.05]	0.15 [-4.62;4.70]	0.9510
<b>Cardiovasculaires</b>	<b>1.03 (1.00;1.06)</b>	<b>-2.87 (-5.66; -0.16)</b>	<b>0.0376</b>	1.00 [0.98;1.03]	-0.30 [-2.65;1.99]	0.7968
<b>Cardio-respiratoires</b>	<b>1.02 (1.00;1.05)</b>	<b>-2.42 (-4.97;0.06)</b>	<b>0.0557</b>	1.00 [0.98;1.02]	-0.16 [-2.32;1.95]	0.8848

### Discussion

#### Points forts

- Étude de grande envergure** : 8 millions de personnes âgées de ≥65 ans vaccinées, toutes les doses HD remboursées capturées (405 735 doses).
- Les tests PCR contre la grippe ont été largement utilisés, améliorant la **spécificité du codage de la grippe**<sup>4</sup>
- La rVE observée du HD sur les hospitalisations pour grippe dans ce contexte d'étude observationnelle est **en ligne avec les résultats des essais contrôlés randomisés et des méta-analyses**

#### Limitations

- Confusion par indication** : HD priorisé pour les personnes âgées/avec de multiples comorbidités (recommandation SFGG).
- Les facteurs de confusion non mesurés restants ne peuvent être exclus en raison de la nature observationnelle de l'analyse
- Schéma épidémiologique** : épidémiologie virale atypique en 21/22 et co-circulation du SARS-CoV2.
- 5 % à risque** : compte tenu de l'échantillon de grande taille, toute petite taille d'effet significative doit être interprétée avec prudence.

## CONCLUSION

- Dans un contexte de forte circulation de SARS-CoV2 et une probable priorisation du vaccin HD vers les individus les plus fragiles, les taux d'hospitalisations pour grippe étaient significativement inférieurs chez les vaccinés HD comparativement aux vaccinés DS (rVE = 23,3 % (IC à 95 % : 8,4-35,8)). Les résultats étaient robustes aux différentes méthodes statistiques et en accord avec la littérature.
- Ces résultats fournissent de nouvelles preuves du bénéfice clinique important des vaccins HD et s'ajoutent aux preuves existantes sur **12 saisons grippales** et plus de 45 millions d'adultes âgés de ≥65 ans dans des études randomisées et observationnelles<sup>2</sup>

### Abbreviations

aIRR, adjusted incidence ratio rate; arVE, adjusted relative vaccine efficacy; CI: confidence interval; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; GP: general practitioner; HD: high dose inactivated influenza vaccine; HA: hemagglutination; ICD, international classification of disease; IRR, incidence ratio rate; PCR: polymerase chain reaction; P/I: pneumonia and/or influenza; rVE: relative vaccine efficacy; SD: standard dose influenza vaccine; SFGG: Société Française de Gériatrie et Gerontologie; SNDS: Système National des Données de Santé; STD, standard deviation; UTI: urinary tract infection

### Références

- Diaz Granados C.A. et al. N Engl J Med. 2014; 371:635-645.
- Lee J.K.H. et al. Vaccine X. 2023;14:100327.
- Bricout H. medRxiv. 2023.06.15.23291345; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.06.15.23291345>.
- HAS. Haute Autorité de Santé - Distinguer la grippe de la COVID-19 : dans quelles situations et avec quels tests ? (has-sante.fr) (Accessed February 2024).

### Financement

Cette étude a été financée par Sanofi.

### Remerciements

Le soutien rédactionnel médical a été fourni par Shohini Ganguly, MS (Sanofi). Les auteurs souhaitent également remercier Anirban Sanyal, PhD, pour son soutien éditorial et la coordination du poster au nom de Sanofi.

### Conflicts d'intérêt

- HB, MCL, MD, RCH et AC sont des employés de Sanofi et peuvent détenir des actions de la société.
- OL rapporte être investigateur principal dans des essais de vaccins sponsorisés par Sanofi, MSD, Pfizer, GSK, Moderna. Elle a reçu un soutien financier pour participer à des congrès médicaux et des honoraires personnels pour sa participation à des conseils consultatifs pour Sanofi, MSD, Pfizer et GSK
- AM rapporte avoir participé à un comité consultatif organisé par Sanofi et être membre du conseil scientifique du GEIG et de l'étude POSTHER (Herpès Zoster Study, GSK).LW has received consulting fees from HEVA, IQVIA and Pfizer for works outside the submitted work
- NA, BG et FR sont des employés de HEVA, qui ont reçu des financements de Sanofi pour mener l'étude.
- JG rapporte avoir participé à des comités consultatifs organisés par GSK, MSD, Pfizer et Sanofi.
- PC rapporte avoir participé à des comités consultatifs organisés par Sanofi et être consultant pour Sanofi
- GG rapporte avoir participé à des comités consultatifs organisés par Astellas, AstraZeneca, BioMérieux, MSD, Pfizer, Sanofi, Sanofi Pasteur, Sanofi Pasteur-MSD et Vifor, agissant en tant que consultant et intervenant pour ces sociétés, et avoir participé à des congrès sur invitation d'Eisai, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi et Vifor.