

Vaccins contre la grippe saisonnière l'existant

Catherine Weil Olivier
Université Paris VII, France

GEIG, Paris, Avril 2014

Conflicts of interest

- Grants for congresses: GSK, Pfizer, SP-MSD
- Conferences, meetings: Baxter, GSK, Novartis, Pfizer, SP-MSD

Agenda

- Vaccines available tri- or quadrivalent
 - Safety
 - Efficacy
- Vaccine coverage rates and effectiveness
- Constraints / limits

Influenza Vaccines available in Europe

	Vaccins cultivés sur oeuf	Vaccins sur culture cellulaire
Trivalents	+	+
- Inactivés injectable		+
- Vivant atténué par voie nasale	+	
Quadrivalents	+	
- Inactivés injectable	+	
- Vivant atténué par voie nasale	+	

Vaccins trivalents inactivés contre la grippe

Vaccin (Nom commercial)	Seringue préremplie	Nature	Commercialisé
AGRIPPAL	+	antigènes de surface	+ Novartis
FLUARIX	+	virion fragmenté	+ GSK
GRIPGUARD*	+	antigènes de surface avec adjuvant MF59	-
IMMUGRIP	+	virion fragmenté	+ Pierre Fabre
INFLUVAC	+	antigènes de surface	+ Abbott
INTANZA 9 µg	Suspension injectable	virion fragmenté	+ SP-MSD
MUTAGRIP*	+	virion fragmenté	-
TETAGRIP*	+	virion fragmenté	-
VAXIGRIP / VAXIGRIP ENFANTS*	+	virion fragmenté	+ SP-MSD
VAXIGRIP ENFANTS*	+	virion fragmenté	-

* Encore commercialisés en saison 2010-11

Vaccins disponibles pour la saison 2013-14 en France

Nom commercial	Laboratoires	Type de vaccin	Voie d'admin.	Préparation
AGRIPPAL	Novartis Vaccines	Vaccin grippal inactivé à antigènes de surface		
INFLUVAC	Abbott Products			
FLUARIX	GlaxosmithKline			
IMMUGRIP	Pierre Fabre Médicament	Vaccin grippal inactivé à virion fragmenté	IM ou SC	Cultivés sur œufs de poule embryonnés
VAXIGRIP	Sanofi Pasteur MSD			
FLUENZ	MedImmune	Virus grippal vivant atténué	Nasale	

Vaccin vivant atténué contre la grippe

Fluenz® (Flumist® aux USA)

- Souches grippales contenues **adaptées au froid et thermosensibles**
 - se répliquent dans la muqueuse nasale plutôt que dans les voies respiratoires inférieures
 - atténuées, elles ne causent pas le syndrome grippal classique

Antigènes contenus dans les vaccins contre la grippe pour la saison 2013-14 en hémisphère Nord

Vaccins trivalents

- un virus analogue à A/California/7/2009 (H1N1)pdm09;
- un virus A(H3N2) antigéniquement analogue au vaccin prototype contre le virus A/Victoria/361/2011 à propagation intercellulaire ; les virus A/Texas/50/2012, antigéniquement analogues à A/Victoria/361/2011, ont été utilisés
- un virus analogue à B/Massachusetts/2/2012 (lignée Yamagata)

Vaccins quadrivalents : contiennent les trois virus sus-mentionnés et un virus analogue à B/Brisbane/60/2008 (lignée Victoria)

Vaccins trivalents inactivés contre la grippe en pratique

- Tous se font par voie IM ou SC profonde SAUF Intanza® par voie intradermique
- Sans conservateur, sans adjuvant
- À partir de 6 mois d'âge sans limite d'âge supérieure
- Indications*: groupes à risque / femmes enceintes / entourage des personnes vulnérables/ professionnels de santé
- Co-administration possible avec les autres vaccins (inactivés ou vivants atténués) recommandés du calendrier vaccinal

Vaccins trivalents saisonniers (saison 2013-14) mis à disposition

Vaccin vivant atténué (Fluenz®)

- Administré en pulvérisation intranasale
- Disponible uniquement en milieu hospitalier
- Sans adjuvant
- Vaccin indiqué dans la **tranche d'âge des 2-17 ans**
- **Contre-indiqué:** femmes enceintes,
immunodéprimés, asthme sévère « actif »
- Précaution d'emploi: entourage des
immunodéprimés

Vaccins quadrivalents contre la grippe

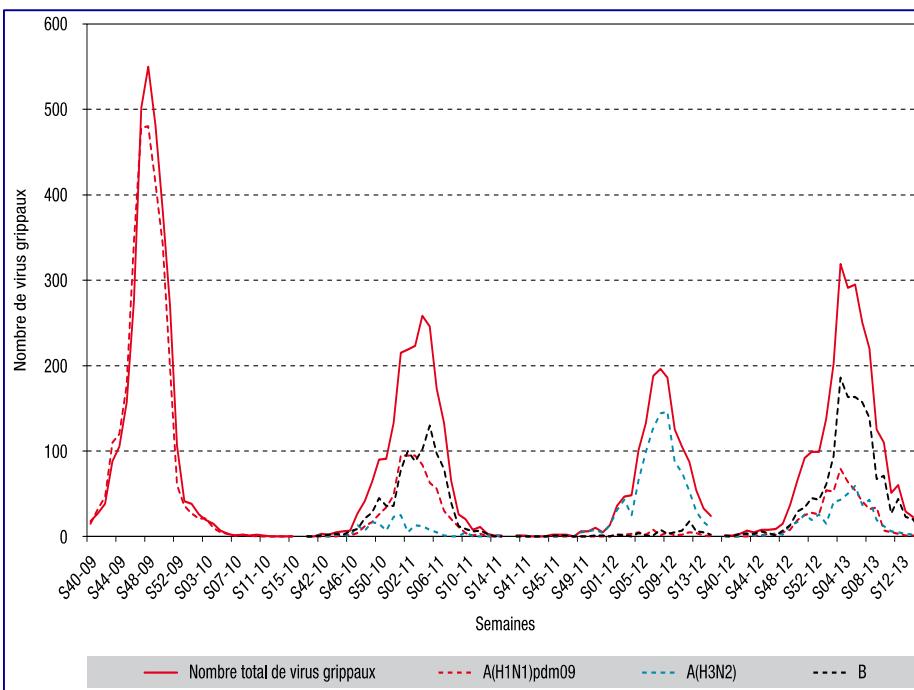
Pourquoi?

- **Épidémiologie de la grippe de type B**
 - **Epidémies** signalées dans de nombreux pays
 - Depuis le milieu des années 1980, les virus de type B ont évolué en **deux lignées antigéniquement distinctes**: virus analogues à **B/Yamagata/16/88 et B/Victoria/2/87**
 - Les 2 lignages (Victoria et Yamagata) continuent de circuler et **contribuent de façon variable à la grippe chaque année.**
 - La proportion des virus du lignage Yamagata est en augmentation dans de nombreux pays
- **Diminuer l'incidence de la grippe de type B** (nombre de complications, d'hospitalisations) ainsi que la mortalité

Épidémiologie des virus grippaux saisonniers

Circulation imprévisible du virus B et de son lignage

Évolution du nombre de virus grippaux en fonction du type/sous-type. Réseau des Grog, CNR des virus *influenzae*, laboratoires de virologie partenaires Grog, semaines 40/2009-15/2013, France métropolitaine



France saison 2012-13

- Virus de type A = 45%
- A(H1N1)pdm09 = 21%
- A(H3N2) = 18%
- Virus A non sous-typés = 6%
- Virus de type B = 55%

Vaccins quadrivalents contre la grippe en Europe

- **Vaccins ayant obtenu une AMM**
 - GSK inactivé injectable
 - ✓ AMM juin 2013
 - ✓ procédure décentralisée
 - Vaccin Fluenz tetra vivant atténué par voie nasale chez les enfants de 2 à 17 ans révolus
 - ✓ AMM décembre 2013
 - ✓ procédure centralisée
- **Pour les deux vaccins: démarche en cours au CTV/HCSP**

Vaccin quadrivalent vivant atténué contre la grippe

- « **Fluenz Tetra**, a quadrivalent seasonal influenza vaccine (J07BB03), contains cold-adapted, live attenuated influenza viruses that induce an immune response (mucosal and circulating antibodies) against the antigens (A/H3N2, A/H1N1, and B strains of the Victoria and Yamagata lineages) »
- **Flumist tetra*** already available in the US for season 2013-14 in replacement of Flumist®

Sécurité vaccinale des vaccins trivalents contre la grippe

Vaccins inactivés: un profil de sécurité d'emploi rassurant



- ◆ Plus de 50 années d'utilisation dans le monde sans identification du moindre signal de pharmacovigilance confirmé
- ◆ El généralement bénins et transitoires : réactions au site d'injection, céphalée, myalgie, fièvre, malaise ($\geq 1\%$, $< 10\%$)
- ◆ Contre-indications : hypersensibilité avérée aux substances actives, à l'un des excipients aux œufs, aux protéines de poulet, aux substances présentes à l'état de traces
- ◆ Aucun signal de pharmacovigilance issu du suivi national PV des vaccins trivalents contre la grippe saisonnière 2010/2011

Source: RCP; CNPV 27/09/2011, ANSM

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

3

Syndrome de Guillain Barré (SGB) et vaccination contre la grippe saisonnière (TIV) ou H1N1 pdm 2009

- 1976: vaccin contre la grippe porcine H1N1 associé à une élévation du risque de SGB
 - **Etudes effectuées entre 1976 et 2005***: relation causale entre le SGB chez les adultes et TIV: données insuffisantes pour confirmer ou infirmer son existence
 - **Etudes plus récentes** : risque absolu de présenter un SGB durant la période qui suit la vaccination TIV et contre la grippe A(H1N1)pdm09 : **# 1 cas en excès / Million de doses**
- **Risque de SGB associé à l'infection grippale elle-même 5-7 fois plus fort qu'après vaccination contre la grippe**
 - USA: 80 - 160 cas de GBS chaque semaine, indépendamment de toute vaccination.

► Profil de sécurité d'emploi du vaccin vivant atténué (Fluenz)

- ◆ Recul d'utilisation depuis 2003 aux USA sans préoccupation particulière (AMM européenne récente: 2011)
- ◆ Surtout congestion nasale/rhinorrhée (55 à 60%), perte d'appétit (15 à 20%) et céphalée (13%) transitoires
- ◆ Contre-indications :
 - Hypersensibilité avérée aux substances actives, à l'un des excipients aux œufs, aux protéines de poulet, aux substances présentes à l'état de traces
 - Immunodéprimés sauf ceux présentant une infection par le VIH asymptomatique ou sous corticothérapie topique/inhalée ou systémique à faible dose
 - Sous traitement par salicylés (Syndrome de Reye)

Autres contre indications du fluenz®

- Enfants de moins de 24 mois (risque accru de respiration sifflante) et sujets de 18 ans et plus
- Femmes enceintes (vaccin à virus vivant atténué)
 - manque de données suffisantes quant à son innocuité
 - NON contre-indiqué chez les femmes qui allaitent
- Sujets atteints d'asthme grave
 - glucocorticothérapie à forte dose (orale ou par inhalation) ou présentant une respiration sifflante active
 - intervention médicale pour respiration sifflante au cours des sept jours précédent la vaccination

Excrétion du virus vaccinal après vaccination LAIV

- Sa fréquence diminue avec l'âge et le temps écoulé depuis la vaccination
- Généralement insuffisante pour permettre la transmission de l'infection
- Rares cas de transmission de virus vaccinaux excrétés d'une personne vaccinée à une autre non vaccinée
- Eviter tout contact étroit avec des personnes gravement immunodéprimées (receveurs de greffe de moelle osseuse ...) pendant au moins 2 semaines suivant la vaccination

Fluenz® et antiviraux de la grippe

Précautions d'emploi

- Après l'arrêt du traitement par des antiviraux (oseltamivir et zanamivir)
 - attendre 48 heures avant d'administrer FluMist®
- Après la vaccination par FluMist®
 - attendre deux semaines avant d'administrer des antiviraux contre l'influenza, (sauf indication sur le plan médical)
- Revaccination au moins 48 heures après l'arrêt du traitement antiviral si antiviraux administrés entre 48 heures avant l'administration de FluMist® et 2 semaines après

Sécurité des vaccins saisonniers contre la grippe chez les femmes enceintes

Femmes enceintes (ANSM Oct 2013)

- « **Les données disponibles à ce jour confirment la sécurité d'emploi des vaccins anti-grippaux chez la femme enceinte.** »
- **Pas de sur-risque lié à la vaccination anti-grippale en France** (déclaration passive ; limites - sous-notification – connues)
- Événements indésirables rapportés
 - bénin et transitoire : prédominance de réactions attendues à type de réactions cutanées, céphalées, réactions au site d'injection et vertiges
 - cas graves rapportés: morts fœtales et de fausses couches spontanées à des taux observés très inférieurs aux taux globaux attendus

Sécurité des vaccins saisonniers contre la grippe; femmes enceintes

Bilan de pharmacovigilance et profil de sécurité d'emploi des vaccins grippaux chez la femme enceinte

Post H1N1 pdm monovalent vaccine (non adjuvanted)

	MORTS FOETALES (/1000 grossesses)		FAUSSES COUCHES spontanées (/100 grossesses)		Remarques	
	Post vaccin H1N1pdm	Population générale	Post vaccin H1N1pdm	Population générale		
USA	0,008	6,22	0,005		10,4-22,4%	
Europe	0,15	2,6 – 9,1	0,02		12-15%	N=322 000
France	0,15		0,015		10-20%	N=100 000

Efficacité des vaccins contre la grippe

Efficacité des TIV

- **Enfants bien portants âgés de 18 ou 16 ans ou moins (revue systématique et métanalyses) ***
 - entre 59 et 82 % contre la grippe confirmée en laboratoire,
 - entre 54 et 63 % contre la grippe sérologiquement confirmée
 - entre 33 et 36 % contre la maladie clinique
- Une seule étude avant l'âge de 2 ans (Hoberman); aucune étude avant l'âge de un an

* avec souches concordantes

Efficacité des TIV

- **Adultes bien portants**
 - **80 % (IC95 %, 56 - 91 %)** contre la grippe confirmée en laboratoire
 - Contre le syndrome grippal :
 - ✓ **30 % (IC95 %, 17 - 41 %)** (souche vaccinale appariée aux souches circulantes et activité grippale importante)
 - ✓ **50 % (IC95 %, 27 - 65 %)** durant certaines saisons avec souches circulantes discordantes (relative) le degré de protection croisée devrait varier (métanalyse)

Efficacité des TIV

- **Adultes de 60 ans et plus**
 - Efficacité vaccinale : réduite à **environ la moitié de celle des adultes bien portants**; varie selon le résultat clinique et la population étudiée
 - **TIV contribue à faire baisser** l'incidence de la pneumonie, des AVC, des hospitalisations et des décès

Efficacité des TIV

- **Personnes adultes à risque (18 à 64 ans) : REDUCTION**
 - des exacerbations chez les personnes souffrant de BPCO
 - du nombre de consultations médicales, d'hospitalisations et de décès (études d'observation)
 - du nombre d'hospitalisations pour maladie cardiaque
 - du nombre d'hospitalisations et de décès chez les personnes atteintes de diabète sucré de 18 ans et plus

Metanalyse d'Osterholm

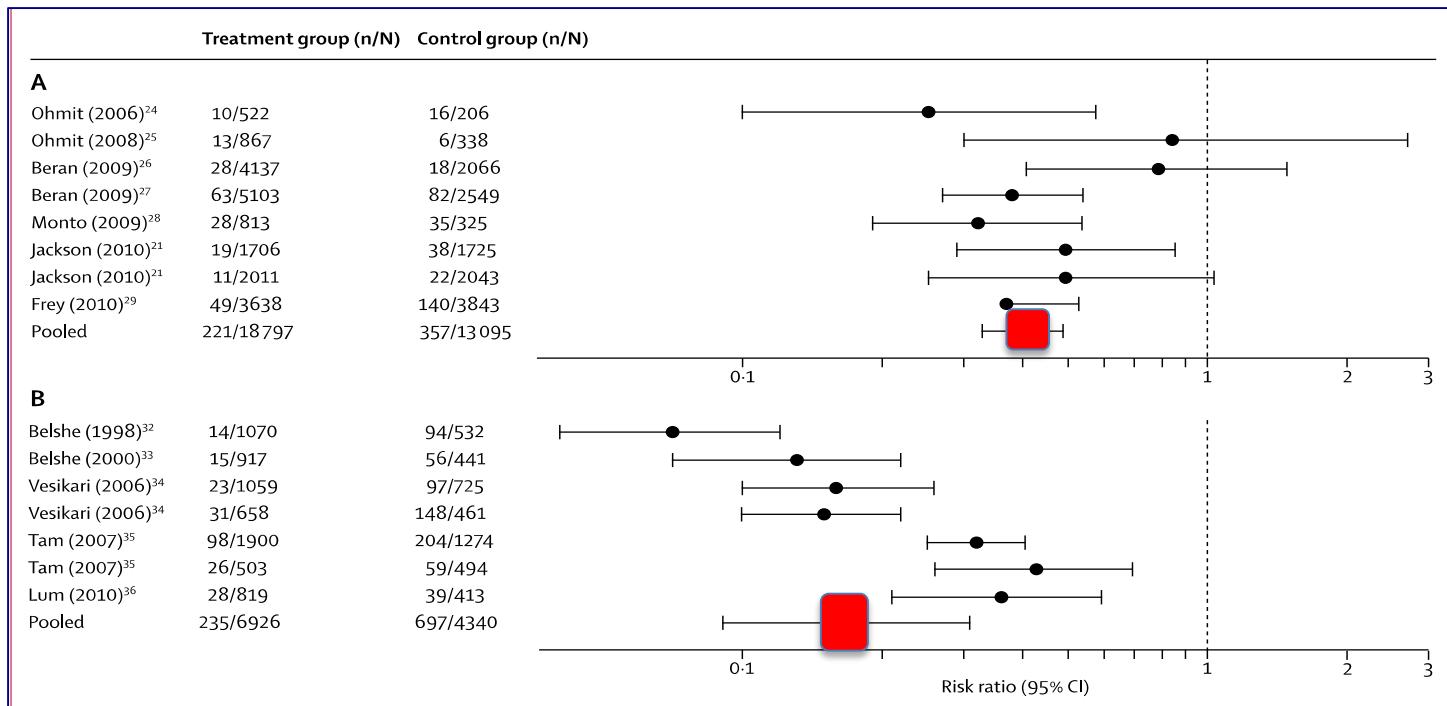
Vaccine efficacy compared with placebo (Mantel-Haenszel random-effects model)

(A) Trivalent inactivated influenza vaccine in adults aged 18–64 years.

(B) Live attenuated influenza vaccine in children aged 6 months to 7 years.

Studies were prospective (risk ratio) which are equivalent to case-control (odds ratio).

n=cases of influenza. N=group size.



Efficacité protectrice clinique de Fluenz® par tranches d'âge

Randomised controlled trials of live attenuated influenza vaccine (LAIV) meeting inclusion criteria

	Population (dates)	Patients randomly allocated to receive LAIV and placebo	Vaccine efficacy (95% CI)	Reported antigenic match
Adults (≥ 60 years)				
De Villiers et al (2010) ³⁷	Community-dwelling ambulatory adults aged ≥ 60 years (2001–02)	3242	Overall 42% (21 to 57); 31% (-3 to 53) for patients aged 60–69 years; 57% (29 to 75) for patients aged ≥ 70 years	Type A: similar H3N2; type B: lineage match
Adults (18–49 years)				
Ohmit et al (2006) ²⁴	Healthy adults aged 18–46 years (2004–05)	725	48% (-7 to 74)	Type A: drifted H3N2; type B: mixed lineage
Ohmit et al (2008) ²⁵	Healthy adults aged 18–48 years (2005–06)	1191	8% (-194 to 67)	Type A: drifted H3N2; type B: lineage mismatch (1 isolate)
Monto et al (2009) ^{28*}	Healthy adults aged 18–49 years (2007–08)	1138	36% (0 to 59)	Type A: drifted H3N2; type B: lineage mismatch
Children (6 months–7 years)				
Belshe et al (1998) ³²	Healthy children aged 15–71 months (1996–97)	1602	93% (88 to 96)	Type A: similar H3N2; type B: lineage match
Belshe et al (2000) ³³	Healthy children aged 26–85 months (1997–98)	1358	87% (78 to 93)	Type A: drifted H3N2; type B: not reported (1 isolate)
Vesikari et al (2006) ³⁴	Healthy children aged 6–<36 months attending day care (2000–01)	1784	84% (74 to 90)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: lineage match
Vesikari et al (2006) ³⁴	Healthy children aged 6–<36 months attending day care (2001–02)	1119	85% (78 to 90)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: mixed lineage
Bracco Neto et al (2009) ³⁸	Healthy children aged 6–<36 months (2000–01)	1886	72% (62 to 80)	Majority of strains were similar (not reported by type)
Tam et al (2007) ³⁵	Healthy children aged 12–<36 months (2000–01)	3174	68% (59 to 75)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: lineage match
Tam et al (2007) ³⁵	Healthy children aged 12–<36 months (2001–02)	2947	57% (30 to 74)	Type A: similar H3N2 and H1N1; type B: mixed lineage
Lum et al (2010) ³⁶	Healthy children aged 11–<24 months (2002–03)	1233	64% (40 to 79)	Type A: similar H1N1 and mixed H3N2; type B: mixed lineage

Efficacité protectrice: des critères stricts d'évaluation: oui, mais....des études rares

Number of randomised controlled trials showing significant vaccine efficacy (lower 95% CI >0%) by age, 1967–2011

Number of trials	
Trivalent inactivated vaccine	
6–23 months	1
2–17 years	0
18–64 years	6
≥65 years	0
Overall	8*
Live attenuated influenza vaccine	
6 months–7 years	8
8–17 years	0
18–49 years	0
50–59 years	0
≥60 years	1
Overall	9

Efficacité / Effectiveness

Facteurs intervenant dans l'estimation

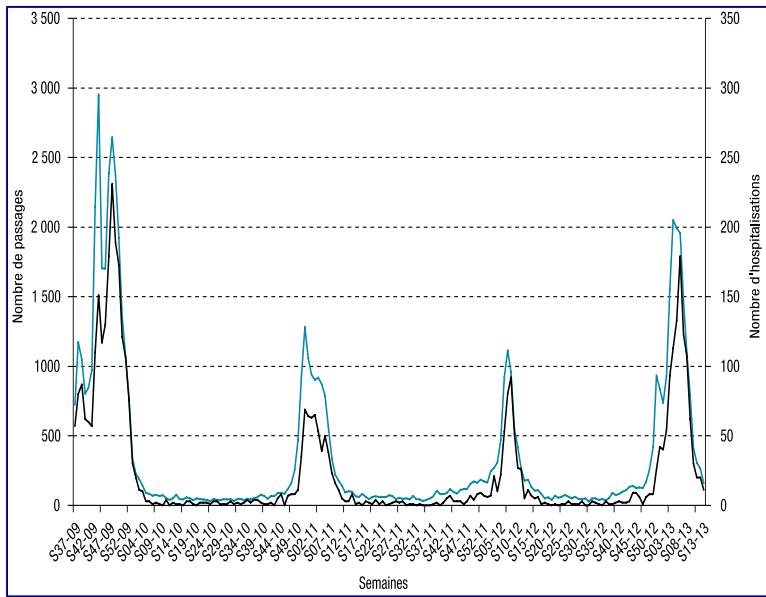
- **Efficacité: immunologique, protection clinique**
 - le vaccin marche – t-il?
- **« Effectiveness »: sur le terrain**
 - le vaccin rend – il service à la population?

**Nécessité de replacer les résultats
d'efficacité/effectiveness
dans les contextes épidémiologique,
virologique, clinique, stratégique**

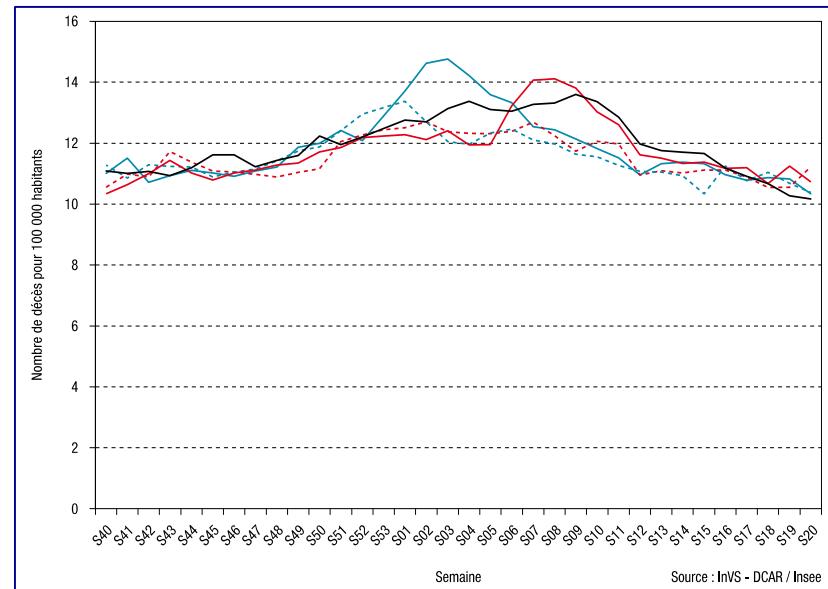
- Taux de couverture vaccinale

Variabilité des épidémies de grippe saisonnière, France

Nombres hebdomadaires de passages aux urgences et d'hospitalisations pour grippe. Réseau Oscour®, semaines 37/2009-14/2013, France métropolitaine



Évolution hebdomadaire du nombre de décès / 100 000 habitants, tous âges et toutes causes confondues, 2005-2013, France métropolitaine



Variabilité par tranche d'âge des virus grippaux dans les gripes confirmées

Nombre cumulatif d'échantillons positifs pour la grippe selon les groupes d'âge en fonction des rapports détaillés des cas confirmés en laboratoire, Canada, du 26 août 2012 au 20 avril 2013

Groupes d'âge	Cumulatif (26 août 2012 au 20 avril 2013)					
	Grippe de type A			B		
	A total	A/H1N1pdm09 H1N1 n (%)	A/H3N2 n (%)	A non sous-typé n (%)	B total n (%)	A et B total
< 5	2 648	207 (20,5)	849 (11,3)	1 592 (13,5)	617 (20,4)	3 265 (14 %)
5-19	1 450	66 (6,5)	630 (8,4)	754 (6,4)	795 (26,2)	2 245 (10 %)
20-44	3 143	319 (31,5)	1 207 (16,1)	1 617 (13,8)	512 (16,9)	3 655 (16 %)
45-64	3 442	300 (29,6)	1 196 (16,0)	1 946 (16,5)	510 (16,8)	3 952 (17 %)
65 +	9 579	120 (11,9)	3 599 (48,1)	5 860 (49,8)	597 (19,7)	10 176 (44 %)
Total	20 262	1 012	7 481	11 769	3 031	23 293 (100 %)

Virus de la grippe B: antigéniquement semblables à la souche du vaccin

B/Wisconsin/01/2010 (lignée Yamagata) =75%, et à la souche B/Brisbane/60/2008 (lignée

RMTG Victoria) =25%.

Surveillance de la vaccination antigrippale pour la saison 2013-2014

Oct 2013 Vol 39 DCC-4 ISSN 1481-8531

TIV ou LAIV?

- **Il n'est pas recommandé d'administrer les vaccins antigrippaux actuellement disponibles aux nourrissons de moins de 6 mois**
- Chez les enfants de 2 à 17 ans, l'immunogénicité du LAIV s'est révélée égale ou supérieure à celle du TIV pour les trois souches du virus
- Chez les adultes, le TIV conférait habituellement une protection plus grande que le LAIV.

Primo-vaccination des enfants

- **Enfants de 6 à 35 mois compris:** demi dose ou pleine dose?
 - Après l'administration de **doses complètes** du vaccin: « les données publiées et inédites évoquent une **amélioration modérée de la réponse immunitaire chez les nourrissons, sans augmentation de la réactogénicité** »
 - Accepté par le Canada, le Royaume Uni
 - ✓ TIV: 0.50ml injectable
 - ✓ LAIV: 0.2ml pulvérisation nasale (2 x 0.1ml)
- **Enfants de 6 mois à 9 ans**
 - **Deux doses à 4 semaines d'intervalle**
 - Si une seule dose reçue l'année précédente, compléter avec une seule dose

Evaluation de « l'effectiveness » Importance des taux de couverture vaccinale contre la grippe

Influenza vaccination coverage by pediatric age group



Recent Trends in Seasonal (Trivalent) Influenza Vaccination



Influenza Vaccination Coverage Among Children: 2011-12 and 2012-13 Seasons

Group	2011-12 (%)	2012-13 (%)	Difference (%)
Children, 6 mos-17 years	51.5	56.6	+5.1*
6-23 mos	74.6	76.9	+2.3
2-4 yrs	63.3	65.8	+2.5
5-12 yrs	54.2	58.6	+4.4*
13-17 yrs	33.7	42.5	+8.8*

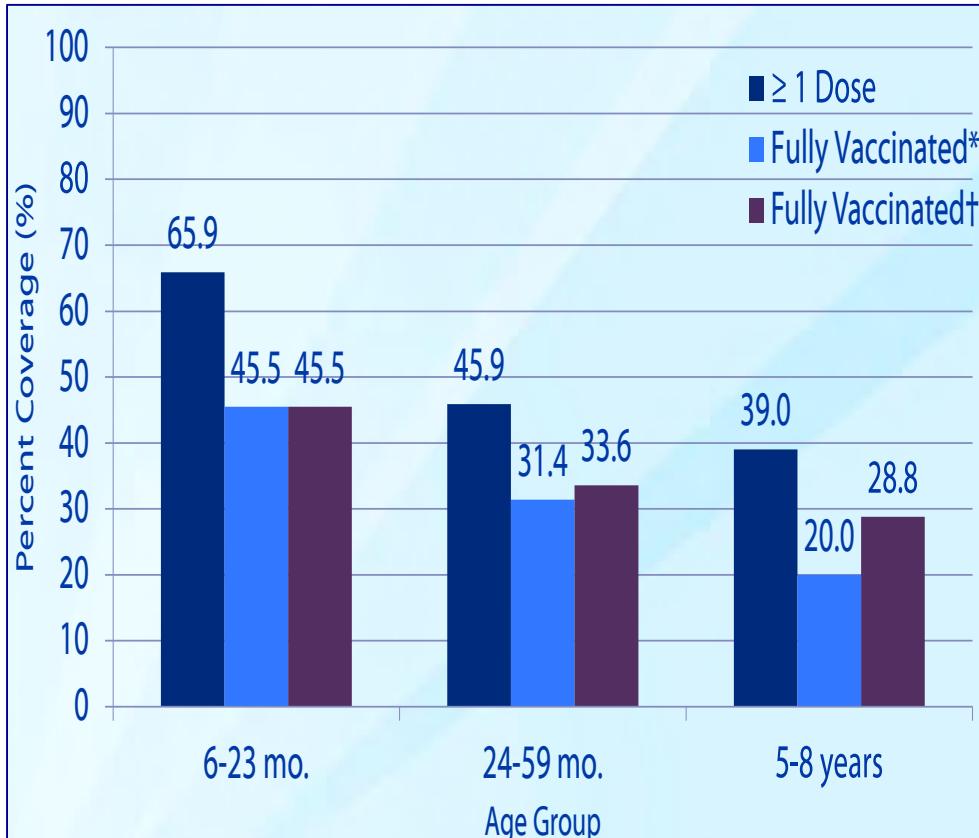
* Statistically significant difference, $p < 0.05$

Source: National Immunization Survey (NIS)

Influenza vaccination coverage by pediatric age group



Influenza Vaccination Coverage by Age Group,
IIS Sentinel Sites, 2012-2013 Season

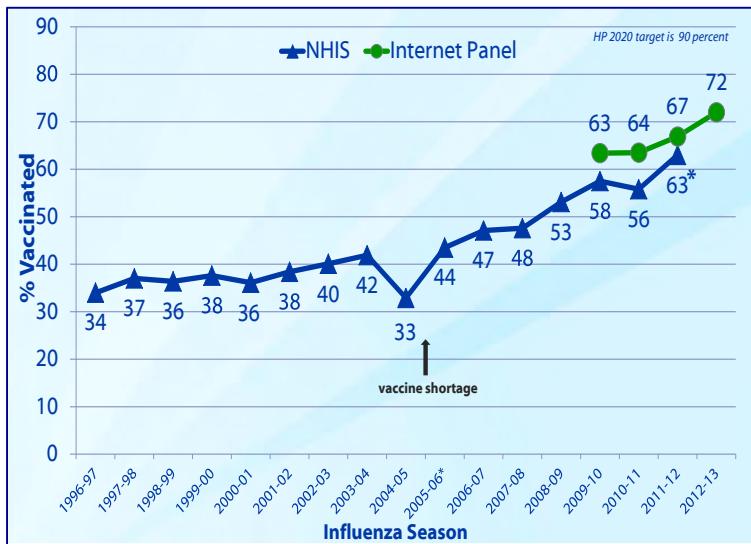


* Children need only 1 dose of seasonal influenza vaccine (TIV) in the 2012-13 season if they received ≥2 doses of TIV from 7/1/2010 -6/30/2012 . All other children require 2 doses.

† Children need only 1 dose in 2012–13 if they received:

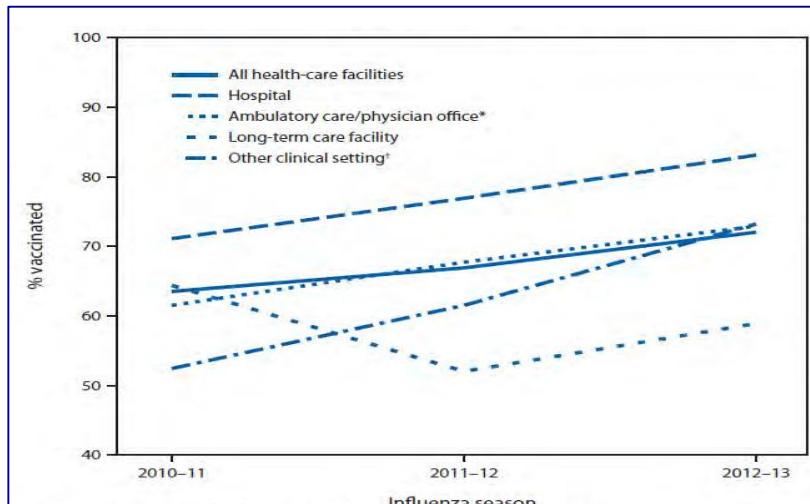
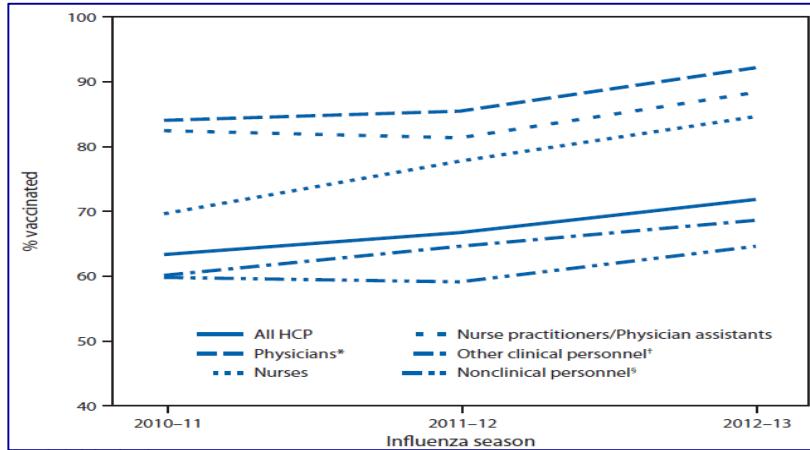
- 1) ≥2 doses of TIV since July 1, 2010;
- 2) 2) ≥2 doses of TIV before July 1, 2010, and ≥1 dose of monovalent 2009(H1N1) vaccine;
- 3) or 3) ≥1 dose of TIV before July 1, 2010, and ≥1 dose of TIV since July 1, 2010. Children for whom one of these conditions is not met require 2 doses in 2012–2013. MMWR 61:613-18.

Estimated trivalent seasonal Influenza vaccination coverage, healthcare personnel



* NHIS estimate for 2011-12 season is preliminary.
Methodology used to estimate influenza vaccination coverage among healthcare personnel changed during the 2005-06 season

Percentage of HCPs who received TIV by occupation type
Seasons 2010/11, 2011/12, 2012/13



Sources: Internet Panel Surveys – MMWR Sept 27, 2013; 62(38):781-786 ; National Health Interview Survey (NHIS) - Lu et al. AJE in press and http://www.cdc.gov/flu/pdf/professionals/nhis89_08fluvaxtrendtab.pdf; NHIS is data source for HP2020 objective

Estimated Influenza Illnesses and Hospitalizations Averted by Influenza Vaccination

United States, 2012–13 Influenza Season



- From 1976 to 2007, annual deaths from influenza range 3,300 - 49,000 approximately
 - Step by step recommendation to vaccinate against flu from 2004
 - Since 2010, ACIP recommendation: **all persons aged ≥6 months to be vaccinated against influenza each year**
- CDC published a model to quantify the annual number of influenza-associated illnesses and hospitalizations averted by influenza vaccination
- During the **2012–13 influenza season vaccination** resulted in
 - **79,000 (17%) fewer hospitalizations**
 - **approximately 6.6 million influenza illnesses**
 - **and 3.2 million medically attended illnesses**
 - **< 50% of persons aged ≥6 months were vaccinated**

Effectiveness of influenza vaccines USA 2012-2013 season



Variables affecting impact of influenza vaccination, by age group
United States, 2012–13 influenza season

Age group (yrs)	Cumulative vaccine coverage (%)*		Vaccine effectiveness (%)†		Total population§
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
6 mos–4	69.3	(67.8–70.8)	58.0	(40–71)	17,879,414
5–19	48.5	(47.6–49.4)	46.0	(32–57)	62,505,456
20–64	35.8	(35.2–36.4)	52.0	(43–60)	188,263,884
≥65	66.0	(65.2–66.8)	32.0	(0–56)	43,145,356
All ages	44.7	(44.3–45.1)	51.0	(45–57)	311,794,110

VE all ages similar to estimates from recent seasons in the United States

USA, 2012-13 season



2012–13 influenza season

- **Characterized as a moderately severe season**
- Compared to the previous three seasons
 - Rates of influenza-associated hospitalizations = 42.0 / 100,000 persons (compared with 7.7–23.4 / 100,000)
 - Among persons aged ≥ 65 years, hospitalization rates were 3 - 7 times > rates observed for this age group
- **169 influenza-associated pediatric deaths** (persons aged <18 years) : highest since 2004

Estimated Influenza Illnesses and Hospitalizations Averted by Influenza Vaccination — United States, 2012–13 Influenza Season



Estimated number of influenza cases averted by vaccination and the associated fraction prevented, by age group — United States, 2012–13 influenza season

Age group (yrs)	Fraction prevented		Averted hospitalizations		Averted, medically attended cases		Averted cases	
	%	(95% CI)	No.	(95% CI)	No.	(95% CI)	No.	(95% CI)
0–4	29.6	(28.0–30.2)	10,216	(5,994–16,502)	981,851	(575,222–1,591,166)	1,465,450	(859,735–2,367,044)
5–19	17.3	(16.8–17.8)	4,770	(2,869–7,722)	887,256	(529,333–1,437,481)	1,739,717	(1,046,532–2,816,363)
20–64	14.3	(14.0–14.5)	19,813	(12,887–30,107)	1,086,409	(698,241–1,666,804)	2,936,241	(1,909,887–4,461,808)
≥65	17.1	(10.5–21.3)	44,460	(17,779–82,413)	273,876	(108,797–511,422)	489,065	(195,570–906,541)
All ages	17.3	(16.2–18.0)	79,260	(39,530–136,744)	3,229,393	(1,911,592–5,206,874)	6,630,473	(4,011,725–10,551,756)

Hospitalization rates were adjusted for underreporting

Estimated Influenza Illnesses and Hospitalizations Averted by Influenza Vaccination — United States, 2012–13 Influenza Season



Among children aged 6 ms–4 yrs and persons aged ≥ 65 years

- two groups known to be at higher risk for complications
- 29% of the averted illnesses
- 39% of averted medically attended illnesses
- 69% of averted hospitalizations

Persons aged ≥ 65 years accounted for

- 7% of the prevented illnesses
- 8% of medically attended illnesses
- 56% of all hospitalizations prevented

Enfants 6 m- 17 ans; Prévention de séjours en réanimation; US influenza seasons 2010-11 et 2011-12

Case control study; 21 PICU in the US

- *≥ 1 High risk factor in PICU: 34%*
- *Vaccine coverage rate (fully vaccinated): 29% in PICU enrollees; 51% community controls (>1 risk factor: 37%)*
- *In 2010 – 11: circulating influenza strains antigenically similar to vaccine strains; in 2011-12: minor antigenic drift*

Definition : Fully vaccinated

<9 years (a)received 2 doses \geq 28 days apart & >14 days prior to onset or (b) received at least one dose >14 days prior to onset and 1 dose of seasonal vaccine in the previous season

> 9 years : one dose of vaccine >14 days prior to onset

Partially vaccinated 2 doses <28 days apart with at least one dose >14 days prior to onset

Enfants 6 m- 17 ans

Prévention de séjours en réanimation

2010-11 and 2011-12 US influenza seasons

Estimated adjusted effectiveness

	Fully vaccinated	Partially vaccinated
Cases* vs PICU controls**	74% <i>(95%CI, 19 - 91%)</i>	- 6% <i>(95%CI , - 243 to 67%)</i>
Cases* vs community controls***	82% <i>(95%CI, 23 - 96%)</i>	- 79% <i>(95%CI, - 541 to 50%)</i>
Against RSV	OR 1.4 <i>(95%CI 0.61 – 3.20)</i> <i>P=0.42</i>	OR 1.33 <i>(95%CI 0.52-3.42)</i> <i>p=0.55</i>

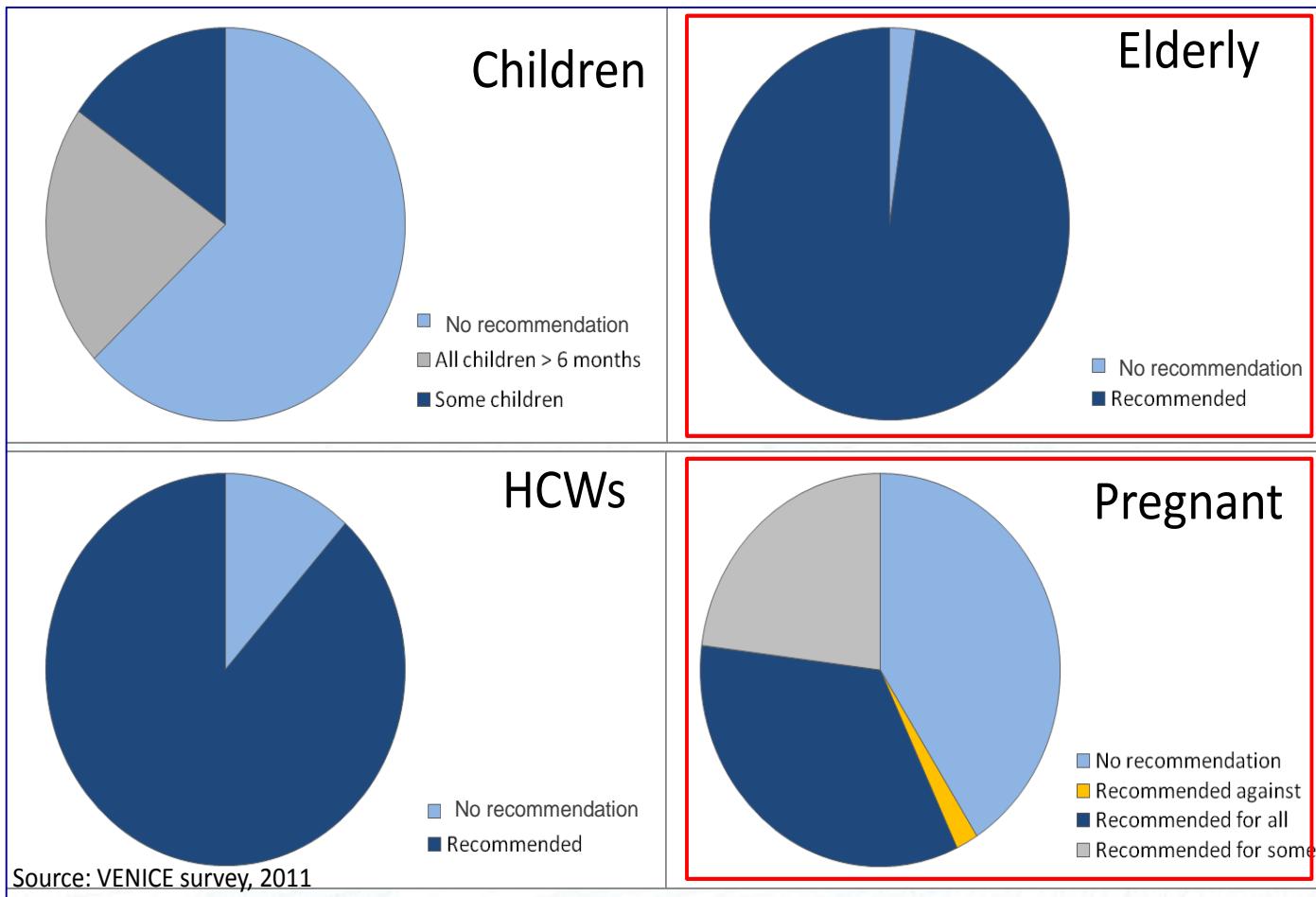
* RT-PCR confirmed influenza illness

**tested negative for flu

***Unvaccinated against Influenza

European Union

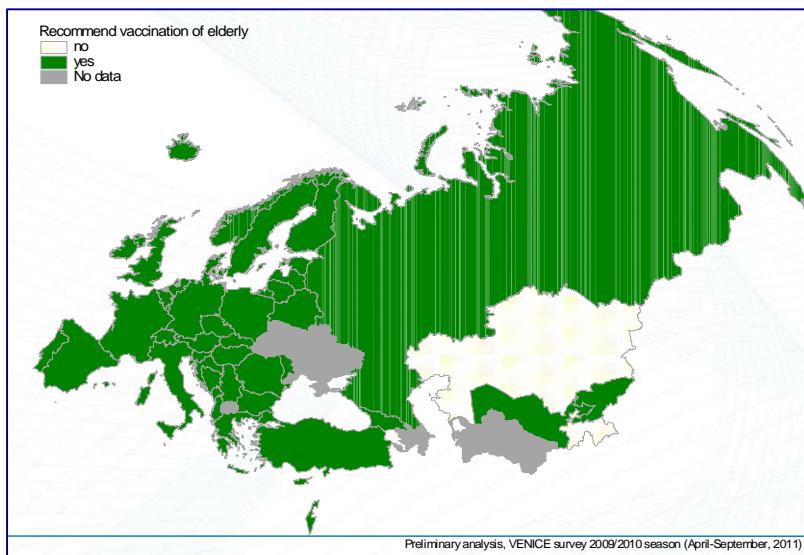
Recommendations of seasonal flu vaccination in WHO/European region



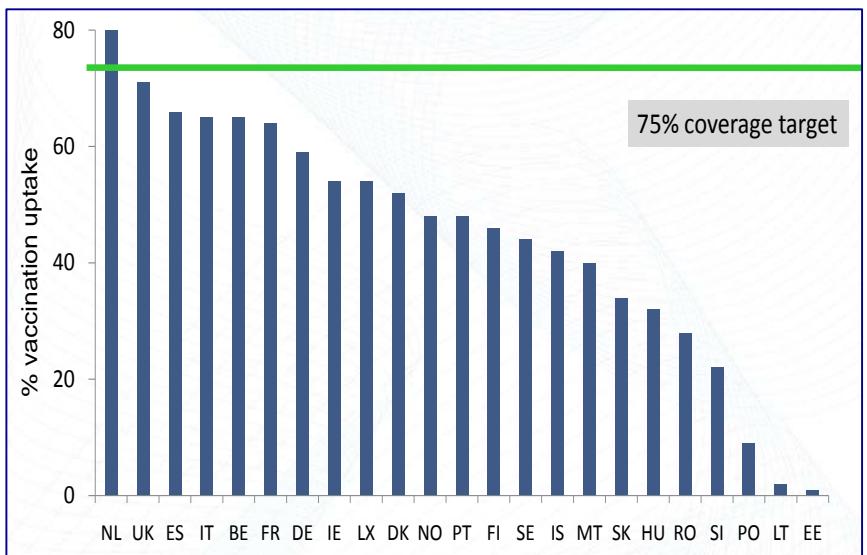
Flu vaccination in Elderly, in 2008/09 EU/EEA countries



Vaccine recommendation

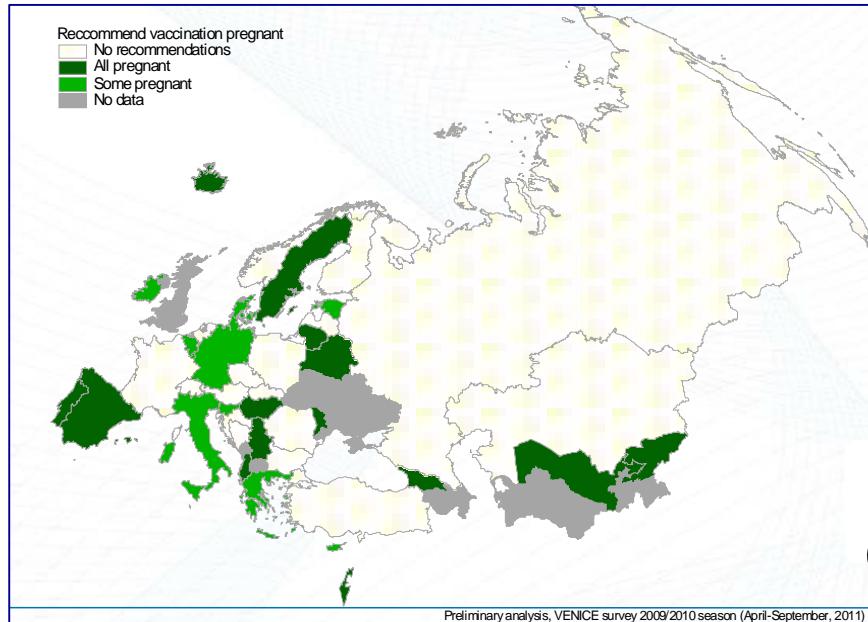


Vaccine uptake EU/EEA countries, 2008/2009



Pregnant women

Recommendation up to 2011



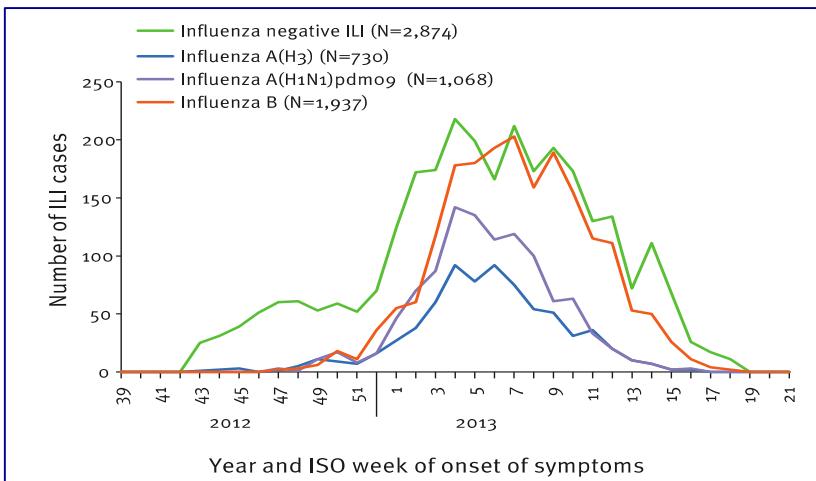
Uptake ?

No data!

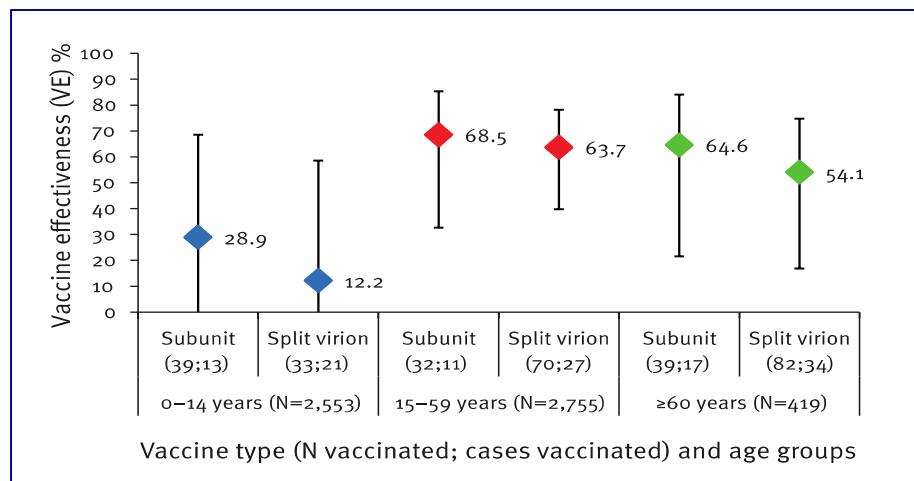
Influenza Vaccine effectiveness

Europe, season 2012-13

Number of ILI cases included in the pooled analysis by influenza type/subtype and week of symptom onset, I-MOVE multicentre case–control study to measure 2012/13 influenza vaccine effectiveness, influenza season 2012/13 (n=6,609)



Pooled adjusted seasonal vaccine effectiveness by vaccine group against any laboratory-confirmed influenza by age group, I-MOVE multicentre case–control study in seven European Union study sites, ISO week 43 in 2012–ISO week 18 in 2013, influenza season 2012/13



Analysis scenarios, population included	Influenza B VE (95%CI)	Influenza A(H1N1)pdm09 VE (95%CI)	Influenza A(H3N2) VE (95%CI)
Sensitivity analysis			
Restricted to target group for vaccination ^f			
Crude	40.7 (17.2 to 57.6)	55.8 (30.4 to 71.9)	23.2 (-22.9 to 52.0)
Adj. for onset week, chronic condition, age, sex	43.4 (17.9 to 61.0)	35.7 (-6.0 to 61.0)	39.0 (-3.4 to 63.9)

Taux de couverture vaccinale contre la grippe en France, saisons 2008 à 2012

		65-69 ans	70 ans et plus	TOTAL Personnes âgées	ALD	Asthme / BPCO	TOTAL
Campagne 2012	Vaccinés 2012	863 635	3 249 172	4 112 807	444 615	388 489	4 945 911
	Invités 2012	2 234 097	5 507 847	7 741 944	1 385 956	746 032	9 873 932
	Taux 2012	38,7%	59,0%	53,1%	32,1%	52,1%	50,1%
Campagne 2011	Vaccinés 2011	825 891	3 240 751	4 066 642	448 526	371 315	4 886 483
	Invités 2011	1 977 725	5 390 725	7 368 450	1 359 662	714 775	9 442 887
	Taux 2011	41,8%	60,1%	55,2%	33,0%	51,9%	51,7%
Campagne 2010	Vaccinés 2010	812 768	3 258 312	4 071 080	452 645	361 653	4 885 378
	Invités 2010	1 856 146	5 390 504	7 246 650	1 128 659	1 062 139	9 437 448
	Taux 2010	43,8%	60,4%	56,2%	40,1%	34,0%	51,8%
Campagne 2009	Vaccinés 2009	993 399	3 532 765	4 526 164	535 347	408 477	5 469 988
	Invités 2009	1 796 949	5 285 272	7 082 221	984 558	1 015 261	9 082 040
	Taux 2009	55,3%	66,8%	63,9%	54,4%	40,2%	60,2%
Campagne 2008	Vaccinés 2008	941 394	3 439 325	4 380 719	474 962	357 934	5 213 615
	Invités 2008	1 752 133	5 010 248	6 762 381	969 281	1 147 155	8 878 817
	Taux 2008	53,7%	68,6%	64,8%	49,0%	31,2%	58,7%

RG hors SLM - France métropolitaine Vaccinés : Données DCIR
Invités : Données ESOPE

Couverture vaccinale contre la grippe

France

Couverture vaccinale par le vaccin grippe saisonnier dans les groupes cibles, France, 2007- 2010 (source : Cnam-TS et référence [27])

	Couverture vaccinale grippe saisonnière			
	2007	2008	2009	2010
65 ans et plus	63,3 %	62,7 %	63,3 %	53,8 %
20-64 ans	28,1 %	36,1 %	39,2 %	29,9 %
10-19 ans	15,0 %	24,7 %	28,1 %	16,7 %
< 10 ans	9,6 %	19,1 %	24,3 %	13,8 %

Couverture vaccinale par le vaccin grippal saisonnier dans les populations cibles, France, 2008-2010 (source : InVS, enquêtes par sondage

	Couverture vaccinale anti-grippale dans les populations cibles								
	2008	Couverture	IC95 %	2009	Couverture	IC95 %	2010	Couverture	IC95 %
65 ans et plus	62,7 %	58,9-66,4	62,6 %	58,1-67,0	61,0 %	56,7-65,0			
< 65 ans	33,6 %	26,2-42,0	35,5 %	28,0-43,8	46,6 %	39,7-53,6			

Council Recommendation of the EUROPEAN UNION



- **22 December 2009 on seasonal influenza vaccination**
- **Text with EEA relevance (2009/1019/EU)**
- **Based on** The 2003 World Health Assembly adopted Resolution 56.19 to increase influenza vaccination coverage of all people at high risk with the goal of attaining vaccination coverage of at least 50 % of the older age groups of the population by 2006 and 75 % by 2010.
- **Aim of reaching**, as early as possible and preferably by the 2014-2015 winter season, a **vaccination coverage rate of 75 % for 'older age groups'** and, if possible, for **other risk groups** (...), if not already reached

Encouragements to vaccinate against influenza



- **Foster education, training, and information exchange on seasonal influenza and vaccination by organising information action :**
 - (i) for healthcare workers;
 - (ii) for risk groups and their families regarding the risks associated with, and the prevention of, influenza;
 - (iii) effective to remove obstacles to vaccination uptake.

Challenges, constraints

Low vaccine uptake in key target groups in some countries despite strong evidence of burden and severity

- Lack of knowledge, including safety concerns
- Lack of recommendation from medical providers (elderly, pregnant)
- No easy access to vaccination
- Limited evidence of effect on mortality in elderly in countries with high coverage

Loss of confidence

Perspectives: next steps

- ✓ Review national vaccine recommendations to explore possibility of including pregnant women
- ✓ Establish burden estimates and assess cost-benefit of influenza vaccination programme
- ✓ Prioritize risk groups in settings with limited access to vaccines
- ✓ Establish vaccine uptake and AEFI monitoring
- ✓ Work with member states on improving public perception of influenza vaccines

Conclusion

- Influenza vaccines are safe
- Influenza vaccination prevents a substantial number of influenza-associated illnesses and hospitalizations.
- Vulnerable population will require vaccines with improved efficacy in elderly persons
- Along with continued efforts to increase vaccination coverage crates