



SANOFI PASTEUR 

Influenza och högdosvaccin, Efluelda

Johanna Rubin, Medical Lead Sanofi Pasteur 201208

Influenza och högdosvaccin, Efluelda

Johanna Rubin, Medical Lead, Vaccin. johanna.rubin@sanofi.com

- **Influenza och riskgrupper för influensa**
- **Vaxigrip Tetra, standarddos influensavaccin**
- **Efluelda, högdos influensavaccin**

Vaccination: de medicinska riskgrupperna för influensa

Grupper som rekommenderas årlig vaccination mot säsongsinfluensa:

- personer över 65 års ålder
- gravida efter graviditetsvecka 16
- vuxna och barn från 6 månader med följande sjukdomar eller tillstånd:
 - kronisk hjärtsjukdom
 - kronisk lungsjukdom, såsom KOL och svår astma
 - andra tillstånd som leder till nedsatt lungfunktion eller försämrad hostkraft och sekretstagnation (till exempel extrem fetma, neuromuskulära sjukdomar eller flerfunktionshinder).
 - kronisk lever- eller njursvikt
 - diabetes mellitus
 - tillstånd som innebär kraftigt nedsatt immunförsvar på grund av sjukdom eller behandling
- Vård- och omsorgspersonal
- Hushållskontakter till personer med kraftigt nedsatt immunförsvar

Riskgrupper; gravida

Folkhälsomyndigheten

- Vaccinationen ges efter graviditetsvecka 16 under influensasäsong.
- För gravida som även tillhör en medicinsk riskgrupp rekommenderas vaccination innan vecka 16. Detta gäller gravida som också har:
 - kronisk hjärtsjukdom
 - kronisk lungsjukdom
 - tillstånd som försämrar lungfunktion eller hostkraft
 - kronisk lever- eller njursvikt
 - diabetes
 - immunosuppression.
- Vaccinet är säkert för både den gravida och fostret. Vaccination skyddar både den gravida, fostret och det nyfödda barnet.
- Läs även: Kunskapsöversikten för hälso- och sjukvårdspersonal är ett stöd inför samtal med gravida om vaccination mot influensa. Vaccination av gravida mot influensa: kunskapsöversikt för hälso- och sjukvårdspersonal (publicerad september 2017)

Ökad uppmärksamhet på komplikationer av influensa

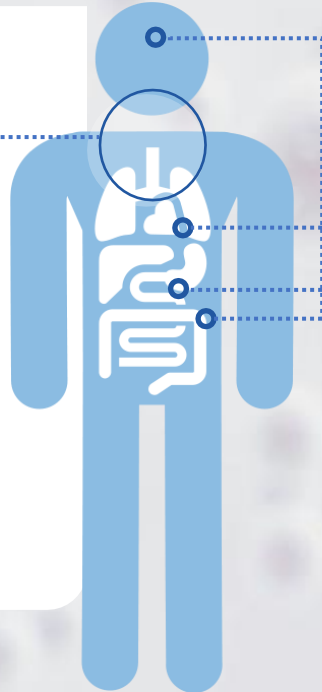
Respiratory effects ^{1, 2}

Asthma & COPD
exacerbations ²



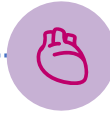
Ear/Sinus infection
²

Bronchitis
& Pneumonia ²



Other organ effects ^{1, 2}

TRIGGER for:



Acute myocardial infraction ^{3,4,5}, ischemic heart ^{3,5}
disease and cerebrovascular disease ^{3,5,6}

EXACERBATION of:



Diabetes⁷

1 ECDC Fact sheet on seasonal influenza. Tillgänglig on line: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet> Åtkomst sept 2020. 2-
<https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/clinical.htm> accessed date november 2019., 3-Warren-Gash, C., et al. Journal of Infectious Diseases; 2011: 203(12), 1710–1718, 4-Blackburn et al. Clin Infect
Dis. 2018 Jun 18;67(1):8-17. 5-Kwong et al. N Engl J Med. 2018 Jan 25;378(4):345-353 6-Boehme et al. Ann Clin Transl Neurol. 2018 Mar 14;5(4):456-463, 7-Valdez R, et al. Am J Public Health 1999.

Risk för hjärtinfarkt i samband med influensa

Mohammad M et al. Association of acute myocardial infarction with influenza: A nationwide observational study

- **During the influenza season, weeks with 0–16 reported cases/week were not associated with MI incidence** adjusted IRR for MI was 1.03 after adjusting for weather parameters, (95% CI 1.00–1.06, $P = 0.09$).
- **Weeks with more influenza cases reported were associated with MI incidence:**
 - **17–163 reported cases/week, adjusted IRR = 1.05** (95% CI 1.02–1.08, $P = 0.003$);
 - **≥164 cases/week, the IRR = 1.06** (95% CI 1.02–1.09, $P = 0.002$).
 - Results were consistent across a large range of subgroups.

Plos one. August 6, 2020 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236866>

”Influenza Vaccination to Reduce Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients With COVID-19”

- Virala luftvägsinfektioner, som säsongsinfluensan och COVID-19, är associerade med ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. Den här kopplingen sågs redan vid 1918 års influensapandemi.
- Flera observaionsstudier och små randomiserade studier har antytt att influensavaccination skulle kunna ha en skyddande effekt mot kardiovaskulär sjukdom. I en metaanalys fann författarna att influensavaccination var associerad med en lägre risk för kardiovaskulär sjukdom än placebo eller standardvård utan vaccination.
- Studier har hitintills varit för små för att påvisa att influensavaccin skyddar mot specifika hjärtkärlsjudomar. Större studier behövs.
- Flera stora internationella studier är nu på gång. Man kan fundera över om influensavaccin genom denna förmodade effekt skulle kunna förbättra prognosen vid samtidig infektion med influensa och covid-19.

VaxigripTetra® (influensavaccin (spjälkat influensavirus, inaktiverat, av fyra stammar)), injektionsvätska, suspension i förfylld spruta, Rx, EF, J07BB02. Indikation: Aktiv immunisering av vuxna, inklusive gravida kvinnor, och barn från 6 månader och uppåt för att förebygga influensa. Passivt skydd av nyfödda och spädbarn under 6 månader efter vaccinering av gravida kvinnor. Vaccinet uppdateras årligen för att överensstämna med rekommendationer från WHO (norra hemisfären) och beslut inom EU inför varje influensasäsong. Användning av VaxigripTetra ska bedömas på basis av officiella rekommendationer. För ytterligare information se: www.fass.se. Kontaktuppgifter: VaxigripTetra tillhandahålls av Sanofi. AB, Box 300 52, 10425 Stockholm, tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2020-08-07



SANOFI PASTEUR 

Vaxigrip Tetra

Skydd mot säsongens fyra cirkulerande influensa stammar

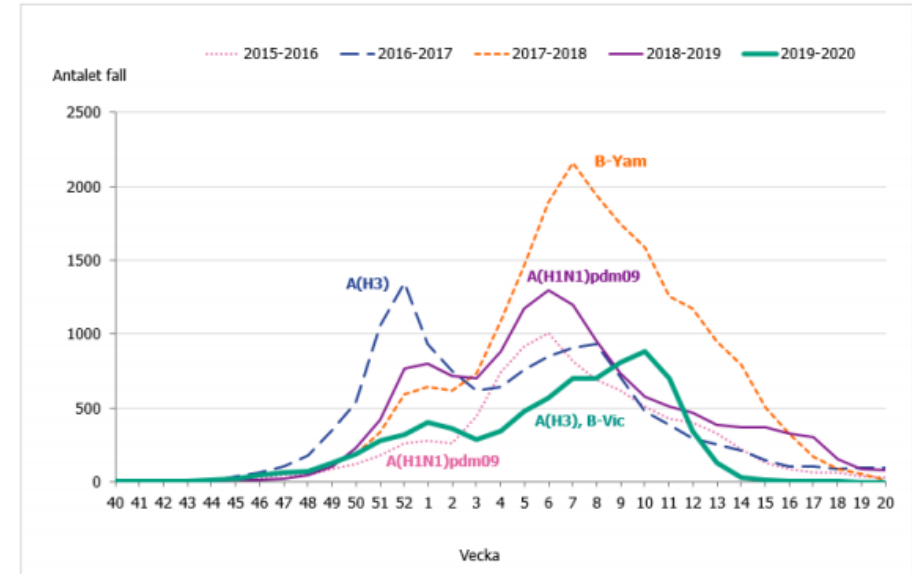
Vaxigrip Tetra 20/21

WHO har rekommenderat följande stammar för säsongen 20/21:

- A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 – liknande stam (A/GuangdongMaonan/SWL1536/2019, CNIC-1909)
- A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) – liknande stam (A/Hong Kong/2671/2019, IVR-208).
- B/Washington/02/2019 - liknande stam (B/Washington/02/2019, vildtyp)
- B/Phuket/3073/2013 - liknande stam (B/Phuket/3073/2013, vildtyp)

[Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2020 - 2021 northern hemisphere influenza season. WHO.](#)

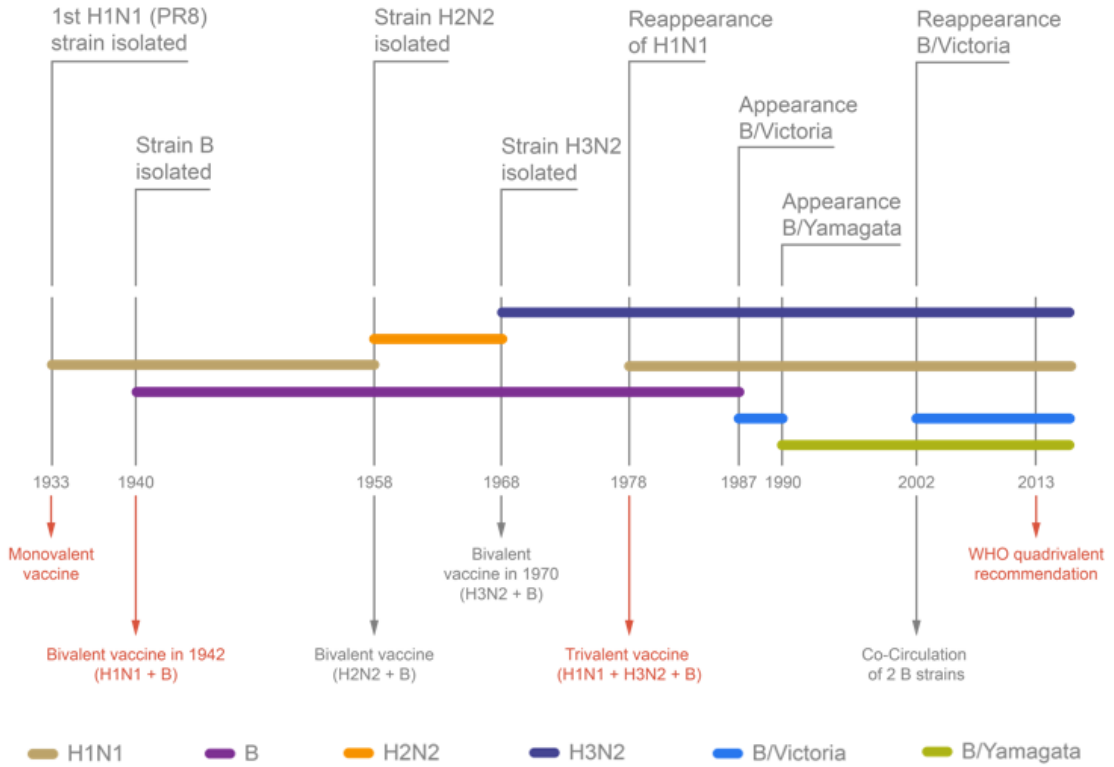
Antal laboratorieverifierade influensafall (alla typer) per vecka, fem säsonger.



För varje säsong anges vilken subtyp (av influensa A) alt. linjetyp (av influensa B) som dominerade. Figuren inkluderar inte fall diagnosticerade inom sentinelövervakningen.

[Sources : Influenzasäsongen 2019-20. Folkhälsomyndigheten.](#)

Fyrvalent influensavaccin rekommenderas av WHO från säsongen 2013-14 ²



1. Hannoun C. *Expert Rev Vaccines* 2013; 12(9):1085. 2. WHO Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013-14 northern hemisphere influenza season (www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2013_14_north/en/)

Influensavaccination:

Biverkningar

- Allvarliga reaktioner vid vaccination med vacciner mot säsongsinfluensa är mycket ovanliga.
- Lokala reaktioner : De injicerade vaccinerna kan orsaka rodnad, svullnad och ömhet på injektionsstället under några dagar.
- Allmänna symptom är vanliga efter de injicerade vaccinerna; myalgi, sjukdomskänsla, feber
- Vanliga eller mycket vanliga biverkningar från det levande försvagade vaccinet är rinnsnuva, nästäppa, minskad aptit, huvudvärk, svaghet, muskelvärk och feber.

<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20150829000034#indication>

Vaxigrip Tetra

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll eller mot eventuella rests substanser såsom ägg (ovalbumin eller hönsproteiner), neomycin, formaldehyd och oktoxinol-9.
- Vaccinationen bör skjutas upp vid måttlig eller allvarlig febersjukdom eller akut sjukdom.

<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20150829000034#indication>

Vaxigrip Tetra

Dosering

- Vuxna: en dos på 0,5 ml
- Barn mellan 6 månader och 17 år: en dos på 0,5 ml. Barn under 6 månader: Säkerhet och effekt av VaxigripTetra har inte fastställts.
- Barn under 9 år som inte tidigare vaccinerats bör ges en andra dos på 0,5 ml efter en tidsperiod på minst 4 veckor.
- En 0,5 ml dos som ges till gravida kvinnor kan skydda nyfödda och spädbarn under 6 månader, men vaccinet ger inte passivt skydd till alla dessa spädbarn.
- Antikroppssvaret kan vara otillräckligt hos patienter med endogen eller iatrogen immunosuppression.

Efluelda® (fyrvärent högdos influensavaccin, inaktiverat). Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta. Rx, EF J07BB02. Indikation: Aktiv immunisering av vuxna från 65 års ålder för att förebygga influensa. Efluelda ska användas i enlighet med officiella rekommendationer om vaccination mot influensa. För ytterligare information, se www.fass.se. Kontaktuppgifter: Efluelda tillhandahålls av Sanofi AB. Box 300 52, 10425 Stockholm, tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2020-06-10.



SANOFI PASTEUR 


Efluelda
INFLUENZA VACCINE

Högdosvaccin mot influensa

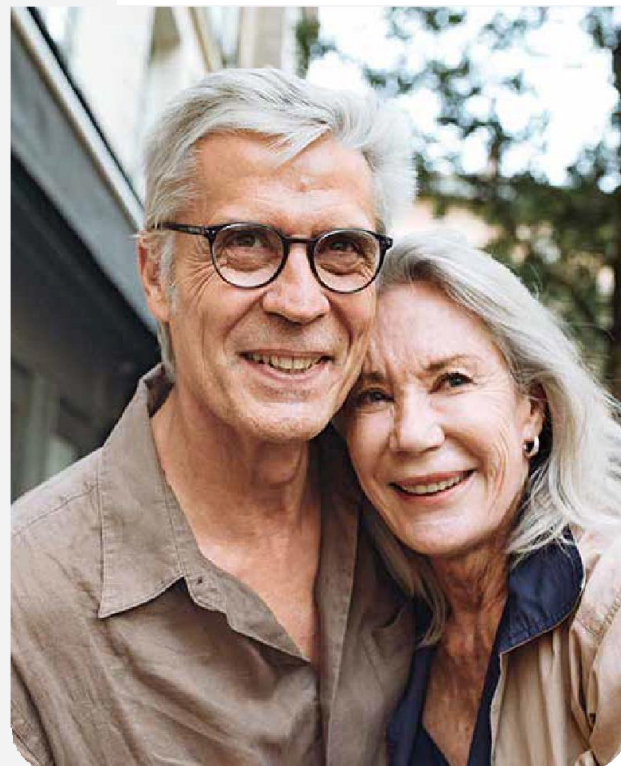
Högdosinfluensavaccin: Efluelda, i Europa, Fluzone HD i USA

Efluelda är ett influensavaccin innehållande 60 mcg hemagglutinin (HA) per stam

- Innehåller 4 x mängden HA jämfört med standardvaccin
- Högdosvaccin har tidigare säsonger använts i USA, Canada, Australien och Brasilien
- I juni i år godkändes Efluelda i Sverige för användning till personer över 65 år

Efluelda är godkänt för vaccination av personer 65¹⁵ år och äldre ¹.

Efluelda® (fyrvärent högdos influensavaccin, inaktiverat). Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta. Rx, EF J07BB02. **Indikation:** Aktiv immunisering av vuxna från 65 års ålder för att förebygga influensa. Efluelda ska användas i enlighet med officiella rekommendationer om vaccination mot influensa. För ytterligare information, se www.fass.se. Kontaktuppgifter: Efluelda tillhandahålls av Sanofi AB, Box 300 52, 10425 Stockholm, tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2020-06-10.



1. SPC Efluelda. Tillgänglig on line: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/sok-lakemedelsfakta/lakemedel?id=20190424000015>. Åtkomst sept 2020.

"Immunobridging" från trevalent till fyrvalent högdosvaccin

Genom immunobridging kan data från stora randomiserade och observationella studier av tre-valent högdosvaccin även appliceras på fyrvalent högdosvaccin Fluzone HD/Efluelda

Samma princip har använts för konjugerade pneumokockvaccin och för HPV-vaccin. ^{1,2}



1. Joura et al. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1405044 2 - Sesay S, et al. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Oct 2:1-13 3-Chang LJ et al. *Vaccine*. 2019 Sep 16;37(39):5825-5834 4-DiazGranados CA, et al. *N Engl J Med*. 2014;371(7):635-645 5-Gravenstein S et al. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(3):736-743 6-Izurieta HS, et al. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(3):293-300 7-Izurieta HS et al. *J Infect Dis*. 2019 Sep 13;220(8):1255-1264 8-Lu Y et al *J Infect Dis*. 2019 Sep 26;220(9):1511-1520 9-Falsey et al. *J Infect Dis*. 2009;200(2):172-180 10-Samson et al., *Expert Rev Vaccines*. 2019 Mar;18(3):295-308 11-DiazGranados et al. *Vaccine*. 2013 Jan 30;31(6):861-6

Två viktiga studier av högdosvaccins effektivitet hos 65+:

Dessa två studier demonstrerar fördelen med högdosvaccin (HD) jämfört med standarddosvaccin (SD), både generellt i gruppen över 65 år och i subgrupper med avseende på ålder, samsjuklighet och "frailty" (personer med funktionsnedsättningar-syn-hörsel- eller svårigheter med ADL tex) hos över 30 000 personer, under två på varandra följande influensasäsonger, 2011-13.

PRIMARY ENDPOINT ¹	Similar to Vaccine Strains ¹	Year 1 ¹	Year 2 ¹
24.2% more efficacious* HD (N=228) VS. SD (N=301) (95% CI: 9.7; 36.5)	35.4% (95% CI: 12.5; 52.5)	45.3% (95% CI: 6.9; 68.6)	20.7% (95% CI: 4.4; 34.3)
	65-74 Years of Age ²	75+ Years of Age ²	
	19,7% (95% CI: 0.4; 35.4)	32.4% (95% CI: 8.1; 50.6)	
	≥1 High-Risk Comorbidity ²	1 Frailty-Associated Condition ²	
	22.1% (95% CI: 3.9; 37.0)	27.5% (95% CI: 0.4; 47.4)	

*against laboratory-confirmed influenza illness caused by any virus type or subtype in adults 65 years of age and older, study population approx 31 000 persons, > 15 000 in each group HD/SD. 1-DiazGranados CA et al. N Engl J Med 2014;371(7):635-645. 2-DiazGranados CA et al. 2015 Vaccine;33(36):4565-4571. MAT-SE-2001054-1.0-12/2020

Högdosvaccin gav färre inläggningar på sjukhus¹:

Outcome	Säsongen 2013-14
Luftvägssjukdomar minskning sjukhusinläggningar	12.7 % $p= 0.0023$ (justerad riskkvot [ARR] 0,873, 95 % KI 0,776 till 0,982)
Pneumoni minskning sjukhusinläggningar	20.9% $P= 0.013$ (ARR 0,791, 95 % KI: 0,267 till 0,953)
Sjukhusinläggning oavsett orsak, minskning	8.0 % $P= 0.0028$ (ARR 0,915, 95 % KI: 0,863 till 0,970)

Amerikansk studie av drygt 38 000 boende inom äldreomsorg med underliggande sjukdomar såsom hjärt- och lungsjukdom, astma, diabetes och demens. Samtliga över 65 år.

Data talar för att högdosvaccin är mer effektivt än standarddos inte bara i skydd mot influensa (visat i andra studier) utan även med effekt på vårdtillfällena på sjukhus

1 Gravenstein S et al Lancet Respir Med 2017; 5: 738–

God säkerhet vid kliniska prövningar och fortsatt bevakning efter godkännande*



Både kliniska data och data från uppföljning efter godkännande visar att säkerhetsprofilen för HD hos vuxna över 65 år är godtagbar^{1,2}

Lokala reaktioner var vanligare hos personer som vaccinerades med HD än hos de som vaccinerades med SD vaccin men reactionerna var milda till moderata.¹

Rekommenderas i flera länder som förstahandsval för 65+:

Kanada: NACI Conclusions:

- “When available, IIV3-HD (högdosvaccin) should be used over IIV3-SD, given the burden of influenza A (H3N2) disease and the evidence for better efficacy compared with IIV3-SD (högdosvaccin) in this age group”

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



Prevenzione e controllo dell'influenza:
raccomandazioni per la stagione 2020-2021



“Italy Ministry of Health: “The high-dose vaccine is a quadrivalent split vaccine that contains two type A viruses (H1N1 and H3N2) and two type B viruses containing 60 mcg of hemagglutinin (HA) for each viral strain to ensure a **greater immune response and therefore a greater efficacy**, indicated in subjects aged 65 and over... it is recommended for 65+ yo **without preferential reco for adjuvanted vaccine** for the first time.

Tyskland: *The available data for the high-dose vaccine shows that there is a high probability that it is superior to standard dose influenza vaccines and leads to better protection in persons aged ≥ 60 years and reduces influenza-related morbidity and mortality*

Uppdaterade texter hos Folkhälsomyndigheten och ECDC

ECDC

“No efficacy data were identified for adjuvanted influenza vaccines for any comparator (another vaccine, placebo or ‘no vaccination’)”

“High-dose trivalent influenza vaccination was shown to have higher relative vaccine efficacy in preventing influenza compared with standard-dose trivalent influenza vaccines in older adults aged 65 years and over (VE=24%, 95% CI 10 to 37, one RCT, moderate-certainty evidence).”

“No relative efficacy data were identified for the direct comparison of cell-based vaccines compared with traditional vaccines.”

”One study found that the quadrivalent recombinant HA influenza vaccine had higher relative vaccine efficacy in preventing influenza compared with traditional quadrivalent influenza vaccination in adults aged ≥ 50 years (VE=30%, 95% CI 10 to 47, one RCT, moderate-certainty evidence).”

- <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-vaccines-systematic-review-efficacy.pdf>

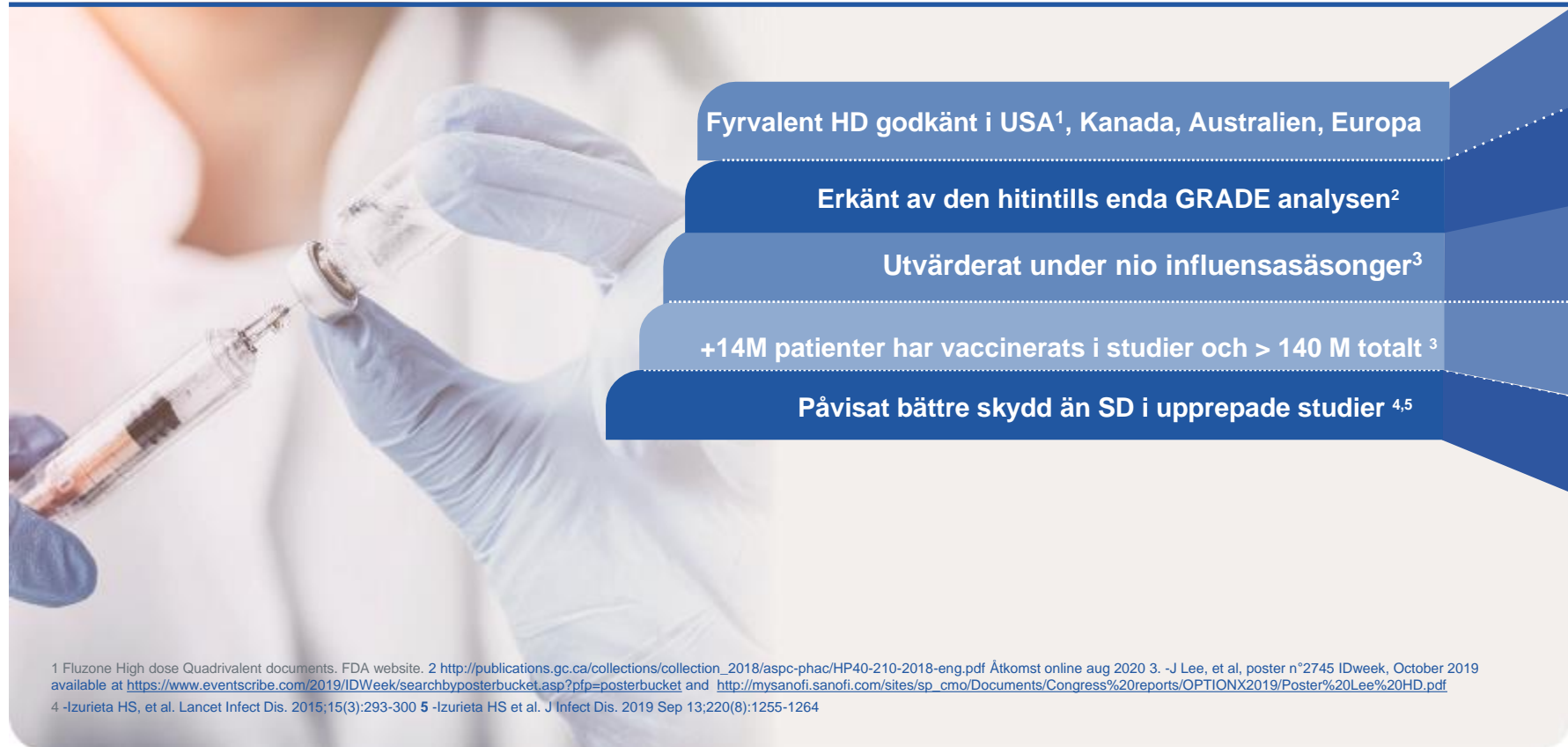
Uppdaterade texter hos Folkhälsomyndigheten och ECDC

FHM

”Högre skyddseffekt med högdosvaccin:Jämfört med normaldoserat inaktiverat influensavaccin (vanlig dos) har högdosvaccinet en högre skyddseffekt bland personer 65 år och äldre”. Källa: *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. New England Journal of Medicine. 2014;371(7):635-45 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1315727>*

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-a-o/influensa/skyddseffekt-av-vaccination-mot-sasongsinfluensa/>

Gedigen evidens för högdosvaccin till 65+



Fyrvalent HD godkänt i USA¹, Kanada, Australien, Europa

Erkänt av den hitintills enda GRADE analysen²

Utvärderat under nio influensasäsonger³

+14M patienter har vaccinerats i studier och > 140 M totalt³

Påvisat bättre skydd än SD i upprepade studier^{4,5}

1 Fluzone High dose Quadrivalent documents. FDA website. 2 http://publications.gc.ca/collections/collection_2018/aspc-phac/HP40-210-2018-eng.pdf Åtkomst online aug 2020 3. -J Lee, et al, poster n°2745 IDweek, October 2019 available at <https://www.eventscribe.com/2019/IDWeek/searchbyposterbucket.asp?pfp=posterbucket> and http://mysanofi.sanofi.com/sites/sp_cmo/Documents/Congress%20reports/OPTIONX2019/Poster%20Lee%20HD.pdf

4 -Izurieta HS, et al. Lancet Infect Dis. 2015;15(3):293-300 5 -Izurieta HS et al. J Infect Dis. 2019 Sep 13;220(8):1255-1264

Influensavaccin, för mer info se FASS.se:

- VaxigripTetra® (influensavaccin (spjälkat influensavirus, inaktiverat, av fyra stammar)), injektionsvätska, suspension i förfylld spruta, Rx, EF, J07BB02. Indikation: Aktiv immunisering av vuxna, inklusive gravida kvinnor, och barn från 6 månader och uppåt för att förebygga influensa. Passivt skydd av nyfödda och spädbarn under 6 månader efter vaccinering av gravida kvinnor. Vaccinet uppdateras årligen för att överensstämja med rekommendationer från WHO (norra hemisfären) och beslut inom EU inför varje influensasäsong. Användning av VaxigripTetra ska bedömas på basis av officiella rekommendationer. För ytterligare information se: www.fass.se. Kontaktuppgifter: VaxigripTetra tillhandahålls av Sanofi. AB, Box 300 52, 10425 Stockholm, tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2020-08-07
- Efluelda® (fyrvalent högdos influensavaccin, inaktiverat). Injektionsvätska, suspension i förfylld spruta. Rx, EF J07BB02. Indikation: Aktiv immunisering av vuxna från 65 års ålder för att förebygga influensa. Efluelda ska användas i enlighet med officiella rekommendationer om vaccination mot influensa. För ytterligare information, se www.fass.se. Kontaktuppgifter: Efluelda tillhandahålls av Sanofi AB. Box 300 52, 10425 Stockholm, tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta: infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2020-06-10.

Influensa och högdosvaccin, Efluelda

?

Frågor välkomna!





SANOFI PASTEUR 

Influenza och högdosvaccin, Efluelda

Johanna Rubin, Medical Lead Sanofi Pasteur 201208

johanna.rubin@sanofi.com