



European Medicines Agency

Vaccins grippaux pandémiques A(H1N1)v autorisés selon une procédure de dossier prototype (« Mock-up »)

Note explicative sur les considérations scientifiques concernant l'enregistrement des Vaccins grippaux pandémiques A(H1N1)v

Dans le cadre du plan de préparation à une pandémie, la commission européenne et l'EMA ont introduit une procédure pour permettre la soumission et l'évaluation des dossiers pandémiques prototypes (« mock-up ») pendant la période inter-pandémique visant à mettre sur le marché des vaccins qui pourraient être seulement utilisés pendant une pandémie déclarée (phase 6 de l'OMS). La procédure prévoit un circuit accéléré d'évaluation des données afin de remplacer la souche vaccinale « mock-up » par la souche pandémique recommandée dans le cadre d'une variation de l'AMM

L'objectif de ce document est de détailler le rationnel scientifique qui a été utilisé par le CHMP pour aboutir à conclure sur la balance bénéfique/risque pour ces vaccins, suivant les procédures de variation afin d'insérer la souche pandémique A(H1N1)v. Il aborde aussi plusieurs aspects sur les conditions d'utilisation de ces vaccins et en particulier vise à expliciter le rationnel du Comité des Médicaments à Usage Humain (CMUH) / Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) reposant sur des extrapolations des essais cliniques réalisés avec les vaccins prototypes (« mock-up ») H5N1 pour l'utilisation des vaccins pandémiques A(H1N1)v avec une attention particulière sur des populations spécifiques, i.e. utilisation chez l'enfant et la femme enceinte.

Contexte

Une pandémie grippale est une épidémie globale d'infection grippale qui apparaît quand une souche grippale de type A vis-à-vis de laquelle la majorité de la population, ou une majorité dans certains groupes d'âge de la population, sont pas ou peu immunisés. Les épidémies saisonnières de grippe sont causées par des souches de type A et B qui sont proches de celles qui ont circulé au cours des années précédentes, et donc pour lesquelles une grande partie de la population peut présenter un certain degré d'immunité vis-à-vis d'un ou plusieurs de ces virus. Les virus grippaux A qui sont responsables de pandémies sont eux distincts d'un point de vue antigénique des souches saisonnières circulantes et sont soit des nouveaux sous-types ou sont dérivés des sous-types qui n'ont pas circulé parmi la population depuis une longue période.

En Avril 2009, une nouvelle souche de virus grippal A(H1N1)v a été identifiée et caractérisée.

Le 11 juin 2009 l'OMS a déclaré une phase 6 de pandémie grippale. Cette déclaration traduisait une transmission du virus d'homme à homme dans plusieurs régions du monde. L'OMS et d'autres agences internationales l'ont nommé **pandémie (H1N1) 2009**. Pour le virus, la nomenclature **influenza A(H1N1)v** (v pour variant) a été choisie.

Le taux d'attaque de la souche virale A(H1N1)v a été estimé comme étant plus élevé que celui pour les souches du virus saisonnier du fait de niveaux plus faibles d'immunité pré-existante dans la population. Les estimations actuelles du taux d'attaque du virus A(H1N1)v de la première vague de l'infection varient d'approximativement de 10 à 30% dans les différentes régions géographiques du monde. En conséquence, il est attendu que les chiffres d'infections cliniquement apparentes, de cas

requérant une hospitalisation ou conduisant à un décès au cours de cette vague soient supérieurs à ceux associés à la grippe saisonnière au cours des dernières années.

L'évolution de chaque pandémie est influencée par les caractéristiques du virus, incluant les variants par dérive antigénique qui peuvent apparaître pendant la période pandémique, et le degré d'immunité pré-existante dans les différents segments de la population. Les taux d'attaque ainsi que de létalité varient en conséquence d'une pandémie à l'autre. La sévérité de la maladie peut aussi changer au cours de la pandémie et peut varier selon les groupes d'âge et selon les pathologies sous-jacentes qui prédisposent aux complications liées à l'infection.

Jusqu'à présent dans la pandémie actuelle seulement 2% des cas confirmés ont été observés chez des sujets de plus de 65 ans. En Europe, la médiane d'âge est de 25 ans pour les sujets qui ont été infectés au cours d'un voyage et de 13 ans pour ceux infectés dans leur pays. Près de 80% des cas sont survenus chez des individus de moins de 30 ans. Des décès ont été observés chez des sujets sans comorbidités ainsi que chez des sujets ayant des facteurs prédisposant aux complications de la grippe (soit co-morbidités ou grossesse). Pour plus d'information sur les caractéristiques cliniques connues de la grippe A(H1N1)v vous pouvez vous référer au rapport mis à jour sur l'actualisation de l'évaluation du risque mis sur le site¹ de l'ECDC

http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/0908_Influenza_AH1N1_Risk_Assessment.pdf

Considérant le risque de santé publique, le CHMP s'est attaché à mettre à disposition le plus rapidement possible ces vaccins en s'appuyant sur une évaluation robuste des données, avant le début de la saison 2009-2010 de grippe saisonnière dans l'hémisphère Nord.

Deux autorités réglementaires en dehors de l'Europe, soit la FDA aux Etats-Unis et le TGA en Australie, ont récemment approuvé des vaccins A(H1N1)v sans adjuvant.

Seuls les vaccins soumis selon une procédure centralisée sont évalués par le CHMP. L'autorisation des vaccins A(H1N1)v basée sur des vaccins grippaux autorisés au niveau national, est de la responsabilité des Etats Membres.

Concept de l'autorisation sur la base d'un dossier prototype de vaccin « mock-up »

Des recommandations spécifiques ont été élaborées pour une procédure d'évaluation selon un circuit accéléré pour les vaccins grippaux pandémiques², qui ne peuvent être utilisés que lorsque l'OMS/Union européenne ont officiellement déclaré la pandémie (phase 6 de l'OMS). Cette procédure implique la soumission et l'évaluation d'un dossier pandémique prototype « mock-up » pendant la période inter-pandémique, et qui est ensuite suivie par une évaluation selon un circuit accéléré des données afin de remplacer la souche vaccinale du vaccin « mock-up » par la souche pandémique recommandée, dans le cadre d'une variation de l'AMM.

Cette recommandation est basée sur une approche de type « *Proof of Principle* » selon laquelle les données de tolérance et d'immunogénicité sont générées avec un vaccin « mock-up » contenant des sous-types de souches grippales A vis-à-vis desquelles la majorité de la population est naïve d'un point de vue immunologique.

¹ http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/0908_Influenza_AH1N1_Risk_Assessment.pdf

² *Guideline on Submission of Marketing Authorisation Applications for Pandemic Influenza Vaccines through the Centralised Procedure* (CPMP/VEG/4986/03).
Guideline on Dossier Structure and Content for Pandemic Influenza Vaccine Marketing Authorisations Application (CPMP/VEG/4717/03).

Ces principes sont basés sur les éléments qui suivent :

- La réponse immunitaire à un vaccin spécifique « mock-up » contenant une souche vis-à-vis de laquelle les sujets dans une sous-population d'âge spécifique étaient naïfs d'un point de vue immunologique peut prédire la réponse immune, dans la même sous population, avec un vaccin fabriqué selon le même procédé mais soit contenant une autre souche du même sous-type ou soit contenant un autre sous-type du virus A.
- Les données de sécurité obtenues dans des essais cliniques avec un vaccin spécifique « mock-up » peuvent aussi prédire le profil de sécurité observé avec un vaccin fabriqué selon le même procédé mais soit contenant une autre souche du même sous-type ou soit contenant un autre sous-type du virus A, dans la même population des essais.

Le vaccin pandémique prototype est un vaccin qui mime le futur vaccin pandémique H1N1 en terme de composition (quantité d'antigène, excipients et adjuvants si utilisés), de procédé de fabrication et de mesure de contrôle. Le vaccin prototype est produit de la même manière que celui prévu pour le vaccin pandémique H1N1 (i.e. mais seul l'antigène contenu est différent de celui du vaccin pandémique H1N1).

Il y a déjà une expérience acquise avec les procédés de fabrication et de formulation des vaccins prototypes. Ceux-ci sont soit basés sur des méthodes déjà établies pour fabriquer des vaccins grippaux saisonniers soit sont à beaucoup d'égards similaires à des procédés déjà utilisés. L'utilisation de ces procédés déjà établis a comme avantage de pouvoir s'appuyer sur l'expérience acquise des fabricants et utiliser des données existantes ce qui ne serait pas le cas si les procédés de fabrication ou de formulation étaient totalement nouveaux.

Sur la base de ces principes, la structure du dossier « mock-up » permet la modification de la souche pandémique dans la composition du vaccin, ce qui rend possible une évaluation rapide de ce dossier, pour lequel toutes les données obtenues avec le vaccin « mock-up » correspondant, ainsi que les données spécifiques de la souche pandémique, sont prises en compte.

D'autres données cliniques sont attendues dans les semaines et mois à venir pour les différents vaccins A(H1N1)v approuvés selon cette procédure « mock-up ». Les données des études en cours ou planifiées qui sont spécifiées dans les plans de pharmacovigilance et de gestion de risque déjà définis seront évaluées dès qu'elles seront fournies. Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) résumant les données cliniques existantes et seront mis à jour au fur et à mesure que des nouvelles données sont soumises et évaluées.

Extrapolation aux vaccins pandémiques A(H1N1)v de l'expérience acquise à partir des vaccins « mock-up »

Dans les deux dossiers prototypes « mock-up » qui ont été approuvés pour les vaccins « mock-up », presque toutes les données cliniques ont été obtenues avec une composition de vaccin qui incluait la souche grippale A (H5N1). Pour chacun de ces deux vaccins environ 500 à 5000 sujets ont été vaccinés dans le cadre des essais cliniques.

Les considérations pour l'extrapolation de ces données cliniques sont les suivantes:

a) Les données disponibles d'immunogénicité pour les vaccins « mock-up » approuvés ont été obtenues à partir d'une souche vis-à-vis de laquelle les sujets étaient naïfs d'un point de vue immunologique selon les tests d'inhibition d'hémagglutination réalisés avant vaccination, et dans la plupart des études les sujets étaient aussi naïfs selon les tests de neutralisation. Ainsi les vaccins « mock-up » H5N1 correspondent, dans une certaine mesure, au scénario le plus contraignant, pour lequel un niveau élevé d'immunogénicité serait requis pour un vaccin pandémique potentiel.

b/ on s'attend à ce que les profils de sécurité observés avec les vaccins « mock-up » soient généralement applicables aux vaccins correspondant contenant la souche pandémique A(H1N1)v. Des cas d'effets indésirables rares qui pourraient être spécifiques à la souche pandémique A(H1N1)v, ne pourront être évalués qu'à partir d'une utilisation large et à travers le suivi post-commercialisation.

Selon l'ensemble des données préliminaires disponibles avec les vaccins A(H1N1)v avec et sans adjuvant, la réponse immunitaire après administration d'une dose à des sujets sains (18-60 ans) était supérieure à celle observée après une dose des différents vaccins H5N1. La réponse observée après une dose unique de vaccin A(H1N1)v apparaît suffisante, dans la majorité des sujets, pour atteindre le niveau de réponse immunitaire qui serait considéré comme acceptable pour un vaccin grippe saisonnière. Ceci peut refléter un certain degré d'immunité pré-existante dans une proportion d'adulte vis-à-vis de la souche pandémique et/ou une différence d'immunogénicité entre les souches. Si ces premières données sont confirmées, elles indiquent la possibilité qu'une dose unique, au moins chez l'adulte, puisse conduire à un degré de réponse immunitaire similaire à celui observé après deux doses de vaccins H5N1. On ne sait pas encore si ce profil de réponse immunitaire sera observé chez les enfants.

Compte tenu des considérations précitées, on s'attend à ce que l'insertion de la souche pandémique dans la composition du vaccin prototype n'ait pas d'effet notable sur le profil de sécurité. De plus, il n'est pas attendu que la réponse immunitaire soit d'un niveau moindre que à celle induite par un vaccin « mock-up » utilisé dans une même population.

Il faut admettre qu'attendre les résultats des données cliniques avec le vaccin A(H1N1)v retarderait de façon significative la disponibilité des vaccins.

Il y a lieu de considérer sur la base de toutes les données actuellement disponibles que le bénéfice en terme de santé publique de l'autorisation des vaccins A(H1N1)v justifie l'utilisation de ces vaccins conformément à leur Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Evaluation des données (en continue au fur et à mesure de la soumission de données)

La Commission et l'EMA ont pris des mesures préparatoires et temporaires pour permettre une évaluation, selon un calendrier accéléré, des dossiers de demande d'AMM pour les vaccins pandémiques A(H1N1)v et leur variation. Ces mesures permettent d'évaluer les données « au fil de l'eau » dès soumission par les fabricants selon un calendrier accéléré. Des cycles de 15 jours ont ainsi été pré-établis pour cette procédure d'évaluation « au fil de l'eau ».

Rapporteurs et Co-Rapporteurs ainsi qu'un groupe spécifique d'experts ont été identifiés parmi un réseau d'experts européens dans le domaine des vaccins. Tous ces experts ont fait partie du groupe « Task Force » de l'EMA qui incluait également d'autres représentants tels que les présidents du CHMP, du groupe de travail Biologie (BWP), du groupe de travail vaccins (VWP), du groupe de travail pharmacovigilance (PhVWP) et du Comité Pédiatrique (PDCO)³, les responsables des équipes d'évaluation des Rapporteurs et d'autres experts en qualité, virologie, épidémiologie, non-clinique, clinique, pédiatrie et Pharmacovigilance et Gestion de Risque.

Tout au long de ce procédé les données qualité, non-cliniques, cliniques, de pédiatrie, de Pharmacovigilance (Plan de Gestion de Risque) et les documents d'information sur le produit ont été

³ http://www.emea.europa.eu/htms/general/contacts/CHMP/CHMP_WPs.html

soumis par les titulaires d'AMM et ont été analysés en continu par le groupe « Task Force » de l'EMA et le CHMP pour les deux vaccins pandémiques « mock-up ». Dès lors que ces données ont été considérées comme acceptables et suffisantes, une demande de modification pour changer la souche pandémique H5N1 de l'AMM « mock-up » en A(H1N1)v a pu être formellement soumise.

Les dossiers de modifications de la souche pandémique de H5N1 à A(H1N1)v pour chacun des vaccins « mock-up » ont été présentés le 22 septembre 2009. Sur la base d'une analyse du CHMP de toutes les données qui ont été soumises et en prenant en compte l'évaluation « au fil de l'eau » déjà réalisée et d'une extrapolation à partir de données disponibles le cas échéant, le CHMP a émis une opinion favorable pour les vaccins Pandemrix et Focetria le 24 septembre. Cette opinion était assortie de demande d'engagements spécifiques à l'industriel.

De façon à avoir des quantités suffisantes de lots de vaccins pandémiques pour démarrer la vaccination en Europe en 4Q 2009, avant le début de la saison grippale pendant les mois d'automne et d'hiver et en prenant en compte les délais de production des vaccins et également le nombre important de doses requises par l'ensemble des autorités de santé, les fabricants ont commencé la production et le remplissage dès que les souches et les réactifs ont été mis à disposition par l'OMS. Compte tenu du besoin impératif de démarrer au plus vite la production, les premiers lots de vaccins produits contiennent divers éléments d'information tels qu'établis à cette période (ex : notice, étiquetage des flacons...), et qui ont tenu compte des incertitudes quand aux possibilités de livraison dans les délais. Ces lots initiaux ont été produits préalablement à la finalisation de l'évaluation par le CHMP, que ce soit pour l'introduction de la modification de la souche pandémique ou la finalisation des documents d'information pour les professionnels de santé. Cette approche a été considérée comme acceptable compte tenu des circonstances exceptionnelles, afin d'assurer la mise à disposition le plus rapidement possible des vaccins autorisés.

Il est attendu qu'un grand nombre de données de sécurité et d'efficacité sera soumise dans une période très courte après l'autorisation de ces vaccins pandémiques. Ainsi, en plus des moyens usuels de communication à l'attention des professionnels de santé, il est considéré comme essentiel que d'autres supports de communication soient introduits pour compléter ceux-ci, afin de tenir compte de l'évolution des connaissances sur ces vaccins et la pandémie. Ces supports pourront inclure des références à des sites internet indiquant les informations les plus récentes, ainsi que des moyens de communication proactifs à visée des professionnels, et toute initiative pour renforcer la traçabilité de ces vaccins et promouvoir la notification des effets indésirables.

Lorsque les vaccins commenceront à être utilisés dans les différents Etats membres, seules des données limitées de tolérance et d'immunogénicité sur les vaccins A(H1N1)v seront disponibles. De plus, compte tenu de la possible mutation du virus, l'efficacité préventive contre la grippe nécessitera une surveillance. Une vigilance active de ces vaccins sera nécessaire afin de détecter et évaluer les effets indésirables qui pourront survenir après vaccination. Pour chaque vaccin, la fréquence et la sévérité de ces effets seront jugées au regard des données sur l'efficacité préventive contre la grippe.

Une collaboration européenne a été établie pour cette surveillance prenant en compte que différents vaccins pourront être utilisés dans les différents Etats membres. Le CHMP sera attentif au bon déroulement et à la progression du recueil de ces données.

Durant le déroulement de cette vaccination, des données de tolérance et d'efficacité préventive pourront également être générées par les hôpitaux, les institutions de recherche académique, les réseaux sentinelles ainsi que par d'autres groupes. Ces données sont importantes pour l'identification et l'évaluation de tout signal qui pourrait émerger pendant la campagne de vaccination.

Des engagements de surveillance post-AMM sont prévus pour tous les vaccins autorisés selon une procédure centralisée dans le cadre d'un plan de gestion de risque :

- Pour chaque vaccin, la firme mettra en œuvre une étude sur 9000 sujets pour les différents groupes d'âge, qui seront recrutés à partir du début de la campagne de vaccination.
- Chaque firme fournira mensuellement un rapport détaillé sur tous les effets indésirables notifiés par les professionnels de santé et les patients.
- Les effets indésirables, dont ceux d'intérêt plus particulier (par exemple : atteintes neurologiques) qui ont été identifiés en se basant sur l'expérience acquise à partir de vaccins similaires, seront suivis de façon spécifique pour tous les vaccins pandémiques.
- Des groupes de sujets, tels que les femmes enceintes, les enfants, ou les sujets immunodéprimés, seront particulièrement suivis en utilisant des bases de données type registre, existantes ou nouvellement mises en place, et des réseaux de professionnels de santé.

L'analyse de nouveaux signaux ou de modifications du profil de sécurité sera aussi effectuée par les Etats membres et l'EMA à partir des différentes sources de données. L'agence européenne produira chaque semaine un rapport sur cette vigilance des effets indésirables reçus dans la base EudraVigilance⁴ pour chacun des vaccins par périodes hebdomadaires. Ces rapports seront communiqués à chaque Etat membre.

La Stratégie Européenne pour la surveillance du bénéfice/risque des vaccins grippe A(H1N1)v a été élaborée par l'EMA et l'ECDC. Elle a été approuvée par le CHMP au cours de sa session de septembre 2009. Elle décrit

- Les activités à réaliser après AMM pour la protection de la santé publique en relation avec l'administration du vaccin A(H1N1)v en Europe.
- Les rôles et les responsabilités de toutes les parties impliquées (fabricants, Etats membres, agence européenne, et institutions de santé publique et centres de recherche)
- Les études à réaliser pour assurer une évolution continue de la tolérance et de l'efficacité préventive des vaccins dans les pays européens.

Le CHMP communique régulièrement avec ses partenaires internationaux de pays tels que les Etats-Unis, le Canada, ou le Japon, afin de faciliter la détection rapide et l'évaluation rapide de tout signal pouvant modifier la balance bénéfice/risque des vaccins.

L'ensemble de ses mesures assurera une surveillance rapide, robuste et continue après l'AMM de la balance bénéfice/risque des vaccins.

Considérations particulières:

Adjuvants

Les adjuvants sont utilisés pour stimuler la réponse immunitaire dans une population attendue comme étant majoritairement naïve vis-à-vis d'un antigène et pour augmenter la capacité de production des vaccins par le biais d'une épargne en quantité d'antigène (c'est-à-dire qu'une moindre quantité est requise du fait de la stimulation de la réponse immunitaire par l'adjuvant). L'amélioration de la capacité de production est en phase avec les efforts faits au niveau international pour mettre à disposition les vaccins dans une population la plus large possible dans le monde. En effet, l'OMS était en faveur de l'utilisation des adjuvants en termes de stratégie d'épargne d'antigènes pour le développement des vaccins pandémiques. D'autres bénéfices potentiels des adjuvants incluent une

⁴ <http://eudravigilance.emea.europa.eu/highres.htm>

meilleure protection croisée contre les souches mutantes des virus de la grippe, comme cela est suggéré par des résultats avec les vaccins H5N1.

Les deux vaccins pandémiques « mock-ups » autorisés à ce jour en Europe contiennent des adjuvants [Focetria (MF59C.1 – émulsion à base de squalène), Pandemrix (AS03 - émulsion à base de squalène)]. Ces nouveaux adjuvants utilisés dans les vaccins « mock-up » (H5N1) ont permis d'améliorer considérablement le niveau de réponse immunitaire par comparaison aux mêmes doses d'antigènes sans adjuvant. Pour exemple, l'utilisation des adjuvants à base d'une émulsion « huile-dans-eau » permet la réduction d'antigène d'un facteur d'au moins 2 à 4 (7,5 µg à 3.75 µg par dose de vaccin) comparé aux vaccins saisonniers (quantité d'antigène par dose = 15 µg).

MF59C.1

Le MF59C.1 est à base d'une émulsion « huile- dans- eau », l'huile étant le squalène qui est un composant naturel des membranes cellulaires. Fluad (Gripguard en France) est un vaccin saisonnier fragmenté comportant MF59C.1, et qui a été autorisé chez les sujets en Europe et utilisé dans certains états depuis 1997. Plus de 45 millions de doses ont été distribuées depuis cette date. Ce vaccin est actuellement en cours d'évaluation chez l'enfant.

Les essais cliniques avec plusieurs vaccins comprenant du MF59C.1 ont été réalisés dans différents groupes d'âge, incluant les enfants à partir de l'âge de 6 mois, et n'ont pas soulevé de problèmes particuliers de sécurité, et ont montré une augmentation de la réponse immunitaire résultant de l'ajout de cet adjuvant. Les données précliniques avec le MF59C.1, soit seul, soit en association avec une variété d'antigènes n'ont pas soulevé de préoccupations particulières.

AS03

L'adjuvant AS03 de GSK est également une émulsion « huile- dans- eau », l'huile étant le squalène. La phase huileuse contient deux huiles, du squalène comme pour Le MF59C.1 et DL- α -tocopherol (vitamine E). Les données précliniques sont principalement issues d'études menées chez le rongeur et n'ont pas soulevé de préoccupations particulières. GSK a recueilli un certain nombre de données cliniques chez l'adulte et le sujet âgé ainsi que des données limitées chez l'enfant de 3 à 9 ans. L'utilisation de l'adjuvant AS03 a été associée à une plus forte réactogénicité en comparaison avec des doses correspondantes d'antigène seul, c'est-à-dire sans adjuvant. Cependant, le profil de sécurité est jugé acceptable.

Jusqu'à présent, aucun signal de sécurité n'a été détecté en faveur d'une augmentation du risque de maladie auto-immune en lien avec l'utilisation de ces adjuvants.

Populations pédiatriques

La grippe est une infection majeure parmi les enfants. Les jeunes enfants ou les enfants présentant des co-morbidités sont à risque de complications dues à la grippe et de décès. Durant la phase inter pandémique, la grande majorité des cas de surmortalité est observée chez les sujets de plus de 65 ans. Cependant, les taux d'attaque de la grippe annuelle saisonnière sont constamment plus élevés chez l'enfant et l'adulte jeune. Les enfants sont aussi les principaux vecteurs du virus de la grippe dans la communauté. Pour ces raisons, certains états recommandent la vaccination chez les enfants de plus de 6 mois en routine chaque année alors que d'autres ne la recommandent que chez les enfants à risque de complications.

Concernant la pandémie A(H1N1)v actuelle, le CDC a rapporté que la distribution observée des âges est inhabituelle et différente de celle de la grippe saisonnière, avec une tendance de l'infection vers les enfants plus jeunes, avec une sous représentation des infections chez les sujets de plus de 65 ans, qui ne représentent que 2% des cas rapportés. En Europe, parmi les cas rapportés, ceux-ci tendent à survenir chez des sujets plus jeunes : la médiane d'âge est de 25 ans chez ceux qui ont été infectés au cours de voyage, et de 13 ans chez ceux infectés au niveau national. Près de 80% des cas sont

survenus chez des sujets de moins de 30 ans. Basés sur ces données, l'ECDC dans ces recommandations a inclus des jeunes enfants (en particulier des nourrissons de moins de 2 ans) dans les groupes à risque pour la pandémie de grippe 2009, et l'OMS a inclus les enfants de plus de 6 mois, particulièrement ceux ayant des co-morbidités, parmi les groupes prioritaires pour la vaccination.

Résumé des données d'immunogénicité et de sécurité

Concernant les vaccins pandémiques, des données limitées ont été collectées chez les enfants dans les plans de développement des vaccins « mock-up » qui ont en général testés le vaccin avec une souche H5N1. Seulement deux études pédiatriques ont évalué les vaccins H5N1 Pandemrix et Focetria. Les études pédiatriques avec la souche A(H1N1)v sont en cours pour tous les vaccins pandémiques et seront disponibles très prochainement. Les vaccins A(H1N1)v sont testés dans la population pédiatrique dans des études en parallèle de celles réalisées chez les adultes, mais pour les vaccins avec un nouvel adjuvant, les groupes d'âge dépendront de l'expérience antérieure avec l'adjuvant dans la population pédiatrique. Une augmentation modérée de la réactogénicité de ces vaccins peut être attendue par rapport à ceux sans adjuvant.

Pandemrix

L'utilisation de Pandemrix dans la population pédiatrique est actuellement basée sur une étude, H5N1-009 dans laquelle la souche Vietnam a été testée. Cette étude a inclus 300 enfants de 3 à 9 ans et a évalué une dose complète de vaccin et une demi-dose. Deux doses ont été administrées à 21 jours d'intervalle. La réponse immunitaire dans le groupe avec une demi-dose a été élevée et comparable à celle observée chez les adultes. Le profil de sécurité rapporté avec une dose complète (dose adulte) a montré une augmentation de l'incidence des symptômes généraux comparée à la demi-dose, notamment 37% de fièvre et 10 à 14% (selon les différents groupes d'âge) de fièvre de grade 3. La fréquence de la fièvre a été plus faible avec la demi-dose, en conséquence le CHMP a conclu que la demi-dose était suffisante pour les enfants âgés de 6 mois à 9 ans.

Il n'y a pas de données disponibles chez les enfants de moins de 3 ans ni chez les adolescents de 10 à 17 ans. Pour les enfants de moins de 3 ans le choix de la dose doit prendre en compte les données disponibles de sécurité et d'immunogénicité obtenues avec le vaccin H5N1 chez les enfants de 3 à 9 ans. En conséquence, la demi-dose devrait être proposée. Pour les 10-17 ans, la dose complète comme chez l'adulte est proposée. Les données recueillies chez les enfants âgés de 3 à 9 ans devraient être aussi prises en compte. Des données additionnelles chez l'enfant avec soit la souche A(H1N1)v soit celle H5N1 et incluant la comparaison d'une demi-dose versus une dose complète seront présentées dans les mois prochains.

Focetria

Des essais cliniques avec le vaccin H5N1 avec adjuvant (MF59C.1) ont montré que le vaccin était efficace au plan de l'immunogénicité chez les enfants entre 6 mois et 17 ans avec un profil de sécurité favorable. De plus, il n'a pas été noté de différences notables en termes d'immunogénicité et de profil de tolérance pour les différentes catégories d'âge. Des données additionnelles chez l'enfant avec soit la souche A(H1N1)v soit celle H5N1 et incluant la comparaison d'une demi-dose versus une dose complète seront soumises dans les mois prochains.

Le vaccin saisonnier MF59C.1 est autorisé en Europe pour l'utilisation chez le sujet âgé et est actuellement en développement également chez l'enfant non seulement pour la vaccination pandémique, mais également la vaccination saisonnière. Des études chez l'enfant de 6 à 36 mois avec Fluvad/Grippuard en France (vaccin grippal trivalent avec adjuvant MF59C.1) ont montré des taux élevés vis-à-vis des trois souches grippales et une protection croisée.

Sur la base des données disponibles actuelles, le CHMP considère qu'une dose complète de ce vaccin est appropriée de l'âge de 6 mois à 17 ans.

Conclusion

Les points suivants, basés sur les informations actuellement disponibles, doivent être pris en considération :

Comme tous les vaccins « mock-up » ont été testés avec une souche H5N1 et sur principalement des adultes naïfs d'un point de vue immunitaire, une extrapolation sur la base d'un modèle de population naïve d'un point de vue immunitaire, de ces résultats à la population pédiatrique (qui est probablement naïve pour les souches pandémiques incluant le A(H1N1)v), serait possible dans l'attente des résultats des essais en cours chez les enfants avec le vaccin A(H1N1)v.

Sur la base de l'expérience clinique avec les vaccins “mock-up”, le comité recommande actuellement la vaccination avec un schéma de deux doses administrées à trois semaines d'intervalle pour les deux vaccins. Les études cliniques en cours fourniront plus d'information pour mieux définir le schéma de vaccination.

Pour les deux vaccins « mock-up » Pandemrix et Focetria pour lesquels des données pédiatriques avec la souche H5N1 sont disponibles, les taux de réponse immunitaire sont en adéquation avec ceux observés chez les adultes. Les profils de réactogénicité sont considérés comme acceptables chez les enfants.

Femmes enceintes

Maladie grippale chez la femme enceinte

D'après plusieurs études, le risque de complications liées à la grippe saisonnière chez les femmes enceintes augmente en fonction du stade de la grossesse, c'est-à-dire que le risque est plus faible au cours du premier trimestre (mais n'est pas négligeable), et est plus élevé pendant le troisième trimestre. De plus, la présence de co-morbidités chez la femme enceinte augmente fortement le risque de complications.

Du 15 avril au 17 mai 2009 aux Etats-Unis, 553 cas confirmés ou probables de grippe A(H1N1)v ont été rapportés par le CDC. Le taux estimé d'hospitalisation pour une infection pandémique A(H1N1)v chez des femmes enceintes a été plus élevé (approximativement 4 fois plus) que dans la population générale. Sur un total de 266 décès rapportés du 15 avril au 29 juillet 2009, 15 cas concernaient des femmes enceintes. Toutes ont développé des pneumonies. Ces données indiquent que comme au cours des autres pandémies, les femmes enceintes semblent être exposées à un risque accru de complications sévères liées à l'infection par le virus pandémique A(H1N1)v.

L'impact de la maladie chez les femmes enceintes au cours des épidémies ou des pandémies a été démontré de façon constante comme augmentant avec l'évolution du terme de la grossesse et en présence de co-morbidités.

Au regard des données épidémiologiques observées et attendues, l'ECDC et l'OMS ont recommandé l'inclusion des femmes enceintes quel que soit le stade de la grossesse parmi les groupes prioritaires de la vaccination pandémique.

Expérience avec les vaccins grippaux sans adjuvant

Le bénéfice des vaccins grippaux a été rarement étudié de façon spécifique dans cette population, et il n'y a pas de données provenant d'études randomisées contrôlées. La plupart des connaissances provient des vaccins grippaux saisonniers inactivés utilisés dans la population générale.

Le bénéfice pour les nouveau-nés de la vaccination de la mère par un vaccin grippal saisonnier pendant sa grossesse repose sur le transfert placentaire des anticorps maternels.

Bien que ce transfert ait été démontré, ce qui rend possible une protection indirecte du nouveau-né, les données disponibles sont limitées.

Des données de sécurité des vaccins saisonniers grippaux inactivés et sans adjuvant chez la femme enceinte et issues d'essais cliniques sont très limitées. Cependant, ces données chez les femmes enceintes vaccinées n'indiquent pas de malformations ni de toxicité pour le fœtus ou le nouveau-né.

De plus, il existe une large expérience de vaccination contre la grippe saisonnière au cours des trois trimestres de la grossesse puisqu'une telle vaccination a été recommandée depuis plusieurs années dans certains pays. De 2000 à 2003, 2 millions de femmes enceintes ont été vaccinées aux Etats-Unis et les données de sécurité disponibles à partir d'une surveillance passive et d'études épidémiologiques n'ont pas soulevé de préoccupations particulières. Le profil de sécurité chez les femmes enceintes est similaire à celui des autres adultes vaccinés.

Expérience avec les vaccins pandémiques

Pour les deux vaccins pandémiques (Focetria/Pandemrix), il n'ya pas de données cliniques disponibles chez la femme enceinte. Les essais cliniques avec les vaccins « mock-up » et à un certain degré avec la souche A(H1N1)v fournissent des indications de leur immunogénicité chez les femmes en âge de procréer. Au regard des données issues de l'utilisation des autres vaccins grippaux, il est supposé que la réponse immunitaire chez les femmes non enceintes peut être extrapolée aux femmes enceintes.

Focetria

Le programme de développement préclinique a inclus des études dans lesquelles l'adjuvant a été soit seul soit en association avec des antigènes viraux non grippaux. Celui-ci a inclus des études avec une administration des vaccins avant la grossesse, au moment de la période d'accouplement, ainsi que pendant la grossesse chez la lapine. Il a été montré que les doses d'adjuvant MF59C.1 administrées n'induisaient pas de toxicité ni sur l'appareil reproductif de la lapine ni sur le fœtus. L'expérience avec ces adjuvants chez les femmes enceintes est très limitée. A partir de la base de données cliniques des grossesses du laboratoire Novartis, un nombre limité de grossesses ont été rapportées chez des femmes en âge de procréer et exposées à au moins une dose d'un vaccin soit grippal soit autre contenant l'adjuvant MF59C.1. Aucune anomalie congénitale n'a été observée.

Pandemrix

Des études précliniques de toxicité sur la fertilité maternelle, l'embryon, le fœtus et le nouveau-né (jusqu'à la fin de la période de la lactation) ont été réalisées chez le rat avec le vaccin « mock-up » Pandemrix contenant l'adjuvant AS03. Il n'a pas été identifié de signal particulier dans ces études. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration du vaccin au moment de la phase d'implantation de l'embryon. Il n'y a pas de données disponibles chez la femme enceinte avec un vaccin qui contient l'adjuvant AS03.

Cependant, il y a une expérience clinique avec plusieurs autres vaccins contenant un adjuvant, tels que l'hydroxide d'aluminium ou le monophosphoryl lipide. Ces adjuvants sont différents de ceux utilisés dans les vaccins pandémiques. Il n'y a toutefois pas à ce stade d'indication qui suggérerait que l'ajout d'adjuvant dans les vaccins est associé à un effet délétère sur la grossesse.

Des études sérologiques suggèrent que la réponse en anticorps dirigés contre ces vaccins grippaux est similaire chez les femmes non enceintes et enceintes. En conséquence, il est attendu que ces vaccins auront une efficacité immunogénique adéquate chez les femmes enceintes. Malgré le caractère limité des données disponibles, les données précliniques avec les vaccins et les adjuvants et l'expérience avec d'autres types de vaccins (avec et sans adjuvant) n'ont pas soulevé de préoccupations particulières quant à leur utilisation pendant la grossesse.

De plus, la sécurité des vaccins chez la femme enceinte et leur efficacité clinique sera surveillée étroitement, dans le cadre du plan de gestion de risque. Des études observationnelles sur la base de registre existant de grossesse sont planifiées.

Patients avec un déficit immunitaire (congénital ou acquis)

Les patients immuno-déprimés sont considérés comme un groupe à risque à la fois vis à vis de la grippe saisonnière et pandémique. Dans une étude californienne publiée portant sur 553 cas probables ou confirmés d'infection A(H1N1)v, 30 patients ont été hospitalisés pour prise en charge thérapeutique. Dix neuf de ces patients avaient une pathologie chronique sous-jacente, dont certains avec une immuno-dépression.

Les vaccins inactivés ne représentent pas un risque particulier pour les personnes immuno-déprimées et doivent généralement être administrés selon les mêmes recommandations que pour les sujets sains. Cependant, la réponse immunitaire des personnes immuno-déprimées à ces vaccins est souvent moins bonne que chez les sujets immuno-compétents.

Il n'y a actuellement aucune donnée disponible avec les vaccins « mock-up » que ce soit avec la souche H5N1 ou la souche A(H1N1)v. Cependant, des mesures post-AMM seront mises en place pour recueillir des données de vaccination chez les sujets immuno-déprimés.

A ce jour, les bénéfices de la vaccination doivent être évalués au cas par cas par les professionnels de santé.

Co-administration avec d'autres vaccins

Pour les vaccins prototypes contenant la souche H5N1, il existe des données sur la co-administration d'un vaccin grippal saisonnier sous-unitaire sans adjuvant et de Focetria (H5N1) chez des adultes. Ces données n'ont pas montré d'interférence dans la réponse immune vis-à-vis des souches saisonnières et H5N1. Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables graves entre les groupes, et tous les effets indésirables graves ont été considérés comme n'étant pas liés aux vaccins. De telles données ne sont pas actuellement disponibles pour Pandemrix (H5N1).

Il n'y a pas de données sur la co-administration de Pandemrix et Focetria A(H1N1)v avec des vaccins grippaux saisonniers ou d'autres vaccins. Des études en cours évalueront si l'administration d'un vaccin pandémique A(H1N1)v et un vaccin grippal saisonnier simultanément ou séquentiellement affecte la réponse immune aux 2 vaccins.

Cependant, si la co-administration avec un autre vaccin est recommandée, les injections doivent être pratiquées sur des membres différents. Il faut noter que les effets indésirables peuvent être intensifiés.

Thiomersal

Le thiomersal est un composé contenant du mercure qui est utilisé comme conservateur dans les médicaments. Le thiomersal est métabolisé en éthylmercure et thiosalicylate et contient 49.6% de mercure en masse. Il est souvent utilisé dans les vaccins, pour satisfaire aux exigences de la

pharmacopée européenne pour les récipients multidoses, contribuant à prévenir la contamination bactérienne ou fongique.

Les présentations multidoses des deux vaccins « mock-up » contiennent du thiomersal. Ces vaccins ont été autorisés selon un schéma de vaccination en 2 doses administrées à au moins 3 semaines d'intervalle. L'exposition maximale au thiomersal est donc de 2 administrations de 50 microgrammes (correspondant à 25 microgrammes de mercure) espacées d'au moins 3 semaines.

Des préoccupations ont déjà été soulevées dans le passé, car l'exposition chronique des enfants à des doses élevées de méthylmercure (un composé similaire présent dans l'alimentation) pourrait induire des effets indésirables neurologiques. Cependant des études ont montré que l'éthylmercure était rapidement éliminé de l'organisme. Chez l'animal son administration est moins neurotoxique que celle du méthylmercure.

Sur la base de nombreuses données scientifiques, l'OMS, l'institut américain de médecine, l'EMA ont conclu en faveur du rejet d'un lien de causalité entre vaccin contenant du thiomersal et autisme. D'autres publications ont souligné l'absence d'association entre thiomersal et troubles du développement neurologique.

La majorité des connaissances sur l'exposition des femmes enceintes aux dérivés mercuriels est issue de la consommation d'aliments. Les femmes enceintes (ainsi que leur fœtus) sont connues pour être sensibles au mercure. L'ensemble de la population (y compris les femmes enceintes) est susceptible d'être exposée à de petites quantités de méthylmercure par l'alimentation, notamment dans le poisson. La FAO/les experts de l'OMS ont établi de façon provisoire que l'apport hebdomadaire acceptable en mercure est fixé à 1.6 microgrammes par kg de mercure organique apporté par la consommation de poisson (équivalent à 96 microgrammes pour une femme de 60 kg).

Ces données suggèrent que la vaccination avec 2 doses de vaccins pandémiques autorisés séparées d'au moins 3 semaines peut être considérée comme sans danger chez les femmes enceintes.

Le thiomersal est un allergène de contact vis-à-vis duquel environ 10-12% de la population générale est allergique. Il a été rapporté dans la littérature des cas de réactions d'allergie cutanée généralisée au thiomersal après vaccination. Cependant plus de 90% des patients qui ont une allergie de contact au thiomersal n'ont pas de réaction allergique après administration intramusculaire d'un vaccin contenant du thiomersal. Aussi, une allergie de contact n'est pas une contre indication à l'utilisation d'un vaccin contenant du thiomersal.

Le CHMP a jugé que la présence du thiomersal dans certains vaccins était nécessaire, comme conservateur dans les flacons multidoses ou en tant que composé organique mercuriel utilisé dans le procédé de fabrication des vaccins. Le CHMP a conclu que l'immunisation avec les vaccins contenant du thiomersal continuait à apporter un bénéfice à la population générale.