

POINT PRESSE

VACCINS CONTRE LE VIRUS DE LA GRIPPE A (H1N1)v :

Premiers résultats de l'évaluation européenne

Fiche vaccins

Vaccins bénéficiant d'une opinion favorable du CHMP : PANDEMRIX et FOCETRIA

Dans le cadre du plan de la préparation à une pandémie, la Commission européenne et l'EMA ont introduit une procédure pour permettre la soumission et l'évaluation des dossiers prépandémiques 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 prévoyait 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.

Le dossier de demande d'AMM concernant le vaccin prototype comprend

- des données "qualité" portant sur la production, les contrôles qualité et les caractéristiques du vaccin,
- des données précliniques notamment des études de protection chez l'animal approprié/pertinent (furet) après infection d'épreuve (« Challenge »),
- des données cliniques permettant notamment de déterminer la dose optimale et le schéma de vaccination pour obtenir une réponse immunitaire satisfaisante pour une population qui sera naïve vis à vis de la souche, la tolérance [(données suffisantes pour un effet indésirable peu fréquent (1%)].

En ce qui concerne l'immunogénicité des vaccins grippaux, les critères d'évaluation sont ceux habituellement recommandés lors de l'actualisation annuelle des vaccins grippaux au niveau européen :

- rapport entre les titres d'anticorps après et avant vaccination : > 2.5 pour les sujets de 18 à 60 ans, et > 2 pour les sujets de plus de 60 ans
- taux de séroconversion (=proportion de sujets séronégatifs avant vaccination ayant un titre post vaccinal > 1 :40 ou une augmentation de leur titre post vaccinal d'un facteur 4) : >40% pour les sujets de 18 à 60 ans, > 30% pour les sujets de plus de 60 ans)
- taux de séroprotection (=proportion de sujets ayant un titre post vaccinal > 1 :40) : >70% pour les sujets de 18 à 60 ans, > 60% pour les sujets de plus de 60 ans

Selon les recommandations de l'EMA, les 3 critères doivent être remplis pour considérer que la réponse immunitaire est acceptable. Il faut noter que dans le cadre de l'actualisation annuelle des vaccins saisonniers, un des 3 critères doit être satisfait pour considérer que la réponse immunitaire est acceptable. Pour les vaccins saisonniers, des données d'efficacité épidémiologique se sont accumulées. Chez l'adulte sain, il est rapporté une protection d'environ 80% contre la grippe à condition que les antigènes contenus dans le vaccin de l'année correspondent au virus en circulation de l'épidémie en cours.

L'AMM des deux vaccins Pandemrix et Focetria est basée sur les données qui ont été obtenues dans le cadre de l'AMM des vaccins correspondant H5N1. Ces données sont considérées comme extrapolables pour les vaccins A(H1N1)v.

Cette extrapolation se base sur les éléments suivants :

- le vaccin pandémique prototype est un vaccin qui mime le futur vaccin pandémique A(H1N1)v 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 A(H1N1)v (i.e. mais seul l'antigène contenu est différent de celui du vaccin pandémique H1N1). Les procédés de fabrication sont analogues à ceux utilisés pour les vaccins saisonniers et donc l'expérience acquise dans ces procédés est notable.
- la réponse immunitaire aux vaccins H5N1 "mock up" contenant une souche vis-à-vis de laquelle les sujets étaient naïfs d'un point de vue immunologique peut prédire la réponse immunitaire avec un vaccin H1N1 fabriqué selon le même procédé. Les vaccins « mock up » H5N1 correspondent, dans une certaine mesure, à un scénario de vaccin pandémique potentiel pour lequel un niveau élevé d'immunogénicité serait requis.
- lorsque l'on fait le parallèle avec les vaccins saisonniers, des modifications de souches au cours des années n'impactent pas considérablement les résultats d'immunogénicité dans des populations comparables.

De plus, pour Pandemrix on dispose déjà de données spécifiques vis-à-vis de la souche A(H1N1)v. Une étude clinique a été conduite en Allemagne chez 128 sujets âgés de 18 à 60 ans (2 groupes d'âge 18-40 ans, >41-60 ans, n=64 par groupe). Cette étude a évalué l'immunogénicité et la tolérance de 2 doses administrées à 3 semaines d'intervalle de ce vaccin monovalent avec l'adjuvant AS03. Avant vaccination, près de 11 % des sujets avaient des titres >1 : 40, c'est-à-dire considérés comme déjà immunisés.

Après administration de la première dose, le taux de séroprotection était >98%, celui de séroconversion >98%, et le rapport entre les titres d'anticorps après et avant vaccination de >41.

Ces résultats préliminaires, c'est-à-dire ne portent que sur la première dose, indiquent que la réponse immunitaire satisfait aux trois critères requis par le CHMP chez des sujets adultes sains.

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 ou pandémique. Si ces données précoces sont confirmées, elles indiqueraient la possibilité de vacciner avec une seule dose, au moins chez l'adulte.

En ce qui concerne la population pédiatrique, 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 de ces résultats à la population pédiatrique (qui est certainement naïve pour les souches pandémiques incluant le A(H1N1)v), peut être réalisée dans l'attente des résultats des essais en cours chez les enfants avec le vaccin A(H1N1)v.

Les doses recommandées pour les vaccins A(H1N1)v dans les différentes catégories d'âge seront ajustées le cas échéant sur la base des essais avec les vaccins A(H1N1)v en cours.

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.

D'autres données cliniques sont attendues dans les semaines et mois à venir pour les vaccins A(H1N1)v approuvés selon cette procédure « mock up ». Les résultats des études en cours ou planifiées qui sont spécifiées dans les plans de pharmacovigilance et de gestion de risque déjà définis seront évalués dès qu'ils seront disponibles. 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 seront disponibles et évaluées.

Composition des vaccins

Pandemrix suspension et émulsion pour émulsion injectable
Laboratoire GlaxoSmithKline Biologicals

Vaccin grippal pandémique à virion fragmenté inactivé, avec adjuvant, contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine de la souche A/California/7/2009 (H1N1) souche analogue utilisée (X-179A), cultivés sur œufs embryonnés, pour une dose de 0,5 ml.

L'adjuvant AS03 est composé de squalène (10,69 milligrammes), de DL- α -tocophérol (11,86 milligrammes) et de polysorbate 80 (4,86 milligrammes) ;

Pandemrix se présente en deux flacons :

Suspension : flacon multidose contenant l'antigène.

Emulsion : flacon multidose contenant l'adjuvant.

Ces deux composants doivent être mélangés avant administration.

Ce vaccin contient 5 microgrammes de thiomersal.

Focetria, suspension injectable
Laboratoire Novartis Vaccines and Diagnostics

Vaccin grippal pandémique à antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant contenant 7,5 microgrammes d'hémagglutinine de la souche A/California/7/2009 (H1N1) souche analogue utilisée (X-179A), sur œufs embryonnés, pour une dose de 0,5 ml ;

L'adjuvant (MF59C.1) contient 9,75 mg de squalène, 1,175 mg de polysorbate 80 et 1,175 mg de trioléate de sorbitan dans un tampon citrate.

Focetria se présente en seringue préremplie de 0,5 ml, en récipient multidose (10 doses).

La présentation multidose contient 0,05 milligrammes de thiomersal

Laboratoires	composition qualitative et quantitative (pour 0,5 ml)				Présentations
	type de vaccins	souches	Hémagglutinine (HA)	adjuvant	
Pandemrix (GSK)	virus grippal fragmenté cultivé sur œufs site fabrication : Dresde	A/California/7/2009 X-179A	3,75 µg/0,5 ml	AS03 Squalène (10,69 milligrammes), DL-α-tocophérol (11,86 milligrammes) Polysorbate 80 (4,86 milligrammes)	2 flacons (fl) séparés Présentation multidoses (flacons 5ml) Thiomersal Mélange extemporané
Focetria (Novartis)	Antigènes de surface cultivé sur œufs site fabrication : Sienna	A/California/7/2009 X-179A	7,5 µg/0,5 ml	MF59 Squalène (9,75 mg), Polysorbate 80 (1,175 mg), Trioleate de sorbitane (1,175 mg)	Seringue préremplie 0,5 ml Flacon 10 doses 5,0 ml Thiomersal