

## AVIS

### relatif à la place du vaccin grippal Optaflu® dans la stratégie de lutte contre la grippe saisonnière

1<sup>er</sup> février 2013

Le vaccin grippal produit sur culture cellulaire Optaflu® a obtenu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en date du 1<sup>er</sup> juillet 2007 chez les adultes âgés de 18 ans et plus. Il n'avait été commercialisé qu'à petite échelle en Allemagne au cours d'une seule saison grippale en 2007-2008.

La firme Novartis ayant décidé de sa commercialisation prochaine en Europe et notamment en France, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) s'est autosaisi afin de déterminer la place de ce vaccin parmi les vaccins grippaux saisonniers actuellement à disposition.

L'argumentaire sur lequel s'appuient les recommandations émises par le HCSP est détaillé dans le rapport joint à cet avis.

#### Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération

##### ▪ Les caractéristiques de ce vaccin

Le vaccin Optaflu® est un vaccin trivalent inactivé à antigènes de surface contenant les trois souches vaccinales saisonnières A(H1N1), A(H3N2) et B sélectionnées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Son originalité réside dans son mode de production sur lignée cellulaire MDCK.

L'avantage de ce mode de production est de s'affranchir d'un éventuel problème de disponibilité des œufs embryonnés de poule. En outre, contrairement aux vaccins grippaux trivalents inactivés classiques, il ne contient aucun résidu de protéines de l'œuf, ni traces d'aminoside.

Ce mode de production en culture cellulaire est déjà utilisé pour d'autres vaccins (vaccins vivants atténués ou inactivés).

##### ▪ L'immunogénicité [1]

➤ L'immunogénicité a été évaluée à partir des critères du CHMP (*Committee for Human Medical Products*) d'évaluation des vaccins grippaux et comparée à celle d'un autre vaccin grippal trivalent à antigènes de surface (Agrippal®) à partir de cinq essais cliniques et du vaccin Fluvirine® dans un sixième essai.

Le vaccin Optaflu® a satisfait chacun des critères d'immunogénicité requis pour les personnes âgées de 18 à 59 ans révolus et pour les personnes âgées de 60 ans et plus.

Les données d'immunogénicité dans les populations à risque (atteintes d'affections cardiovasculaires, pulmonaires, de diabète) sont limitées mais comparables à celles des vaccins contrôles.

Six mois après la vaccination, les anticorps persistent à des taux satisfaisant les critères du CHMP.

➤ L'efficacité vis-à-vis des gripes confirmées par un diagnostic virologique a été étudiée dans un essai randomisé *versus* placebo incluant 11 299 sujets âgés de 18 à 49 ans révolus [2].

L'efficacité était de 83,8 % vis-à-vis des souches circulantes antigéniquement apparentées aux virus vaccinaux et de 69,5 % vis-à-vis de l'ensemble des souches circulantes (antigéniquement apparentées ou non aux virus vaccinaux) [2].

- La tolérance a été évaluée lors de six essais randomisés contrôlés. Au total, 3 439 doses uniques d'Optaflu® ont été administrées chez 2 366 adultes âgés de 18 à 60 ans et 1 073 personnes âgées de 61 ans et plus. La tolérance et la réactogénicité ont été évaluées chez tous les sujets pendant les trois premières semaines suivant la vaccination et les événements indésirables graves ont été recueillis pour environ 3 100 sujets vaccinés au cours d'un suivi de six mois.

Il n'a pas été observé de différence entre le vaccin Optaflu® et les vaccins contrôles vis-à-vis des réactions locales et systémiques à l'exception de douleur au point d'injection plus fréquentes avec le vaccin Optaflu®. Les effets indésirables graves observés dans les essais étaient sans lien avec la vaccination.

#### ▪ La problématique de l'allergie

- Le lien entre la vaccination par les vaccins grippaux trivalents inactivés et la survenue d'accidents anaphylactiques est établi par une relation temporelle forte [3]. La majorité des accidents anaphylactiques associés à la présence d'anticorps de type IgE a été observée chez des personnes allergiques à l'œuf. Cependant, le niveau de preuve scientifique sur lequel repose ces études (cas cliniques) est limité. En outre, les cas rapportés ont été décrits avec des vaccins anciens alors que la composition des vaccins a évolué depuis.
- Des études récentes ont montré la sécurité des vaccins grippaux chez les personnes allergiques à l'œuf [4-6]. Le risque d'accident allergique à l'œuf n'existe plus lorsque la concentration d'ovalbumine dans le vaccin est inférieure à 1,2 µg/ml [7] ce qui est le cas des vaccins grippaux saisonniers actuellement disponibles [8-10].
- Cependant, selon le Résumé des caractéristiques du produit (RCP), les vaccins grippaux produits sur œuf actuellement à disposition restent contre-indiqués en cas d'hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients et aux traces de substances contenues dans le vaccin, dont : œufs, protéines de poulet comme l'ovalbumine, formaldéhyde, aminoside (de nature variable selon les vaccins).

**En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande que le vaccin Optaflu® puisse être utilisé, dans le cadre de son AMM (actuellement à partir de l'âge de 18 ans) chez les personnes éligibles à la vaccination antigrippale selon le calendrier vaccinal en cours.**

**De par son mode de production, ce vaccin peut être utilisé chez les personnes ayant des antécédents d'allergie de type anaphylactique aux protéines de l'œuf ou aux aminosides.**

**Le Haut Conseil de la santé publique souligne que le vaccin Optaflu®, enregistré selon une procédure européenne, nécessite une prescription médicale.**

## Références

[1] Rapport public d'évaluation (EPAR-EMA).

Disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000758/WC500046954.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000758/WC500046954.pdf) (consulté le 11/01/2013).

[2] Frey S., *et al.* Clinical efficacy of cell culture-derived and egg-derived inactivated subunit influenza vaccines in healthy adults. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 997-1004.

[3] Adverse effects of vaccines. Evidence and causality. The National Academy Press. [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=13164](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13164). Edition 2012, p. 341.

[4] Howe LE, Conlon AS, Greenhawt MJ, *et al.* Safe administration of seasonal influenza vaccine to children with egg allergy of all severities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106: 446-47.

[5] Webb L, Petersen M, Boden S, *et al.* Single dose influenza vaccination of patients with egg allergy in a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 218-19.

- [6] Fung I, Spergel JM. Administration of influenza vaccine to pediatric patients with egg induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1157-59.
- [7] James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998; 133: 624-28.
- [8] Marina E, Goldis ME, Bardina L, et al. Evaluation of flu vaccines with regard to their egg protein content. *Pediatric Allergy and Immunology* 2011; 22: 642-43.
- [9] Waibel KH, Gomez R. Ovalbumin content in 2009 to 2010 seasonal and H1N1 monovalent influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 749-51
- [10] Li JT, Rank MA, Squillace DL, et al. Ovalbumin content of influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1412-13.

*Le CTV a tenu séance le 17 janvier 2013 : 13 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 13 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

*La CSMT a tenu séance le 1<sup>er</sup> février 2013 : 10 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 9 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 1<sup>er</sup> février 2013

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)