

Rapport

Intérêt d'une vaccination contre la grippe avec le vaccin intradermique Intanza® 15 µg chez le sujet de 60 ans et plus

Comité technique des vaccinations du 20 mai 2010
Commission spécialisée Maladies transmissibles du 28 mai 2010

Sommaire

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Introduction..... | 3 |
| Lettre de mission..... | 4 |
| 1. Données épidémiologiques : la grippe saisonnière en France | 6 |
| 1.1 Les outils de surveillance | 6 |
| 1.2 Dynamique des épidémies..... | 6 |
| 1.3 Impact des épidémies saisonnières | 7 |
| 2. Vaccination contre la grippe saisonnière | 7 |
| 2.1 Couverture vaccinale en France | 7 |
| 2.2 Déterminants de la vaccination contre la grippe chez le sujet âgé..... | 8 |
| 2.3 Efficacité de la vaccination | 9 |
| 2.4 Vaccination des sujets atteints de troubles graves de la crase sanguine ou soumis à un traitement anticoagulant | 9 |
| 3. Vaccin Intanza® | 9 |
| 3.1 Présentation du vaccin..... | 9 |
| <i>Protocole vaccinal :</i> | 10 |
| <i>Présentation du mode d'injection</i> | 10 |
| <i>Instruction d'utilisation</i> | 11 |
| <i>Modalités de prescription</i> | 10 |
| 3.2 Rationnel de l'administration intra-dermique par microseringue | 12 |
| 3.3 Immunogénicité..... | 12 |
| <i>Etudes d'immunogénicité</i> | 12 |
| <i>Principaux résultats de l'étude GID16</i> | 13 |
| <i>Principaux résultats de l'étude GID17</i> | 13 |
| <i>Principaux résultats de l'étude FID01C (étude non publié)</i> | 15 |
| 4. Données de tolérance : | 15 |
| 4.1 Réactions indésirables observées au cours des études cliniques | 15 |
| 4.2 Acceptabilité de la voie intradermique..... | 16 |
| 5. Propositions..... | 16 |
| Références | 17 |

Introduction

A la suite de l'auto saisine du président du Comité technique des vaccinations, un groupe de travail a étudié les données sur le vaccin grippal par voie intradermique Intanza® 15 µg. Ce groupe était composé des membres suivants :

- Brigitte Autran, immunologiste, Paris, Comité technique des vaccinations (CTV)
- Agathe Billette de Villemeur médecin de santé publique, Grenoble, CTV
- Isabelle Bonmarin, épidémiologiste, InVS
- Paule Deutsch, médecin inspecteur de santé publique, secrétariat général du HCSP
- Thierry May, infectiologue, Nancy, CTV
- Isabelle Morer, médecin, Afssaps, CTV
- Elisabeth Nicand, microbiologiste, Paris, CTV
- Odile Launay, infectiologue, Paris, CTV
- Martine Valette, CNR des virus *Influenzae*, Lyon
- Benoit de Wazières, gériatre, Nîmes, CTV

Ce groupe s'est réuni de mars à mai 2010 sous la présidence de Thierry May.

Lettre de mission

Commission spécialisée Maladies transmissibles Comité technique des vaccinations

Le président

Paris, le 25 février 2010

Réf. : D/10.120/DF/PD/CL

Dossier suivi par Paule Deutsch
Coordonnatrice de la CsMT
Tél. : 01 40 56 45 81
Mél : paule.deutsch@sante.gouv.fr

Monsieur le Professeur,

Le laboratoire pharmaceutique Sanofi Pasteur MSD a obtenu de la Commission européenne une autorisation de mise sur le marché pour un nouveau vaccin grippe, administrable par voie intradermique INTANZA®, le 24 février 2009. Ce vaccin a deux présentations :

- INTANZA® 15 µg pour la prévention de la grippe chez les sujets de 60 ans et plus en particulier chez ceux qui présentent un risque élevé de complications associées ;
- INTANZA® 9 µg pour la prévention de la grippe chez les sujets de 18 à 59 ans et plus en particulier chez ceux qui présentent un risque élevé de complications associées.

Le laboratoire sollicite l'avis du Haut Conseil de la santé publique afin de déposer une demande de remboursement pour la présentation à 15 µg auprès de la Commission de transparence dans la perspective d'une commercialisation lors de la saison hivernale 2010-2011.

Je vous remercie d'organiser et de présider un groupe de travail ayant pour objectif de se prononcer sur l'intérêt de ce vaccin en étudiant :

- les données épidémiologiques de la grippe ;
- les données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance de ce nouveau vaccin.

Ce vaccin est le seul vaccin grippal pour lequel une prescription médicale est indispensable. Je vous demande de bien vouloir vous prononcer sur le bien fondé de cette mesure réglementaire.

Le groupe sera composé des personnes compétentes que vous aurez réunies à cet effet, parmi lesquelles peuvent se trouver des experts extérieurs au HCSP. Il pourra juger de l'opportunité de recourir à des auditions ou à des avis extérieurs. Le groupe devra désigner un rapporteur (qui peut être le président) dont la tâche sera de collecter les contributions écrites des membres du groupe et d'assurer la rédaction du rapport. Le suivi des travaux du groupe sera assuré par le Dr Paule Deutsch, coordonnateur de la commission spécialisée « Maladies transmissibles » au secrétariat général du HCSP.

Le rapport du groupe de travail, assorti de ses conclusions sous la forme d'un projet d'avis, devra me parvenir pour début mai 2010. Ce délai est impératif afin de permettre à la firme de procéder aux démarches ultérieures en vue d'une éventuelle utilisation de ce vaccin pour la prochaine campagne.

Ce rapport et le projet d'avis, après adoption par le CTV, seront adressés au président de la commission spécialisée Maladies transmissibles pour être validés par le HCSP.

Je vous remercie de votre engagement sur ce dossier, et vous prie d'agréer, Monsieur le Professeur, l'assurance de ma considération distinguée.



Pr Daniel FLORET
Président du Comité technique des vaccinations

Monsieur le Pr Thierry MAY
CHU de Nancy
Service des maladies infectieuses et tropicales
Tour Drouet
Rue du Morvan
54511 VANDOEUVRE Cedex

1. Données épidémiologiques : la grippe saisonnière en France

1.1 Les outils de surveillance

Le dispositif français de surveillance de la grippe saisonnière s'appuie sur plusieurs outils aux objectifs complémentaires :

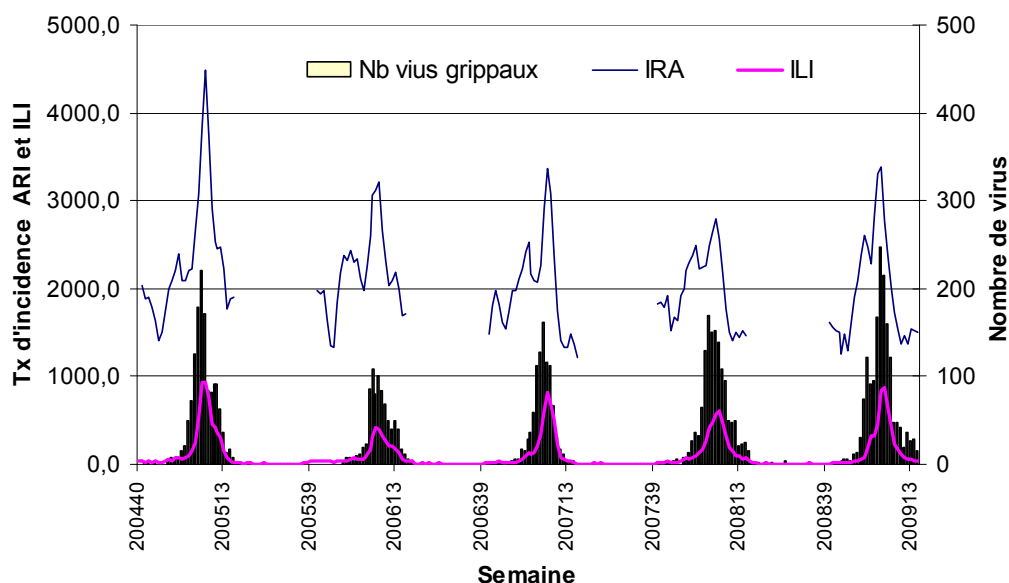
- la surveillance de la grippe dans la communauté est assurée par deux réseaux de médecins libéraux, le réseau Sentinelles et le réseau des Groupes régionaux d'observation de la grippe. Cette surveillance permet de détecter le début de l'épidémie et de suivre son évolution temporo-spatiale.
- la surveillance des formes graves de grippe s'appuie sur le suivi des passages aux urgences hospitalières et des hospitalisations pour grippe à partir des données transmises quotidiennement à l'InVS par un réseau de services d'urgence, le réseau Oscour.
- la surveillance réactive des décès pour grippe clinique repose sur un réseau de vingt-deux directions départementales des affaires sanitaires et sociales (Ddass) qui rapportent chaque semaine à l'InVS le nombre de certificats de décès dans lesquels apparait la notion de grippe dans les causes de décès. Cette surveillance n'a pas pour objectif la quantification du nombre de décès liés à la grippe survenus en France qui est du ressort du CépiDC.
- la surveillance virologique est assurée par les Centres Nationaux de Référence (CNR) des virus *influenzae* région Nord (Institut Pasteur) et région Sud (Lyon-Bron), ainsi que par les laboratoires hospitaliers de virologie partenaires des GROG ou les laboratoires hospitaliers du réseau Renal (Réseau national des laboratoires hospitaliers).

1.2 Dynamique des épidémies

Les épidémies saisonnières débutent le plus souvent entre novembre et janvier. Elles durent 10 semaines en moyenne. Leur ampleur est variable d'une année sur l'autre mais depuis plusieurs années, elles sont d'intensité modérée (estimation de 2,5 à 3 millions de cas cliniques selon les données nationales GROG).

Sur les 5 dernières saisons grippales (2004-05 à 2008-09), 78 % des virus grippaux étaient de type A et parmi ceux caractérisés, 71% étaient de sous-type H3N2.

Figure 1 : taux d'incidence pour 100 000 des consultations pour syndrome grippal (ILI) et infections respiratoires aiguës (IRA) et nombre de virus grippaux par semaine, CNR, 40/2003 à 13/2009, France



Sources : réseaux Sentinelles et Grog, CNR

1.3 Impact des épidémies saisonnières

Si la grippe touche près de 5 % de la population chaque année, elle est le plus souvent peu grave (0,3 % d'hospitalisations d'après les données du réseau Sentinelles).

Le tableau 1 résume l'impact des épidémies saisonnières sur la population et montre que, les enfants, notamment entre 5 et 14 ans sont sur représentés parmi les patients qui consultent, et les seniors de plus de 65 ans sous-représentés. Les enfants de moins de 5 ans sont plus souvent hospitalisés pour une grippe que le reste de la population. Enfin, les personnes âgées de 65 ans et plus, même s'ils consultent moins souvent pour grippe, représentent la presque totalité des décès (92 %).

Tableau 1 : distribution par classe d'âge de la population française, des consultations pour syndromes grippaux, des hospitalisations après passage aux urgences et des décès pour grippe (données cumulées de 2005 à 2008)

| Source Années de recueil | Population | Consultation Sentinelles 2005-08 | Hospitalisation Oscour 2005-08 | Décès CépiDC 2000-07 |
|-----------------------------|------------|----------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| < 5 ans | 6% | 9% | 27% | 0% |
| 5 à 14 ans | 12% | 24% | 14% | 0% |
| 15 à 64 ans | 65% | 61% | 47% | 8% |
| 65 ans et + | 17% | 6% | 12% | 92% |
| Total (100%) | 61 399 719 | 22 292 | 704 | 4 179 |

Les facteurs de risque autres que l'âge ne sont pas collectés par le réseau Sentinelles ni par le réseau Oscour. Ils sont classiquement représentés par certaines pathologies chroniques.

Ces données représentent la grippe saisonnière telle qu'observée ces dernières années avec des sous-types viraux circulant depuis plusieurs décades. Le profil épidémiologique pourrait être modifié dans les années à venir avec l'installation de la souche pandémique A(H1N1)2009

2. Vaccination contre la grippe saisonnière

2.1 Couverture vaccinale en France

Les dernières données produites par le Groupe d'Expertise et d'Information sur la Grippe (GEIG) en 2007 et 2008 (tableau 2) montrent une faible couverture de la population générale et une couverture chez les personnes de 65 ans et plus qui n'a pas atteint les objectifs de 75% inscrits dans la loi de Santé Publique (2004). Les données fournies par la CNAMTS (tableau 3) pour la même saison 2007/2008 confirment la couverture vaccinale insuffisante de la population à risque [1].

L'enquête transversale de l'InVS menée chaque mois auprès d'un échantillon représentatif de 800 personnes dans la population générale depuis avril 2009 montre, en février 2010, que la couverture vaccinale contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées de 65 ans et plus durant la saison hivernale 2009-2010 est toujours insuffisante (tableau 4). En février 2010, 20 % de la population déclaraient avoir été vaccinés contre la grippe saisonnière. Cette proportion monte à 58% pour les 65-79 ans et à 67 % pour les sujets âgés de 80 ans et plus.

Tableau 2 : Estimation des couvertures vaccinales contre la grippe saisonnière par tranches d'âge en population générale, saison 2007-2008, enquête transversale GEIG

| Tranches d'âge (ans) | CV |
|----------------------|-----|
| 15 - 24 | 8% |
| 25 - 34 | 8% |
| 35 - 49 | 14% |
| 50 - 64 | 27% |
| ≥ 65 | 69% |
| Total | 26% |

Tableau 3 : Couverture vaccinale contre la grippe saisonnière de la population à risque par tranche d'âge, saison 2007-2008, CNAMTS

| Tranches d'âge (ans) | 2007/2008 |
|----------------------------|-----------|
| < 10 | 26% |
| 10 - 19 | 26% |
| 20 - 64 | 40% |
| ≥ 65 | 63% |
| <i>Sans ALD</i> | 60% |
| <i>Avec au moins 1 ALD</i> | 67% |
| Global | 63% |

Tableau 4 : Estimation des couvertures vaccinales contre la grippe saisonnière par tranche d'âge en population générale, saison 2009-2010, enquête transversale InVS- février 2010

| Tranches d'âge (ans) | 2009/2010 | IC95% |
|----------------------|------------|---------|
| 0 - 4 | 2% | 0 - 11 |
| 5 - 14 | 5% | 2 - 12 |
| 15 - 29 | 8% | 4 - 16 |
| 30 - 64 | 18% | 15 - 22 |
| 65 - 79 | 58% | 49 - 68 |
| ≥ 80 | 67% | 49 - 81 |
| Total | 20% | 18 - 23 |

2.2 Déterminants de la vaccination contre la grippe chez le sujet âgé

Une revue de la littérature a été réalisée après introduction des termes suivants dans Pubmed : *influenza, vaccine, refusal, elderly*.

Parmi les 43 articles sélectionnés, 13 seulement correspondaient à des études menées pour connaître les déterminants de la vaccination contre la grippe chez le sujet âgé. Seuls les résumés de cinq études étaient disponibles.

En France, un échantillon de 9 835 personnes, non institutionnalisées, ont été interrogées au travers d'un questionnaire reçu par courrier et destiné à évaluer la couverture vaccinale contre la grippe et les déterminants de la vaccination, au cours de cinq saisons grippales (2001/2002 à 2005/2006) [2]. Ces personnes étaient âgées de 65 ans et plus ou exerçaient une profession médicale. La première raison évoquée pour ne pas se faire vacciner était de se sentir trop jeunes (33% en 2005/2006), ou que la vaccination n'était pas nécessaire (35%). La peur de l'injection était évoquée dans 5% des cas. Les répondants n'étaient pas séparés par catégorie d'âge ou de profession.

En Suisse, toutes les personnes de plus de 64 ans consultant pendant la période de vaccination entre 1999 et 2001, dans des consultations publiques ou privées de Lausanne ont été interrogées [3]. Sur 1 398 personnes, 12 % ont refusé de se faire vacciner. Les raisons les plus fréquemment évoquées sont la bonne santé (16 %), l'absence ressenti de risque d'avoir la grippe (15 %), le fait de n'avoir jamais été vacciné auparavant (15 %), une mauvaise expérience soi-même ou d'un proche avec le vaccin (15 %). La peur des injections n'est mentionnée que dans 5 % des cas.

En Grande-Bretagne, une enquête par questionnaire postal a été réalisée auprès de 1206 personnes de plus de 74 ans en 2001 [4]. Sur les 844 répondants, 79 % étaient vaccinés contre la grippe. Les raisons de non-vaccinations étaient qu'ils n'étaient jamais malades (44 %), qu'ils n'avaient jamais été vaccinés (30 %) ou que le vaccin les rend malades (25 %). La peur des injections est mentionnée dans 11 % des cas.

Les autres études [5-14] donnent des résultats similaires, sans, pour autant, toujours préciser le rôle de la crainte de l'injection dans le refus de la vaccination. Dans aucune de ces enquêtes n'est listé le rôle des anticoagulants dans le refus de la vaccination.

2.3 Efficacité de la vaccination

Une méta-analyse de la littérature sur l'efficacité de la vaccination grippale chez les personnes âgées a été effectuée en 2009 par la « Cochrane Collaboration » [15].

Soixante quatre études randomisées ou cas-contrôle ont été analysées sur les critères d'efficacité clinique à partir de 96 publications.

L'efficacité du vaccin chez les personnes âgées et vivant en institution est validée par

- une réduction significative de survenue de syndrome grippal (23 %), mais cependant il ne s'agit pas de cas de grippe virologiquement confirmés,
- une réduction du risque de complication à type de pneumonie (46 %) ;
- une réduction des séjours hospitaliers (45 %) ;
- une réduction des décès de grippe ou de surinfection pulmonaire (42 %).

Le bénéfice de la vaccination chez les personnes vivant à leur domicile est plus modeste.

L'efficacité de la vaccination n'est pas démontrée contre la survenue de cas d'une grippe, d'un syndrome grippal ou d'une pneumonie mais la vaccination prévient le risque d'hospitalisation pour grippe ou pneumonie (26 %) et le risque de décès toutes causes confondues (47 %).

2.4 Vaccination des sujets atteints de troubles graves de la crase sanguine ou soumis à un traitement anticoagulant

L'analyse de la littérature sur les injections intramusculaires chez les patients ayant un trouble de la coagulation n'est pas en faveur d'un risque particulier lié à la vaccination intramusculaire chez ces patients et le risque d'hématome est faible :

- dans des études ouvertes, il est observé 3 hématomes parmi 261 patients ayant reçu un vaccin grippal par voie intramusculaire [16, 17,18] ;
- dans trois essais randomisés, l'injection intramusculaire de vaccin grippal versus l'injection sous-cutanée, chez 288 patients au total, ne révèle aucun effet secondaire grave ou d'hématome important dans les deux groupes. Les réactions locales étaient deux fois plus fréquentes par voie sous cutanée qu'en IM [19, 20,21] ;
- chez 153 enfants hémophiles, il n'est pas observé d'effets indésirables sévères après vaccination hépatite B par voie intramusculaire [22].

Le groupe a interrogé l'Afssaps sur les conséquences des injections intramusculaires chez les patients ayant un trouble de la coagulation.

3. Vaccin Intanza®¹

3.1 Présentation du vaccin

Il s'agit d'un vaccin grippal, fragmenté, inactivé trivalent cultivé sur œufs embryonnés.

L'autorisation de mise sur le marché a été octroyée le 24 février 2009 dans le cadre d'une procédure centralisée.

Deux présentations existent :

- Intanza 9 µg d'hémagglutinine (HA) par souche, par dose de 0,1 ml, indiqué pour les adultes âgés de 18-59 ans

¹ <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/intanza/intanza.htm>

- Intanza 15µg d'HA par souche par dose de 0,1 ml indiqué pour les personnes âgées de 60 ans et plus.

La demande de remboursement n'a été déposée que pour le dosage 15 µg indiqué chez le sujet âgé.

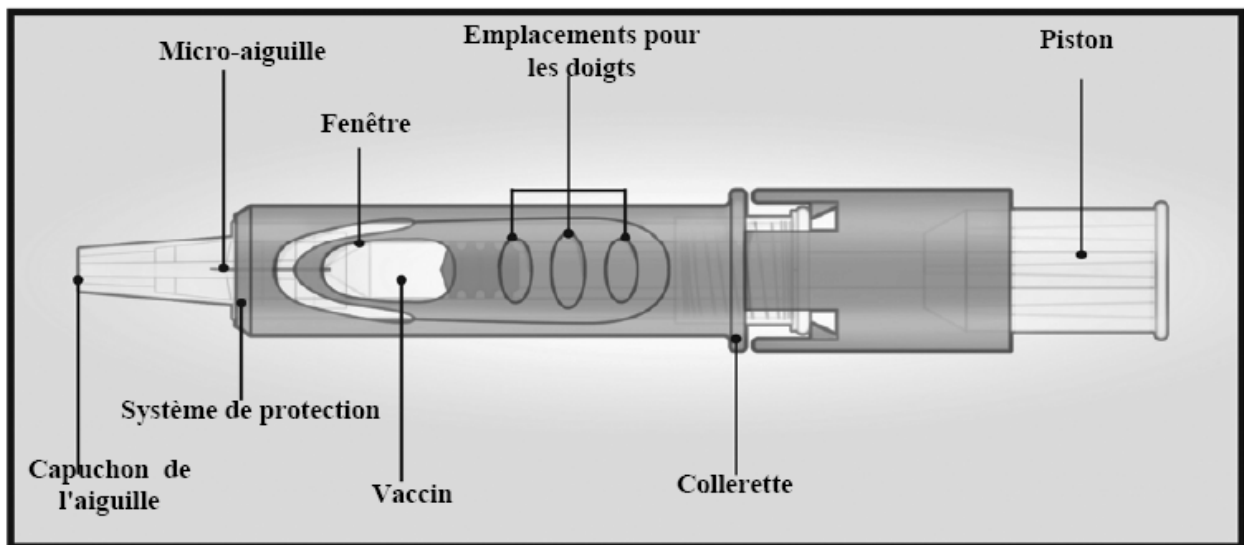
L'administration s'effectue par voie intradermique à l'aide d'un système de micro-injection, composé d'une seringue pré-remplie munie d'une micro-aiguille (1,5 mm) et d'un système de protection de l'aiguille. Le site d'administration recommandé est la région du deltoïde

Protocole vaccinal

Une injection par voie intradermique

Présentation du mode d'injection

Système de Micro-Injection

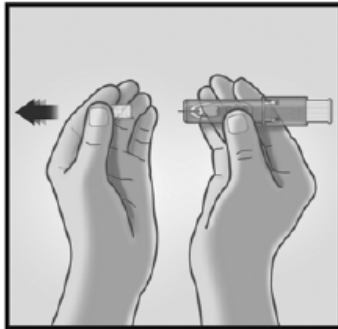


Modalités de prescription

Le vaccin grippal par voie intradermique ayant fait l'objet d'un enregistrement par procédure européenne centralisée, est soumis à une prescription médicale obligatoire, à l'inverse des autres vaccins grippaux actuellement disponibles en France.

Instruction d'utilisation

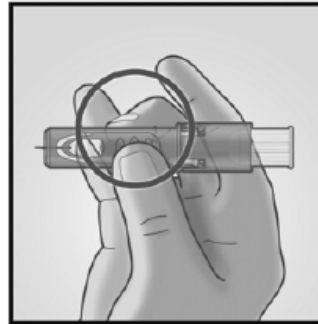
1/ RETIRER LE CAPUCHON DE L'AIGUILLE



Retirer le capuchon de l'aiguille du système de micro-injection

Ne pas purger l'air par l'aiguille

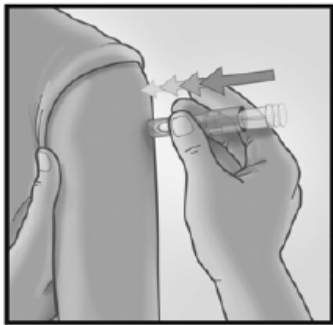
2/ TENIR LE SYSTEME DE MICRO-INJECTION ENTRE LE POUCE ET LE MAJEUR



Tenir le système en plaçant uniquement le pouce et le majeur sur les emplacements prévus pour les doigts; l'index doit rester libre.

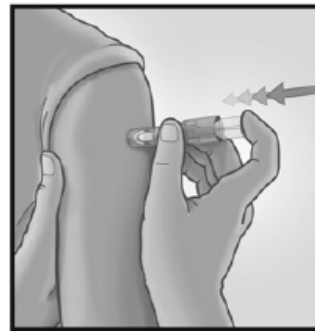
Ne pas placer les doigts sur la fenêtre.

3/ INTRODUIRE RAPIDEMENT L'AIGUILLE PERPENDICULAIREMENT A LA PEAU



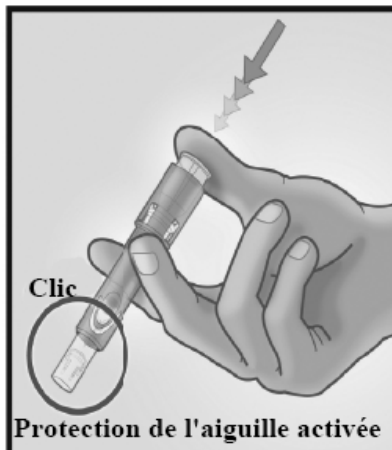
Introduire l'aiguille perpendiculairement à la peau, dans la région du deltoïde, d'un geste bref et rapide.

4/ INJECTER EN UTILISANT L'INDEX



Une fois la micro-aiguille introduite, maintenir une légère pression sur la surface de la peau et injecter en utilisant l'index pour pousser sur le piston. Il n'est pas nécessaire de faire un test de retour veineux.

5/ ACTIVER LE SYSTEME DE PROTECTION DE L'AIGUILLE EN POUSSANT FERMEMENT SUR LE PISTON



Retirer l'aiguille de la peau.

Ne pas orienter l'aiguille dans votre direction ou dans celle d'autres personnes.

Avec la même main, pousser très fermement avec le pouce sur le piston pour activer le système de protection de l'aiguille.

Vous entendrez un clic et le système de protection viendra couvrir l'aiguille.

Jeter immédiatement le système dans la boîte à déchets médicaux la plus proche.

L'injection est considérée comme réussie que la présence d'une papule soit observée ou non.

En cas de présence de liquide au site d'injection après l'administration du vaccin, la re-vaccination n'est pas requise.

3.2 Rationnel de l'administration intradermique par microseringue

L'immunogénicité et l'efficacité des vaccins grippaux sont reconnues comme étant plus limitées chez le sujet âgé de plus de 65 ans, et particulièrement de plus de 75 ans, alors même que cette population est à risque plus élevé d'une morbi-mortalité liée à la grippe. Afin d'améliorer l'immunogénicité vaccinale dans cette tranche d'âge, différentes approches ont été envisagées telles que

- la co-administration d'adjuvants de type squalène qui visent à activer dans les tissus lymphoïdes de drainage les cellules présentatrices d'antigène jouant un rôle critique dans l'induction de l'immunogénicité vaccinale
- des vaccins plus fortement dosés par voie intramusculaire : vaccin à 60 microgramme aux USA [23].

Une autre méthode d'amélioration de l'immunogénicité repose sur l'administration de vaccins sans adjuvant par voie intradermique du fait de la présence dans le derme et l'épiderme de nombreuses cellules dendritiques engagées dans la présentation d'antigène alors que ces cellules sont très rares dans l'espace sous-cutané ou le tissu musculaire (sites d'administration recommandés pour ces vaccins). De nombreuses études ont montré la supériorité effective de l'administration intradermique (ID) de divers vaccins dans des modèles animaux et chez l'homme notamment contre les virus influenza, rabique ou le VHB [24-27]. De plus la voie ID permet de limiter la quantité requise permettant d'obtenir une immunogénicité similaire à la voie intramusculaire (IM) dans le vaccin rabique (USA) [28]. Cependant l'utilisation pratique à grande échelle de la voie ID classique (méthode de Mantoux) est limitée par la technicité du geste.

La firme en collaboration avec Beckton Dickinson a développé une nouvelle seringue pré-remplie contenant 0,1 ml dont l'aiguille de 1,5 mm est inapparente et pourrait limiter l'appréhension des méthodes invasives [29].

3.3 Immunogénicité

Etudes d'immunogénicité

Deux études cliniques randomisées (GID16, GID17) comparent l'immunogénicité du vaccin (0,1ml) administré par voie intradermique avec un système de micro-injection à celle d'un vaccin (0,5ml) administré par voie intramusculaire.

L'étude GID16 a été réalisée en 2006 dans l'hémisphère Sud. Deux doses du vaccin administré par voie ID ont été évaluées pour la première vaccination [15 µg et 20 µg d'hémagglutinine HA]. Au total, 1107 sujets âgés de plus de 60 ans ont été inclus et randomisés dans un des trois groupes dont 370 dans le groupe ID15 µg et 368 dans le groupe IM15 µg [30].

L'étude GID17 a été réalisée en 2006-2007 dans l'hémisphère Nord. Au total, 3 707 sujets âgés de plus de 60 ans ont été inclus et randomisés dans un des deux groupes dont 2618 dans le groupe ID15 µg et 1089 dans le groupe IM15 µg. Les sujets ont été de nouveau randomisés pour la seconde vaccination conduisant aux schémas évalués suivants : ID/ID (N=2454), IM/ID (N=511), IM/IM (N=511) [31].

Une étude randomisée, FID01C, réalisée dans l'hémisphère Nord (saison 2007-2008) compare l'immunogénicité du vaccin (0,1ml) administré par voie intradermique avec un système de micro-injection à celle d'un vaccin avec adjuvant (Gripguard) (0,5 ml) indiqué chez les sujets âgés de 65 ans ou plus. Au total, 795 sujets de plus de 65 ans ont été inclus et randomisés dans un des deux groupes dont 398 dans le groupe ID15 µg et 397 dans le groupe IM 15 µg avec adjuvant.

Les critères d'immunogénicité sont ceux habituellement recommandés lors de l'actualisation annuelle des souches vaccinales (critères CHMP).

Tableau 5 : critères d'immunogénicité du vaccin grippal selon le CHMP

| Critères | Adultes | Sujets âgés (>60 ans) |
|--------------------------------------------------|---------|-----------------------|
| Taux de Seroconversion** | > 40% | > 30% |
| Taux de séroprotection** | > 70% | > 60% |
| Rapport de la MGT (post-vaccinaux/pré-vaccinaux) | > 2,5 | > 2,0 |

*multiplication du titre en anticorps par un facteur d'au moins 4 après vaccination

** titre mesuré par d'inhibition de l'hémagglutination ≥ 40

Le titrage des anticorps a été réalisé par la technique d'inhibition de l'hémagglutination (IHA), ainsi que par la méthode d'hémolyse radiale simple (SRH) dans l'étude FID01C.

Les critères prédéfinis de non-infériorité sont basés sur la MGT post-vaccinale pour les trois études. Les critères de supériorité portent sur la MGT pour les études GID16 et FID01C et sur le taux de séroprotection pour l'étude GID17.

Principaux résultats de l'étude GID16

Tableau 6 : résultats d'immunogénicité de l'étude GID16

| GID16 | ID | | | IM | | |
|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------|------------------------|
| | A(H1N1) | A(H3N2) | B | A(H1N1) | A(H3N2) | B |
| PRE-VACCINATION | | | | | | |
| N | 357 | 356 | 358 | 357 | 357 | 358 |
| MGT IC95% | 23,2 20,8 ; 26,0 | 96,5 83,5 ; 112 | 27,4 24,4 ; 30,7 | 24,1 21,6 ; 26,8 | 87,1 75,1 ; 101 | 25,1 22,5 ; 28,1 |
| POST-VACCINATION | | | | | | |
| N | 358 | 358 | 359 | 357 | 358 | 358 |
| MGT IC95% | 86,6 76,5 ; 98,1 | 402 355 ; 455 | 101 90,8 ; 113 | 57,1 51,2 ; 63,7 | 236 206 ; 271 | 67,9 60,7 ; 76,0 |
| MGT ID-MGT IM (log10) IC95% | 0,181 0,109; 0,252 | 0,231 0,152; 0,311 | 0,174 0,106; 0,242 | | | |
| Non infériorité | oui | oui | oui | | | |
| Supériorité | oui | oui | oui | | | |
| P-value (ajustée) | <0,001 | <0,001 | <0,001 | | | |

L'étude GID16 montre que pour les trois souches, la réponse immunitaire a satisfait l'hypothèse prédéfinie de non-infériorité. La supériorité du vaccin ID 15 µg par rapport vaccin IM 15 µg pour les trois souches a également été démontrée.

Principaux résultats de l'étude GID17

Tableau 7 : résultats d'immunogénicité de l'étude GID17

| GID17 | ID | | | IM | | |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | A(H1N1) | A(H3N2) | B | A(H1N1) | A(H3N2) | B |
| PRE-VACCINATION | | | | | | |
| N | 2600 | 2600 | 2597 | 1077 | 1076 | 1077 |
| MGT IC95% | 20,6 19,7 ; 21,5 | 36,3 34,2 ; 38,6 | 11,0 10,7 ; 11,4 | 21,7 20,2 ; 23,3 | 33,8 30,8 ; 37,2 | 11,5 10,9 ; 12,1 |
| POST-VACCINATION | | | | | | |
| N | 2595 | 2595 | 2592 | 1077 | 1078 | 1078 |
| MGT IC95% | 81,9 78,2 ; 85,8 | 298 282 ; 315 | 39,9 38,2 ; 41,6 | 69,1 64,1 ; 74,4 | 181 167 ; 197 | 34,9 32,7 ; 37,3 |
| MGT ID/MGT IM IC95% | 1,190 1,091; 1,300 | 1,641 1,483; 1,816 | 1,148 1,062; 1,242 | | | |
| MGT ID-MGT IM (log10) IC95% | 0,076 0,038; 0,114 | 0,215 0,171; 0,259 | 0,06 0,026; 0,094 | | | |
| Non infériorité | oui | oui | oui | | | |
| Séroprotection n/N % | 1998/2595 77,0 | 2422/2595 93,3 | 1143/2592 55,7 | 767/1077 71,2 | 947/1078 87,8 | 529/1078 49,1 |
| Différence vs IM IC95% | 5,98 2,67; 8,97 | 5,49 3,40; 7,76 | 6,60 3,05; 10,1 | | | |
| Supériorité | oui | oui | oui | | | |

L'étude GID17 montre que les trois critères d'immunogénicité définis par le CHMP sont atteints pour les trois souches [à l'exception d'un critère (taux de protection vis-à-vis de la souche B), après administration intradermique du vaccin et de deux critères (taux de séroconversion vis-à-vis de la souche H1N1, taux de séroprotection vis-à-vis de la souche H1N1, taux de séroprotection vis-à-vis de la souche B) après administration intramusculaire.

Pour les trois souches, la réponse immunitaire a satisfait l'hypothèse prédéfinie de non-infériorité. La supériorité du vaccin ID 15 µg par rapport vaccin IM 15 µg pour les trois souches a également été démontrée.

Tableau 8 : résultats d'immunogénicité après revaccination de l'étude GID17

| GID17 2 ^{ème} vaccination | ID | | | IM | | |
|------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | A(H1N1) | A(H3N2) | B | A(H1N1) | A(H3N2) | B |
| PRE-VACCINATION | | | | | | |
| N | 261 | 259 | 262 | 143 | 142 | 143 |
| MGT | 20,8 | 112 | 24,3 | 19,0 | 102 | 22,4 |
| IC95% | 18,2 ; 23,7 | 94,4 ; 132 | 21,6 ; 27,3 | 15,6 ; 23,0 | 81,8 ; 127 | 19,3 ; 25,9 |
| Séroprotection % | 29,1 | 80,3 | 34,4 | 25,9 | 80,3 | 35,0 |
| IC95% | 23,7 ; 35,0 | 74,9 ; 85,0 | 28,6 ; 40,4 | 18,9 ; 33,9 | 72,8 ; 86,5 | 27,2 ; 43,4 |
| POST-VACCINATION | | | | | | |
| N | 231 | 259 | 262 | 143 | 142 | 143 |
| MGT | 204 | 382 | 46,2 | 137 | 293 | 37,4 |
| IC95% | 175 ; 239 | 334 ; 438 | 41,4 ; 51,6 | 108 ; 175 | 240 ; 357 | 32,0 ; 43,7 |
| Séroprotection % | 93,1 | 98,1 | 59,9 | 81,8 | 95,8 | 53,1 |
| IC95% | 89,3 ; 95,9 | 95,6 ; 99,4 | 53,7 ; 65,9 | 74,5 ; 87,8 | 91,0 ; 98,4 | 44,6 ; 61,5 |
| Rapport de la MGT | 9,84 | 3,42 | 1,90 | 7,24 | 2,88 | 1,67 |
| IC95% | 8,43 ; 11,5 | 2,99 ; 3,91 | 1,75 ; 2,07 | 5,82 ; 9,02 | 2,43 ; 3,41 | 1,50 ; 1,86 |
| Séroconversion ou augmentation significative % | 76,2 | 45,9 | 17,2 | 63,6 | 40,1 | 9,8 |
| IC95 | 70,6 ; 81,3 | 39,8 ; 52,2 | 12,8 ; 22,3 | 55,2 ; 71,5 | 32,0 ; 48,7 | 5,5 ; 15,9 |

La qualité de la réponse immune, en termes d'immunogénicité n'est pas diminuée par la revaccination l'année suivante par voie ID (données obtenues auprès d'un groupe de sujets vaccinés au cours de deux saisons consécutives, les données après trois vaccinations saisonnières sont attendues).

En termes de persistance des anticorps à M6 et M12, une diminution du pourcentage de séroprotection est observée, quelle que soit la voie d'injection et pour les trois souches. Cependant vis-à-vis de la souche A/H1N1 et A/H3N2, le pourcentage de séroprotection est supérieur à M6 et M12 dans le groupe de sujets vaccinés par voie ID à celui observé dans le groupe de sujets vaccinés par voie IM. Pour la souche B, le pourcentage de séroprotection est plus bas lorsque le vaccin est administré par voie ID (M6 et M12 : 30,5 %) par rapport à celui obtenu après injection vaccinale par voie IM (M6 : 34 %, M12 : 38,3 %). Les MGT sont légèrement plus élevée lorsque le vaccin est administré par voie ID que celles obtenues par voie IM pour les souches A/H3N2 à M6 et M12 et pour les virus A/H1N1 jusqu'à M3. Pour les souches B et A/H1N1 au-delà de M3, aucune différence n'est observée quel que soit le groupe vaccinal.

Au total,

le vaccin administré par voie intradermique induit chez les personnes de plus de 60 ans une réponse immunitaire humorale similaire voire supérieure à celle du vaccin administré par voie intramusculaire.

La revaccination l'année suivante par voie ID ne modifie pas l'immunogénicité.

Principaux résultats de l'étude FID01C

Tableau 9 : résultats par méthode d'inhibition de l'hémagglutination de l'étude FID01C (analyse per protocole)

| 1/dil | Intanza (N=390) | Vaccin avec adjuvant IM (N=385) | MGT IM/ID (a) [IC95 %] | Non-infériorité (b) |
|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| | MGT Post-vaccination [IC95 %] | | | |
| A/Solomon (H1N1) | 108,3 [95,4; 123,0] | 122,1 [109,1; 136,7] | 1,13 [0,95; 1,34] | oui |
| A/Wisconsin (H3N2) | 259,9 [233,5; 289,3] | 341,4 [306,7; 380,1] | 1,31 [1,13; 1,53] | non |
| B/Malaysia | 36,9 [33,6; 40,5] | 39,9 [36,4; 43,8] | 1,08 [0,95; 1,23] | oui |

IC: intervalle de confiance ; dil: dilution; ID: intradermique; IM: intramusculaire; N: nombre of sujets
(a) IM vaccin grippal avec adjuvant/Intanza
(b) Non-infériorité était démontrée si la limite supérieure de IC95% était <1,5

Tableau 10 : résultats par méthode d'hémolyse radiale simple de l'étude FID01C (analyse per protocole)

| mm ² | Intanza (N=389) | Vaccin avec adjuvant IM (N=382) | MGT IM/ID (a) [IC95 %] | Non-infériorité (b) |
|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| | MGT Post-vaccination [IC95 %] | | | |
| A/Solomon (H1N1) | 46,4 [41,6; 51,8] | 53,9 [49,0; 59,3] | 1,16 [1,00; 1,34] | oui |
| A/Wisconsin (H3N2) | 39,3 [35,6; 43,3] | 46,2 [42,1; 50,7] | 1,18 [1,03; 1,34] | oui |
| B/Malaysia | 66,5 [60,8; 72,8] | 68,9 [62,9; 75,3] | 1,03 [0,91; 1,17] | oui |

IC: intervalle de confiance ; dil: dilution; ID: intradermique; IM: intramusculaire; N: nombre of sujets
(a) IM vaccin grippal avec adjuvant/Intanza
(b) Non-infériorité était démontrée si la limite supérieure de IC95% était <1,5

L'étude FID01C [32] montre que :

- la réponse immunitaire a satisfait l'hypothèse prédéfinie de non-infériorité pour deux souches avec la méthode IHA (hypothèse de non-infériorité non satisfait pour la souche A/H3N2).
- pour les trois souches, la réponse immunitaire a satisfait l'hypothèse prédéfinie de non-infériorité avec la méthode SRH.

4. Données de tolérance

4.1 Réactions indésirables observées au cours des études cliniques

Au cours de trois études cliniques randomisées, en ouvert (GID16, GID17, FID01C), la tolérance a été évaluée chez 2782 sujets âgés de 60 ans et plus, ayant reçu au moins une injection du vaccin intradermique Intanza®.

L'évaluation de la tolérance a été réalisée pendant les trois premières semaines suivant la vaccination et les effets indésirables graves ont été enregistrés pendant une période de six mois.

Les réactions les plus fréquentes survenant après l'injection du vaccin intradermique étaient des réactions locales au site d'injection chez près de 80% des patients : érythème (63 %), œdème (34 %), induration (33 %), prurit (28 %) et significativement plus fréquentes que dans les groupes vaccinés par voie IM avec un vaccin simplement inactivé ou adjuvanté (32 à 34 %). On peut cependant considérer que le mode d'administration intradermique rend plus visible les réactions locales. Dans les groupes ID et IM, ces réactions sont survenues le lendemain de l'injection et ont pour la plupart disparu dans les trois jours suivants. L'incidence des ecchymoses (5 %) et de la

douleur (20 %) est similaire entre les groupes ID et IM. Cependant en cas d'injections annuelles répétées (étude GID17), le profil de tolérance apparaît moins bon au fur et à mesure des injections (71 % de réactions à la 3^{ème} injection contre 67 % à la 2^{ème} et 57 % à la 1^{ère}).

Le profil de tolérance systémique (céphalées, fièvre, frissons) du vaccin intradermique est similaire à celui du vaccin comparateur avec ou sans adjuvant administré par voie IM.

Effets indésirables graves

Aucun décès lié au vaccin n'a été rapporté au cours des études cliniques. Deux effets indésirables graves ont été considérés comme potentiellement liés au vaccin administré par voie ID : un cas de radiculite brachiale apparu 2 semaines après la vaccination et un cas de pneumonie.

4.2 Acceptabilité de la voie intradermique

L'acceptabilité du vaccin grippal auprès des personnes âgées de plus de 60 ans est un des éléments qui conditionne la qualité de la couverture vaccinale. Un questionnaire d'auto-évaluation portant sur l'acceptabilité ou non de la vaccination des personnes vaccinées (questionnaire VAPI) a été effectué dans trois études [33]. Au total, 5 305 questionnaires ont été complétés et analysés (95 % de taux de retour). Plus de 96 % des patients ont jugé que les réactions locales étaient « totalement acceptables » ou « très acceptables » dans les deux groupes. L'acceptabilité de se faire vacciner l'année suivante par le même mode d'injection était identique par voie IM ou ID [34].

Si pour certains patients la voie ID est considérée comme moins douloureuse, le choix de la voie IM est également motivé pour d'autres patients par le fait qu'elle est moins douloureuse, moins génératrice de réaction locale ou de fièvre.

Au total, au vu des données d'évaluation de la douleur et de l'appréciation des réactions locales ou générales par les patients, le bénéfice attendu de la voie ID apparaît modeste.

5. Propositions du groupe de travail

Dans l'état actuel des données, le groupe de travail considère que :

- **il n'y a pas lieu de proposer de manière préférentielle le vaccin grippal par voie intradermique, INTANZA® 15 µg, aux sujets âgés de 65 ans et plus, et aux personnes atteintes de certaines pathologies chroniques âgées de 60 ans et plus ;**
- **ce vaccin peut être utilisé pour les personnes âgées de 60 ans et plus dans le cadre des recommandations du calendrier vaccinal.**

Références

- [1] Tuppin P, Samson S, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Taux de couverture vaccinale contre la grippe en France en 2007-2008: apport des données de remboursement du régime général. *Med Mal Infect* 2009;39:780-8.
- [2] Lina B, Holm MV, Szucs TD. [Evolution of influenza vaccination coverage in France from 2001 to 2006]. *Med Mal Infect*. 2008 Mar;38(3):125-32. Epub 2008 Jan 10.
- [3] Canova L, Birchmeier M, D'Acremont V, Abetel G, Favrat B, Landry P, Mancini M, Verdon F, Péroud A, Genton B. Prevalence rate and reasons for refusals of influenza vaccine in elderly. *Swiss Med Wkly*. 2003 Nov 22;133(43-44):598-602.
- [4] Mangtani P, Breeze E, Stirling S, Hanciles S, Kovats S, Fletcher A. Cross-sectional survey of older peoples' views related to influenza vaccine uptake. *BMC Public Health*. 2006 Oct 11;6:249.
- [5] Dannelun E, Tegnell A, Normann B, Garpenholt O, Giesecke J. Influenza vaccine coverage and reasons for non-vaccination in a sample of people above 65 years of age, in Sweden, 1998-2000. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(6-7):389-93.
- [6] Bovier PA, Chamot E, Bouvier Gallacchi M, Loutan L. Importance of patients' perceptions and general practitioners' recommendations in understanding missed opportunities for immunisations in Swiss adults. *Vaccine*. 2001 Sep 14;19(32):4760-7.
- [7] Kaufman Z, Cohen-Manheim I, Green MS. Compliance with influenza vaccination in Israel in two successive winters, 1998/1999 and 1999/2000. *Isr Med Assoc J*. 2000 Oct;2(10):742-5.
- [8] Gupta A, Makinde K, Morris G, Thomas P, Hasan M. Influenza immunization coverage in older hospitalized patients during winter 1998-99 in Carmarthenshire, UK. *Age Ageing*. 2000 May;29(3):211-3.
- [9] van Essen GA, Kuyvenhoven MM, de Melker RA. Why do healthy elderly people fail to comply with influenza vaccination? *Age Ageing*. 1997 Jul;26(4):275-9.
- [10] Mulet Pons MJ, Sarrión Ferre MT, Barea Montoro A, Marín Rueda N, Blanquer Grégori JJ, Melchor Penella MA. [Evaluation of the completion of influenza vaccination] *Aten Primaria*. 1995 Oct 31;16(7):423-7.
- [11] Fiebach NH, Viscoli CM. Patient acceptance of influenza vaccination. *Am J Med*. 1991 Oct;91(4):393-400.
- [12] de Araújo TM, Lino FS, do Nascimento DJ, da Costa FS. [Vaccine influenza: knowledge, attitudes and practices of elderly in Teresina]. *Rev Bras Enferm*. 2007 Jul-Aug;60(4):439-43.
- [13] Kroneman MW, van Essen GA. Stagnating influenza vaccine coverage rates among high-risk groups in Poland and Sweden in 2003/4 and 2004/5. *Euro Surveill*. 2007 Apr 1;12(4):E1-2.
- [14] Singleton JA, Santibanez TA, Wortley PM. Influenza and pneumococcal vaccination of adults aged > or = 65: racial/ethnic differences. *Am J Prev Med*. 2005 Dec;29(5):412-20.

- [15] Rivetti (D), Jefferson (T), Thomas (RE) et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, Feb 17, 2 : CD004876.
- [16] Souto CL, Oliver A, Montserrat I et al. "Influenza immunization is a safe procedure in patients undergoing long-term anticoagulation" *Arch Intern Med* 1996 ; 156 : 1589-1592.
- [17] Raj G, Kumar R, Mc Kinney WP et al. "Safety of intramuscular influenza immunization among patients receiving long-term warfarin anticoagulation therapy" *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 1529-1531.
- [18] Weibert RT et al. "Effect of influenza vaccine in patients receiving long-term warfarin therapy" *Clin Pharm* 1986 ; 5 : 449-503.
- [19] Casajuana J, Iglesias B, Fabregas M et al. *Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial* *BMC Blood Disord* 2008 ; 8 (1) : 7 pages.
- [20] Delafuente JC, Davis JA, Meuleman JR, Jones RA et al. *Influenza vaccination and warfarin anticoagulation: a comparison of subcutaneous and intramuscular routes of administration in elderly men* *Pharmacotherapy* 1998 ; 18 (3) : 631-636.
- [21] Ballester Torrens Mdel M, Aballi Acosta M, Mandos Perez MT et al. *Utilización de la vía intramuscular para la administración de la vacuna antigripal en pacientes que reciben anticoagulantes orales* *Med Clin (Barc)* 2005 ; 124 (8) : 291-294.
- [22] Evans DIK, Shaw A *Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs* *BMJ* 1990 ; 300 : 1694-1695.
- [23] *Interim results: state-specific seasonal influenza vaccination coverage- United states, august 2009-january 2010* *MMWR weekly*, april 30,2010, 59;16 : 485-6.
- [24] Gelinck LB, Van den Bemt BJ, Marist WA et al. *Intradermal influenza vaccination in immunocompromized patients is immunogenic and feasible.* *Vaccine*, 2009, 27, 2469-74.
- [25] Leroux Roels I, Vets E, Freese R et al. *Seasonnal influenza vaccine delivered by international microinjection : a randomised controlled safety and immunogenicity trial in adults.* *Vaccine*, 2008, 26, 6614-19.
- [26] Nicolas JF, Guy B. *Intradermal, epidermal and transcutaneous vaccination : from immunology to clinical practice.* *Expert Rev Vaccines*, 2008, 7, 1201-14
- [27] Beran J, Ambrozaitis A, Laiskonis A. *Intradermal influenza vaccination of healthy adults using a new microinjection system : a 3 year randomised controlled safety and immunogenicity trial.* *BMC Med*, 2009, 7, 13.
- [28] Chi RC, Rock MT, Neuzil KM. *Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccination in healthy older adults.* *Clin Inf Dis*, 2010, 50, 1331-38.
- [29] Laurent P, Bonnet S, Alchas P. *Evaluation of the clinical performance of a new ID vaccine administration technique and associated delivery system.* *Vaccine*, 2007, 25, 8833-42.
- [30] Holland D, Booy R, De Looze F, Eizenberg P et al. *Intradermal influenza vaccine administered a new microinjection system produces superior immunogenicity in elderly adults : a randomized controlled trial.* *JID*, 2008, 198, 1-9.

- [31] Arnou R, Icardi G, De Decker and al. *Intradermal influenza vaccine for older adults : a randomized controlled multicenter phase III study*. *Vaccine*, 2009, 27, 7304-12.
- [32] [4] Calvo G. *Opinion of the Committee for medicinal products for human use on a type II variation to the terms of the marketing authorisation for INTANZA*. European medicines Agency. London (UK); 2010 Feb. Report No.: EMA/CHMP/87091/2010.
- [33] Chevat C, Viala-Danten M, Dias-Barbosa C, Nguyen VH. *Development and psychometric validation of a self-administered questionnaire assessing the acceptance of influenza vaccination : the vaccinees perception of injection (VAPI) questionnaire*. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2009, 7, 1-10.
- [34] Reygrobellet C, Viala-Danten M, Meunier J, Werber F, Nguyen VH. *Perception and acceptance of intradermal influenza vaccination: patient reported outcomes from phase 3 clinical trial*. *Hum Vaccin*, 2010, Apr 26, 6(4).