

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION
Discussion scientifique

PANENZA
Vaccin contre la grippe pandémique (H1N1)
(virion fragmenté, inactivé)

FR/H/447/01-02/DC

Demandeur : Sanofi Pasteur

Date du rapport : novembre 2009

Informations concernant la procédure initiale :

Demande / base légale	Demande complète / Art. 8(3)
Substance active	Virus de la grippe fragmenté, inactivé, contenant un antigène équivalent à : A/California/7/2009 (H1N1)v-souche analogue (NYMC X-179A) 15 microgrammes d'hémagglutinine
Forme pharmaceutique	Suspension injectable
Demandeur	Sanofi Pasteur
Numéro de procédure européenne	FR/H/447/01-02/DC
Fin de la procédure	13 novembre 2009

1. INTRODUCTION

Le laboratoire Sanofi Pasteur, a soumis le 12 octobre 2009 une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour PANENZA par la voie d'une procédure décentralisée dans laquelle la France a été désignée comme État membre de référence, et la Belgique, l'Allemagne, l'Italie, le Luxembourg et l'Espagne comme États membres concernés.

La base légale de cette demande fait référence à l'article 8(3) de la directive 2001/83/CE (nouvelle substance active).

Sur la base de l'examen des données de qualité, de sécurité d'emploi et d'efficacité, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé - l'AFSSAPS - a délivré le 16 novembre 2009 une autorisation de mise sur le marché pour PANENZA dans l'indication de prophylaxie de la grippe en cas de pandémie officiellement déclarée. Le vaccin contre la grippe pandémique doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

Une description complète des indications et des posologies figure dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Au cours de la procédure, aucun risque potentiel grave pour la santé publique n'a été soulevé par les États membres concernés. La procédure s'est terminée favorablement le 13 novembre 2009.

2. ASPECTS RELATIFS À LA QUALITÉ

Introduction

PANENZA est un vaccin grippal pandémique A/H1N1 sans adjuvant.

Le vaccin est une suspension stérile du vrac monovalent inactivé et fragmenté, formulé dans une solution tampon phosphate (PBS), comprenant du thiomersal comme conservateur pour la présentation multidose. Le vaccin est présenté soit en flacon multidose soit en seringue préremplie.

Substance active

Des lots de semence primaire et de travail ont été préparés à partir de la souche virale de référence fournie par un centre agréé par l'OMS (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC, Atlanta, USA). Le procédé de fabrication du vrac monovalent est similaire à celui utilisé pour le vaccin autorisé VAXIGRIP (vaccin contre la grippe saisonnière de Sanofi Pasteur), et peut être divisé en quatre phases principales :

- Propagation de la souche de travail dans des œufs de poule embryonnés, récolte et mélange du liquide allantoïque infecté ;
- Purification du vrac de virus entier par centrifugation zonale dans un gradient de saccharose ;
- Fragmentation des particules virales par l'octoxinol-9 ;
- Inactivation du virion fragmenté par un traitement au formaldéhyde, suivie par une filtration sur une membrane de 0,2 µm.

Les étapes critiques du procédé de fabrication sont dérivées du procédé utilisé pour la production de Vaxigrip, et ont été validées pour la souche H1N1.

Les spécifications appliquées pour le contrôle de la substance active satisfont à la monographie 158 de la Pharmacopée européenne (vaccin grippal [virion fragmenté, inactivé]).

Des études de stabilité à $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ et $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ sont en cours sur trois lots de vrac monovalent. Dans la mesure où le laboratoire s'est engagé à communiquer sans délai tout résultat ou toute tendance hors spécifications et sur la base de la durée de conservation autorisée pour le vaccin saisonnier, une durée de conservation de 2 ans est acceptée pour la substance active si elle est conservée à $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

Produit fini

Le procédé de fabrication du produit fini est fondé sur l'expérience du laboratoire Sanofi Pasteur concernant le vaccin contre la grippe saisonnière.

Chaque dose de 0,5 ml de vaccin présente la composition suivante :

Substance active :

Virus de la grippe fragmenté, inactivé, contenant un antigène équivalent à :

A/California/7/2009 (H1N1)v-souche analogue (NYMC X-179A) 15 microgrammes d'hémagglutinine

Autres ingrédients :

Thiomersal

Chlorure de sodium

Chlorure de potassium

Phosphate disodique dihydraté

Phosphate monopotassique

Eau pour préparations injectables

Le produit fini est présenté en seringues préremplies et en flacons multidoses. Le thiomersal est inclus uniquement dans les flacons multidoses.

Les résultats d'analyses de lots effectuées sur un lot de Panenza pour chaque présentation (seringues préremplies et flacons multidoses) ont été fournis et satisfont aux spécifications proposées.

Des études de stabilité sont en cours pour des lots de produit réparti dans chacune des deux présentations (un lot de seringues préremplies à $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ et $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, cinq lots de flacons multidoses à $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$). Considérant que le laboratoire s'est engagé à communiquer sans délai tout résultat ou toute tendance hors spécifications et sur la base de la durée de conservation autorisée pour le vaccin saisonnier, une durée de conservation d'un an est acceptée pour le produit fini s'il est conservé à $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

3. ASPECTS NON CLINIQUES

Les données non cliniques ont été limitées aux données pharmacodynamiques sur modèle animal. Aucune étude toxicologique n'a été effectuée sur ce vaccin sans adjuvant. Les données chez l'animal de toxicité conventionnelles de tolérance locale et de doses répétées avec vaccins saisonniers inactivés sans adjuvant n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme (se référer à la discussion sur l'utilisation du vaccin chez la femme enceinte dans la partie clinique).

L'efficacité protectrice du vaccin a été étudiée sur le modèle animal du furet.

Après une infection d'épreuve, le vaccin sans adjuvant a permis d'obtenir une diminution marquée de la charge virale pulmonaire. Le laboratoire a exploré la corrélation entre les titres d'anticorps déterminés par inhibition de l'hémagglutination et la charge virale. Cependant, les données sont trop

limitées pour permettre une interprétation fiable. La question de la corrélation entre l'immunogénicité et l'efficacité est un point essentiel qui devrait être suivi au plan clinique dans la phase post-AMM afin d'étudier plus précisément la pertinence des critères d'immunogénicité.

4. ASPECTS CLINIQUES

Propriétés pharmacocinétiques :

Conformément aux recommandations européennes sur l'évaluation clinique des nouveaux vaccins (CPMP/EWP/463/97), aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée.

Propriétés pharmacodynamiques :

Les études pharmacodynamiques des vaccins visent essentiellement à caractériser la réponse immunitaire chez l'homme.

Les critères de ces études sont précisés dans la directive CPMP/VEG/4717/03 déterminant la structure et le contenu d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin pandémique. En l'absence d'autre critère à l'heure actuelle, ce vaccin doit induire une réponse immunitaire suffisante pour répondre aux trois critères requis pour les vaccins saisonniers pour les adultes et les sujets âgés, et qui sont spécifiés dans le document de l'EMA CPMP/BWP/214/96.

Les données d'immunogénicité qui ont été obtenues sont discutées ci-dessous.

Efficacité clinique :

Le dossier clinique comprend trois études cliniques européennes menées sur le vaccin actuel :

- **GPF07** : étude ouverte, multicentrique, randomisée de phase II menée chez les adultes sains âgés de 18 à 60 ans et chez les sujets âgés de plus de 60 ans.
- **GPF 08** : étude ouverte, multicentrique, randomisée de phase II menée chez des sujets sains âgés de 3 à 17 ans.
- **GPF 09** est une étude ouverte, multicentrique, randomisée de phase II menée chez des enfants sains âgés de 6 à 35 mois

En outre, le laboratoire a soumis les résultats de deux études américaines menées avec le vaccin pandémique H1N1 fabriqué aux Etats-Unis. Ces données sont fournies en complément des études européennes :

- **FUF14** : étude randomisée, contre placebo, multicentrique, à l'insu de l'investigateur, de phase II menée chez des sujets sains de 18 ans et plus.
- **FUF15** : étude randomisée, contre placebo, multicentrique, à l'insu de l'investigateur, de phase II menée chez des enfants sains âgés de 6 mois à 9 ans.

Toutes les études européennes et américaines sont en cours.

Il faut noter que la moitié de la dose adulte (c'est-à-dire, 0,25 ml) a été étudiée dans la tranche d'âges de 6 mois à 35 mois aussi bien dans les études européennes qu'américaines.

Dans toutes ces études, le vaccin devait être administré selon un calendrier en deux injections séparées d'au moins 21 jours.

Les femmes enceintes et les patients présentant une immunosuppression ont été exclus de ces études.

Le schéma des études européennes et américaines est décrit ci-dessous :

	GPF07	GPF08	GPF09
Schéma	Ouverte, randomisée, multicentrique de phase II	Ouverte, randomisée, multicentrique de phase II	Ouverte, randomisée, multicentrique de phase II
Pays et nombre de sites de l'étude Période de l'étude	France (12 centres) 18 août 2009 au 12 septembre 2009 (Première période de vaccination J0 à J21) Rapport intermédiaire disponible	Finlande (15 centres) 18 août 2009 au 15 août 2009 (Première période de vaccination J0 à J21) Rapport intermédiaire disponible	Finlande (15 centres) Septembre 2009 à octobre 2010
Taille de l'échantillon et posologie à l'étude	450 sujets âgés de 18 ans ou plus , répartis en 3 groupes - 300 adultes âgés de 18 à 60 ans : 15 µg HA, N = 100 7,5 µg HA+AF03, N = 100 3,8 µg HA+AF03, N = 100 - et 150 sujets âgés de plus de 60 ans : 15 µg HA, N = 50 7,5 µg HA+AF03, N = 50 3,8 µg HA+AF03, N = 50	303 enfants âgés de 3 à 17 ans répartis en 3 groupes - 152 âgés de 3 à 8 ans : 15 µg HA, N = 52 7,5 µg HA+AF03, N = 50 3,8 µg HA+AF03, N = 50 - et 151 sujets âgés de 9 à 17 ans : 15 µg HA, N = 52 7,5 µg HA+AF03, N = 50 3,8 µg HA+AF03, N = 49	400 enfants âgés de 6 à 35 mois - 200 enfants âgés de 6 à 11 mois : 7,5 µg HA, N = 50 1,9 µg HA+ demi-dose d'adjuvant AF03, N = 50 3,8 µg HA+ demi-dose d'adjuvant AF03, N = 50 3,8 µg HA+ dose pleine d'adjuvant AF03, N = 50 -et 200 enfants âgés de 12 à 35 mois : 7,5 µg HA, N = 50 1,9 µg HA+ demi-dose d'adjuvant AF03, N = 50 3,8 µg HA+ demi-dose d'adjuvant AF03, N = 50 3,8 µg HA+ dose pleine d'adjuvant AF03, N = 50
Objectifs de l'étude	Evaluation du profil de sécurité et de l'immunogénicité du vaccin A(H1N1) 21 jours après chaque administration par les méthodes d'inhibition de l'hémagglutination (HAI) et de séroneutralisation (SN) chez des adultes et sujets âgés sains.	Description du profil de sécurité et de l'immunogénicité du vaccin A(H1N1) 21 jours après chaque injection par méthodes d'HAI et de SN chez des enfants sains âgés de 3 à 17 ans.	Description du profil de sécurité et de l'immunogénicité du vaccin A(H1N1) 21 jours après chaque injection par les méthodes d' HAI et de (SN) chez des enfants âgés de 6 à 35 mois.
Évaluation de la réponse immunitaire	Chez tous les sujets : Anticorps anti-HA par HAI ; anticorps neutralisants par SN	Chez tous les sujets : Anticorps anti-HA par HAI ; anticorps neutralisants par SN	Chez tous les sujets : Anticorps anti-HA par HAI ; anticorps neutralisants par SN
Durée de l'étude Durée du suivi	Immunogénicité : 42 jours Suivi du profil de sécurité : 12 mois après la dernière administration de vaccin	Immunogénicité : 42 jours Suivi du profil de sécurité : 12 mois après la dernière administration de vaccin	Immunogénicité : 42 jours Suivi du profil de sécurité : 6 et 12 mois après la dernière administration de vaccin

ÉTUDES AMÉRICAINES	FUF14	FUF15
Schéma	Étude randomisée, contrôlée contre placebo, multicentrique, à l'insu de l'investigateur, de phase II	Étude randomisée, contrôlée contre placebo, multicentrique, à l'insu de l'investigateur, de phase II
Pays et nombre de sites de l'étude Période de l'étude	États-Unis (15 sites) 06 août 2009 au 31 août 2009 (Première période de vaccination J0 à J21) Rapport intermédiaire disponible	États-Unis (15 sites) 06 août 2009 au 04 septembre 2009 (Première période de vaccination J0 à J21) Rapport intermédiaire disponible
Taille de l'échantillon et posologie à l'étude	850 sujets âgés de 18 ans ou plus 500 adultes âgés de 18 à 64 ans Groupe 1 : 7,5 µg HA, N =150 Groupe 2 : 15 µg HA, N = 150 Groupe 3 : 30 µg HA, N = 150 Groupe 4 : Placebo, N=50 350 sujets âgés de plus de 65 ans Groupe 1 : 7,5 µg HA, N =100 Groupe 2 : 15 µg HA, N = 100 Groupe 3 : 30 µg HA, N = 100 Groupe 4 : Placebo, N = 50	450 sujets âgés de 6 mois à 9 ans 225 sujets âgés de 3 à 9 ans Groupe 1 : 7,5 µg HA, N =100 Groupe 2 : 15 µg HA, N = 100 Groupe 3 : Placebo, N=25 225 sujets âgés de 6 à 35 mois Groupe 1 : 7,5 µg HA, N =100 Groupe 2 : 15 µg HA, N = 100 Groupe 3 : Placebo, N = 25
Objectifs de l'étude	Evaluation du profil de sécurité et de l'immunogénicité de différentes formulations de A(H1N1) 21 jours après chaque injection par les méthodes d'inhibition de l'hémagglutination (HAI) et de séroneutralisation (SN) chez des adultes et des sujets âgés sains.	Evaluation du profil de sécurité et de l'immunogénicité de différentes formulations de A(H1N1) 21 jours après chaque injection par les méthodes d'inhibition de l'hémagglutination (HAI) et de séroneutralisation (SN) chez des enfants âgés de 6 mois à 9 ans.
Évaluation de la réponse immunitaire	<u>Tous les sujets :</u> Anticorps anti-HA par HAI ; anticorps neutralisants par SN	<u>Tous les sujets :</u> Anticorps anti-HA par HAI ; anticorps neutralisants par SN
Durée de l'étude Durée du suivi	Immunogénicité : 42 jours Suivi du profil de sécurité : 6 mois après la dernière administration de vaccin	Immunogénicité : 42 jours Suivi du profil de sécurité : 6 mois après la dernière administration de vaccin

Aucune analyse sur l'efficacité protectrice clinique de ce nouveau vaccin pandémique n'a été effectuée jusqu'à présent. Par conséquent, l'évaluation de l'efficacité protectrice de Panenza est déduite à partir des niveaux de la réponse immunologique induite par le vaccin.

Dosage par inhibition de l'hémagglutination (IHA)

Les titres des anticorps anti-hémagglutinine ont été mesurés en utilisant la méthode décrite par le Centre collaborateur pour la grippe de l'Organisation mondiale de la santé, Centres épidémiologiques, Atlanta, États-Unis d'Amérique (1991).

Les paramètres immunologiques suivants ont été évalués conformément aux recommandations de l'EMA pour les vaccins pandémiques :

Critères européens d'évaluation des vaccins grippaux (CPMP/BWP/214/96)

	18 à 60 ans	> 60 ans
Séroconversion * ou augmentation significative † des titres en anticorps (SCR)	> 40 %	> 30 %
Rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps ‡ (GMTR)	> 2,5	> 2,0
Proportion de sujets présentant des titres en anticorps ≥ 40 (1/dil) § (SPR)	> 70 %	> 60 %

* Pour les sujets présentant un titre pré vaccinal < 10 (1/dil), proportion de sujets présentant un titre post vaccinal ≥ 40 (1/dil) (méthode HAI).

† Pour les sujets présentant un titre pré vaccinal ≥ 10 (1/dil), proportion de sujets présentant une augmentation \geq facteur 4 entre avant et après la vaccination (méthode HAI).

‡ Rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (titres post et pré vaccinaux).

§ Proportion de sujets atteignant un titre post vaccinal ≥ 40 (1/dil).

Le laboratoire a également soumis les résultats des taux d'anticorps réalisés par la méthode de neutralisation du virus (test de séroneutralisation (SN)) pour les études européennes. Pour les études américaines, le laboratoire s'est engagé à fournir les résultats de la SN dans le cadre d'un engagement post-AMM.

Aucune donnée sur les réponses immunologiques de type cellulaire vis-à-vis du virus grippal n'a été fournie.

Données complémentaires :

Le procédé de fabrication du vaccin Panenza est le même que celui utilisé pour le vaccin européen trivalent développé annuellement contre la grippe saisonnière et par le même fabricant. Le procédé de fabrication du vaccin américain H1N1 est le même que celui utilisé pour le vaccin trivalent américain contre la grippe saisonnière (Fluzone®) et par le même fabricant.

Bien que le procédé de fabrication du vaccin pandémique européen et celui utilisé pour le vaccin pandémique américain ne soient pas strictement identiques, les procédés ainsi que les produits finaux montrent des similarités importantes, notamment : utilisation d'œufs fertilisés, même niveau de passage pour la souche, même agent de fragmentation (octoxynol-9) et même agent d'inactivation (formaldéhyde). Ils présentent également les mêmes composants : 15 μ g en teneur en hémagglutinine / dose de 0,5 ml, absence d'adjuvant, quantités identiques en thiomersal pour la présentation multidose et en tampon phosphate, et différant uniquement par la teneur en gélatine du vaccin américain.

De plus, une comparaison a été effectuée par la méthode EU-SRD de la teneur en hémagglutinine pour les deux lots européens et américains pandémiques qui ont été utilisés dans les études cliniques : pour le lot UD12415 utilisé dans les études américaines (FUF14 et FUF15), la teneur en hémagglutinine mesurée par la méthode EU SRD est de 16,1 μ g par dose pour une teneur en hémagglutinine cible SRID de 15 μ g par dose, ce qui est conforme avec le lot utilisé pour les études européennes.

Par conséquent, sur la base de la même quantité en hémagglutinine et des autres éléments de composition identiques, les données d'efficacité et de profil de sécurité obtenues avec le vaccin H1N1 américain ont été considérées comme complémentaires de celles issues du programme de développement européen.

Résultats d'immunogénicité :

• Statut sérologique des sujets avant vaccination :

Comme cela a été observé avec d'autres vaccins H1N1 pandémiques, une large proportion de la population adulte présentait un certain niveau d'immunité préexistante.

Ce résultat commun est actuellement en cours d'analyse au niveau du Comité Européen des Médicaments à usage humain (CHMP) pour l'ensemble des vaccins pandémiques européens, y compris Panenza.

SÉROPOSITIVITÉ PRE-VACCINALE (HAI ou SN ≥ 1:10)

	N	% (IC à 95 %)	N	% (IC à 95 %)
ÉTUDES EUROPÉENNES				
GPF07	Adultes 18 à 60 ans		Sujets âgés > 60 ans	
	101	HI : 40,6 (30,9 ; 50,8) SN : 47,0 (36,9 ; 57,2)	45	HI : 45,5 (30,4 ; 61,2) SN : 57,8 (42,2 ; 72,3)
GPF08	Enfants 3 à 8 ans		Enfants 9 à 17 ans	
	52	HI : 0 (0 ; 6,8) SN : 3,8 (0,5 ; 13,2)	52	HI : 11,5 (4,4 ; 23,4) SN : 17,3 (8,2 ; 30,3)
GPF09	Enfants 6 à 35 mois			
	101	HI : 0 (0 ; 3,6) SN : 0 (0 ; 3,6)		
ÉTUDES AMÉRICAINES				
FUF14	Adultes 18 à 64 ans		Sujets âgés > 65 ans	
	128	HI : 54,7 (45,7 ; 63,5)	87	HI : 62,1 (51,0 ; 72,3)
FUF15	Enfants 3 à 9 ans (15 µg HA)		Enfants 6 à 35 mois (7,5 µg HA)	
	91	HI : 4,4 (1,2 ; 10,9)	92	HI : 5,4 (1,8 ; 12,2)

SÉROPROTECTION PRE-VACCINALE (HAI ≥ 1:40, SN ≥ 1:80)

	N	% (IC à 95 %)	N	% (IC à 95 %)
ÉTUDES EUROPÉENNES				
GPF 07	Adultes 18 à 60 ans		Adultes 18 à 60 ans	
	101	HI : 14,9 (8,6 ; 23,3) SN : 17,0 (10,2 ; 25,8)	45	HI : 9,1 (2,5 ; 21,7) SN : 17,8 (8,0 ; 32,1)
GPF08	Enfants 3 à 8 ans		Enfants 9 à 17 ans	
	52	HI : 0 (0 ; 6,8) SN : 0,0 (0,0 ; 6,8)	52	HI : 7,7 (2,1 ; 18,5) SN : 7,7 (2,1 ; 18,5)
GPF09	Enfants 6 à 36 mois			
	101	HI : 0 (0 ; 3,6) SN : 0 (0 ; 3,6)		
ÉTUDES AMÉRICAINES				
FUF14	Adultes 18 à 64 ans		Sujets âgés > 65 ans	
	128	HI : 28,9 (21,2 ; 37,6)	87	HI : 24,1 (15,6 ; 34,5)
FUF15	Enfants 3 à 9 ans (15 µg HA)		Enfants 6 à 35 mois (7,5 µg HA)	
	91	HI : 3,3 (0,7 ; 9,3)	92	HI : 5,4 (1,8 ; 12,2)

• Résultats d'immunogénicité au Jour 21 après la première dose :

Les trois critères requis par le CHMP ont été satisfaits après une dose de Panenza (avec 15 µg) pour les adultes et les enfants au-dessus de 9 ans.

Les critères n'ont pas tous été satisfaits pour les enfants âgés de 6 mois à 35 mois dans les études européenne et américaine, ainsi que dans l'étude américaine (FUF15) pour les enfants âgés de 3 à 9 ans. Cette réponse d'immunogénicité inférieure n'est pas inattendue dans cette tranche d'âge, et est en fait déjà constatée en cas de primo-vaccination contre la grippe saisonnière, ce qui a conduit à un schéma vaccinal comprenant deux injections à trois semaines d'intervalle pour la primo-vaccination des enfants jusqu'à 8 ans.

Études européennes

	GPF07		GPF08		GPF09
	Adultes de 18 à 60 ans	Sujets âgés > 60 ans	Enfants 3 à 8 ans	Enfants 9 à 17 ans	Enfants 6 à 35 mois
	N = 101	N = 43	N = 50	N = 52	N = 101
GMTR	HI : 48,7 (35,6 ; 66,5) SN : 93,7 (67,4 ; 130)	HI : 18,5 (11,7 ; 29,3) SN : 31,2 (17,3 ; 56,3)	HI : 35,0 (24,0 ; 51,1) SN : 123 (79 ; 192)	HI : 125 (81,9 ; 190) SN : 322 (199 ; 521)	HI : 4,54 (3,64 ; 5,66) SN : 14,6 (10,9 ; 19,5)
SPC	HI : 93,0 (86,1 ; 97,1) SN : 96,0 (90,2 ; 98,9)	HI : 83,7 (69,3 ; 93,2) SN : 81,8 (67,3 ; 91,8)	HI : 94,0 (83,5 ; 98,7) SN : 94,0 (83,5 ; 98,7)	HI : 98,1 (89,7 ; 100) SN : 96,2 (86,8 ; 99,5)	HI : 33,3 (24,0 ; 43,7) SN : 53,1 (42,7 ; 63,4)
SCR	HI : 92,0 (84,8 ; 96,5) SN : 96,0 (90,1 ; 98,9)	HI : 81,4 (66,6 ; 91,6) SN : 88,6 (75,4 ; 96,2)	HI : 94,0 (83,5 ; 98,7) SN : 96,0 (86,3 ; 99,5)	HI : 98,1 (89,7 ; 100) SN : 100 (93,2 ; 100)	HI : 33,3 (24,0 ; 43,7) SN : 81,3 (72,0 ; 88,5)

Études américaines

	FUF14		FUF15	
	Adultes 18 à 64 ans	Sujets âgés > 65 ans	Enfants 3 à 9 ans	Enfants 6 à 35 mois (7,5 µg)
	N = 128	N = 87	N = 91	N = 92
GMTR	HI : 59,6 (46,5 ; 76,5)	HI : 2,1 (16,5 ; 32,2)	HI : 10,4 (8,02 ; 13,5)	HI : 3,33 (2,54 ; 4,35)
SPC	HI : 98,4 (94,5 ; 99,8)	HI : 92,0 (84,1 ; 96,7)	HI : 74,7 (64,5 ; 83,3)	HI : 46,7 (36,3 ; 57,4)
SCR	HI : 95,7 (88,0 ; 99,1)	HI : 88,5 (79,9 ; 94,3)	HI : 74,7 (64,5 ; 83,3)	HI : 45,7 (35,2 ; 56,4)

• Résultats d'immunogénicité au Jour 21 après la dose n° 2 :

Chez l'adulte et l'adolescent/enfant de 9 à 17 ans, une deuxième dose administrée à intervalle de 21 jours n'augmente pas notablement la réponse immunitaire par rapport au niveau d'immunogénicité atteint après la première dose.

Pour la tranche d'âge des enfants âgés de 3 à 9 ans, les résultats de l'étude américaine ont indiqué une tendance en faveur d'une seconde dose permettant d'améliorer notablement la réponse immunitaire.

Pour les enfants âgés de 6 à 35 mois, les données américaines ont montré que ni la demi-dose ni la pleine dose ne permettaient de satisfaire aux critères d'immunogénicité après une seule dose, mais que ces critères ont été atteints après la seconde dose pour les deux dosages.

ÉTUDES EUROPÉENNES

	GPF07		GPF08	
	Adultes de 18 à 60 ans	Sujets âgés > 60 ans	Enfants 3 à 8 ans	Enfants 9 à 17 ans
	N = 101	N = 43	N = 50	N = 52
GMTR (J42/J21)	HI : 1,23 (1,06 ; 1,42) SN : 1,32 (1,13 ; 1,54)	HI : 1,52 (1,16 ; 2,00) SN : 1,43 (1,08 ; 1,88)	HI : 4,66 (3,69 ; 5,88) SN : 3,91 (2,84 ; 5,39)	HI : 1,91 (1,45 ; 2,52) SN : 1,93 (1,37 ; 2,73)
GMTR (J42/J0)	HI : 58,7 (45,0 ; 76,7) SN : 123 (90 ; 168)	HI : 28,1 (18,5 ; 42,8) SN : 44,5 (24,0 ; 82,6)	HI : 163 (119 ; 223) SN : 481 (356 ; 650)	HI : 238 (179 ; 316) SN : 622 (422 ; 915)
SPC	HI : 98,0 (93,0 ; 99,8) SN : 97,0 (91,6 ; 99,4)	HI : 95,3 (84,2 ; 99,4) SN : 90,9 (78,3 ; 97,5)	HI : 100 (92,9 ; 100) SN : 100 (92,9 ; 100)	HI : 100 (93,2 ; 100) SN : 100 (93,2 ; 100)
SCR	HI : 96,0 (90,2 ; 98,9) SN : 97,0 (91,5 ; 99,4)	HI : 90,7 (77,9 ; 97,4) SN : 86,4 (72,6 ; 94,8)	HI : 100 (92,9 ; 100) SN : 100 (92,9 ; 100)	HI : 100 (93,2 ; 100) SN : 100 (93,2 ; 100)

ÉTUDES AMÉRICAINES

	FUF14		FUF15	
	Adultes 18 à 64 ans	Sujets âgés > 65 ans	Enfants 3 à 9 ans	Enfants 6 à 35 mois (7,5 µg)
	N = 128	N = 87	N = 91	N = 92
GMTR (J42/J21)	HI : 0,973 (0,877 ; 1,08)	HI : 0,984 (0,862 ; 1,12)	HI : 5,57 (4,56 ; 6,81)	HI : 9,69 (7,64 ; 12,3)
GMTR (J42/J0)	HI : 58,1 (54,8 ; 73,6)	HI : 22,7 (17,1 ; 30,1)	HI : 55,0 (42,7 ; 70,7)	HI : 32,2 (24,1 ; 43,1)
SPC	HI : 100 (95,7 ; 100)	HI : 95,4 (88,6 ; 98,7)	HI : 98,9 (94,0 ; 100)	HI : 91,3 (83,6 ; 96,2)
SCR	HI : 97,7 (93,3 ; 99,5)	HI : 93,1 (85,6 ; 97,4)	HI : 98,9 (94,0 ; 100)	HI : 90,2 (82,2 ; 95,4)

Analyses de sous-groupes supplémentaires :

Au cours de la procédure d'évaluation du dossier d'AMM, il a été demandé au laboratoire de fournir des analyses complémentaires en sous-groupes.

- ANALYSES DE SOUS-GROUPES SELON LE STATUT SÉROLOGIQUE PRÉEXISTANT AVANT LA VACCINATION**

Pendant la procédure, il a été demandé au laboratoire de fournir des analyses en fonction du statut sérologique préexistant dans un contexte de pandémie. Le laboratoire a fourni les données post-dose 1 et post-dose 2 chez les sujets âgés de 18 à 64 ans, et les données post-dose 1 chez les sujets âgés de plus de 65 ans

Ces résultats sont détaillés pour les études européennes dans les tableaux suivants :

Résultats d'immunogénicité chez les adultes selon le statut à l'inclusion, à J0–J21 (Méthode HAI)

Paramètre	GPF07								
	18 - 39 ans			40 - 60 ans			61 - 64 ans		
	Tous N = 41	Séronégatifs N = 21	Séropositifs N = 20	Tous N = 60	Séronégatifs N = 39	Séropositifs N = 21	Tous N = 9	Séronégatifs N = 4	Séropositifs N = 5
GMTR (J21/J0) IC à 95 %	83,0 54,3 ; 127	108 62,7 ; 185	64,0 32,3 ; 127	34,1 22,4 ; 52,0	36,2 20,8 ; 63,1	30,5 15,3 ; 60,5	25,4 9,37 ; 68,8	38,1 nc	18,4 nc
GMTR (J42/J0) IC à 95 %	83,2 56,9 ; 121	132 84,2 ; 208	51,1 28,8 ; 90,8	46,3 32,2 ; 66,7	57,0 35,9 ; 90,6	31,5 17,2 ; 57,5	34,6 10,8 ; 110	117 nc	13,0 nc
GMTR (J42/J21) IC à 95 %	1,05 0,849 ; 1,31	1,39 1,00 ; 1,93	0,798 0,623 ; 1,02	1,36 1,12 ; 1,65	1,57 1,19 ; 2,08	1,03 0,877 ; 1,22	1,36 0,492 ; 3,77	3,08 nc	0,707 nc
SPC % (J21) IC à 95 %	100 91,2 ; 100	100 83,2 ; 100	100 83,2 ; 100	88,3 77,4 ; 95,2	84,6 69,5 ; 94,1	95,2 76,2 ; 99,9	100 66,4 ; 100	100 nc	100 nc
SPC % (J42) IC à 95 %	100 91,4 ; 100	100 83,9 ; 100	100 83,2 ; 100	96,7 88,5 ; 99,6	94,9 82,7 ; 99,4	100 83,9 ; 100	100 66,4 ; 100	100 nc	100,0 nc
SCR % (J21) IC à 95 %	97,5 86,8 ; 99,9	100 83,2 ; 100	95,0 75,1 ; 100	88,3 77,4 ; 95,2	84,6 69,5 ; 94,1	95,2 76,2 ; 99,9	88,9 51,8 ; 99,7	100 nc	80,0 nc
SCR % (J42) IC à 95 %	97,6 87,1 ; 99,9	100 83,9 ; 100	95,0 75,1 ; 100	95,0 86,1 ; 99,0	94,9 82,7 ; 99,4	95,2 76,2 ; 99,9	100 66,4 ; 100	100 nc	100,0 nc

nc : non calculé

Résultats d'immunogénicité chez les adultes âgés de 65 ans et plus en fonction du statut sérologique à l'inclusion, à J0 – J21 et J42 – (Méthode HAI)

Paramètre	GPF07					
	65 à 74 ans			> 75 ans		
	Tous N = 22	Séronégatifs N = 16	Séropositifs N = 6	Tous N = 13	Séronégatifs N = 4	Séropositifs N = 9
GMTR (J21/J0)	13,5	16,4	8,00	26,1	45,3	19,9
IC à 95 %	7,06 ; 25,6	7,19 ; 37,2	2,42 ; 26,4	8,87 ; 77,0	nc	5,54 ; 71,2
SPC % (J21)	77,3	75,0	83,3	83,3	75,0	87,5
IC à 95 %	54,6 ; 92,2	47,6 ; 92,7	35,9 ; 99,6	51,6 ; 97,9	nc	47,3 ; 99,7
SCR % (J21)	77,3	75,0	83,3	83,3	75,0	87,5
IC à 95 %	54,6 ; 92,2	47,6 ; 92,7	35,9 ; 99,6	51,6 ; 97,9	nc	47,3 ; 99,7

nc : non calculé

Discussion sur l'utilisation du vaccin chez la femme enceinte :

La question de l'efficacité et du profil de sécurité du vaccin chez la femme enceinte a fait l'objet d'une analyse spécifique et les éléments suivants ont été pris en compte :

- Il a été démontré de façon consistante que l'impact de la maladie et la sévérité au cours d'une épidémie grippale ou d'une pandémie étaient élevées chez la femme enceinte, avec un risque croissant avec le stade de la grossesse, et en présence de comorbidités. Sur la base d'études épidémiologiques, les femmes enceintes apparaissent exposées à un risque majoré de complications sévères en cas d'infection par le virus A(H1N1)v pandémique, comme cela a été observé aussi au cours d'autres pandémies.
- La population des femmes enceintes peut constituer un sous-groupe particulier pour l'utilisation de ce vaccin sans adjuvant compte tenu de la longue expérience de l'utilisation du vaccin grippal saisonnier.

Des données publiées sur l'efficacité des vaccins saisonniers chez la femme enceinte indiquent qu'aucune différence n'est attendue que la femme soit enceinte ou non.

Aucune étude de reprotoxicité n'a été jugée nécessaire pour ce vaccin sans adjuvant. Cette approche a été acceptée compte tenu du fait que les résultats précédemment obtenus avec les vaccins trivalents saisonniers peuvent être extrapolés pour ce même vaccin, et qu'aucune étude supplémentaire de toxicité sur la reproduction et le développement n'est nécessaire lors des variations annuelles des souches des vaccins de la grippe saisonnière.

La large expérience clinique obtenue avec le vaccin grippal saisonnier, qui est produit de façon similaire, constitue une assurance vis-à-vis de l'utilisation de ce même vaccin sans adjuvant dans ce sous-groupe particulier de la population.

EVALUATION DES DONNEES DE SÉCURITÉ :

Généralités

Les données de sécurité fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché sont les suivantes :

- Données jusqu'à 21 jours après la deuxième dose pour les études européennes GPF07 et GPF08 ;
- Données recueillies jusqu'à 21 jours après la première dose dans l'étude pédiatrique européenne (GPF09) menée chez les enfants âgés de 6 mois à 35 mois ;
- Données de sécurité d'emploi jusqu'à 21 jours après la deuxième dose dans les études américaines FUF14 et FUF15.

Cette évaluation des données de sécurité a porté sur environ 2 400 sujets âgés de 6 mois à ≥ 65 ans ayant reçu soit le vaccin H1N1 sans adjuvant (Panenza) soit la formulation avec adjuvant du vaccin H1N1 (utilisée que dans les études européennes).

Sur la base de la similitude des compositions définitives et des procédés de fabrication des deux vaccins H1N1 sans adjuvant utilisés dans les études européennes et américaines, les données de sécurité obtenues avec le vaccin H1N1 américain ont également été considérées comme complémentaires.

Données relatives à l'exposition

Dans les études européennes, les données de sécurité provenaient de 1 154 sujets âgés de 6 mois à plus de 60 ans ayant reçu le vaccin H1N1 avec ou sans adjuvant . Au total, 350 sujets âgés de 6 mois à plus de 60 ans ont reçu au moins une dose de Panenza. Parmi ces trois études, l'étude GPF09 a inclus 401 sujets âgés de 6 à 35 mois, l'étude GPF08 a inclus 303 sujets âgés de 3 à 17 ans et l'étude GPF07 a inclus 450 adultes âgés de 18 à plus de 60 ans.

Dans les études américaines, les données de sécurité provenaient de 1 323 sujets âgés de 6 mois à plus de 65 ans ayant reçu soit l'une des trois doses différentes du vaccin H1N1 sans adjuvant (7,5 μg ; 15 μg ou 30 μg de HA) soit un placebo. Au total, 462 sujets ont reçu 15 μg d'HA du vaccin H1N1, 464 ont reçu 7,5 μg d'HA du vaccin, 247 sujets ont reçu 30 μg d'HA et 150 ont reçu un placebo (c'est-à-dire une solution saline normale). L'étude FUF15 a inclus 474 sujets âgés de 6 mois à 9 ans et l'étude FUF14 a inclus 849 adultes âgés de 18 à plus de 65 ans.

Événements indésirables

Les événements indésirables (EI) sollicités ont été recueillis pendant 7 jours après la dose 1. Les autres événements indésirables (EI non sollicités) ont été collectés pendant 21 jours après la dose 1.

Globalement, tous les événements indésirables **graves** (EIG) ont été recueillis pendant 21 jours après la dernière dose et jusqu'à la fin de l'étude.

Il faut souligner que la période de recueil pour toutes les catégories d'événements indésirables a été la même pour les sujets pédiatriques et adultes. La durée du suivi des sujets a été similaire pour la même catégorie d'événements indésirables.

Analyse des études individuelles

- **Études européennes (GPF07, GPF08 et GPF09) :**

- Chez les sujets âgés de 18 à 60 ans :

18 à 60 ans (GPF07)	N° DOSE	TOTAL N = 300 ; N = 299	3,8 µg + AF03/0,5 ml N = 99 ; N = 99	7,5 µg + AF03/0,5 ml N = 100 ; N = 99	15 µg/0,5 ml N = 101 ; N = 101
Sujet présentant au moins un(e) :		Période	Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)
Réaction immédiate non sollicitée	D1	30 mn	Aucun	Aucun	Aucun
	D2		Aucun	Aucun	Aucun
Réaction sollicitée	D1	J0-J7	70,7 %	66,0 %	41,6 %
	D2		54,5 %	51,5 %	33,7 %
Réaction au site d'injection	D1	J0-J7	64,6 %	58,0 %	14,9 %
	D2		47,5 %	40,4 %	20,8 %
Douleur au site d'injection	D1		63,6 %	55,0 %	12,9 %
	D2		44,4 %	38,4 %	18,8 %
Érythème au site d'injection	D1		5,1 %	10,0 %	1,0 %
	D2		3,0 %	3,0 %	1,0 %
Réaction systémique sollicitée	D1	J0-J7	45,5 %	43,0 %	35,6 %
	D2		30,3 %	31,3 %	24,8 %
Myalgies	D1		33,3 %	33,0 %	16,8 %
	D2		20,2 %	19,2 %	16,8 %
Céphalées	D1		28,3 %	24,0 %	25,7 %
	D2		16,2 %	17,2 %	12,9 %
Malaise	D1		9,1 %	15,0 %	7,9 %
	D2		7,1 %	12,1 %	5,9 %
Fièvre	D1		1,0 %	1,0 %	1,0 %
	D2		4,0 %	1,0 %	1,0 %
Réaction non grave non sollicitée	D1	J0-J21	8,1 %	13,0 %	12,9 %
	D2		12,1 %	16,2 %	17,8 %
Réaction non grave imputable non sollicitée	D1	J0-J21	1,0 %	7,0 %	1,0 %
	D2		1,0 %	1,0 %	1,0 %
Événement indésirable grave	D1	J0-J21	Aucun	1,0 % (n = 1) Reflux gastro-œsophagien	Aucun
	D2		1,0 % (n = 1) Trouble psychotique	Aucun	Aucun
Nouvelle maladie chronique	D1	J0-J21	Aucun	Aucun	Aucun
	D2		Aucun	Aucun	Aucun
Décès	D1	J0-J21	Aucun	Aucun	Aucun
	D2		Aucun	Aucun	Aucun
Arrêt du à un EI	D1		Aucun	Aucun	Aucun
	D2		Aucun	Aucun	Aucun

Une seconde dose de vaccins ou de placebo n'a pas été administrée chez un seul sujet sur 300.

Aucun EI conduisant à une interruption de l'étude n'a été notifié chez les sujets âgés de 18 à 60 ans. Au cours des 21 jours suivant la vaccination, il a été observé un meilleur profil de sécurité avec le vaccin Panenza qu'avec le vaccin avec adjuvant aussi bien après la première que la seconde dose.

Généralement, les réactions sollicitées ont été moins fréquentes après la deuxième dose qu'après la première dans tous les groupes de l'étude. La fréquence des réactions non sollicitées non graves a été similaire après chacune des doses de Panenza.

La fréquence des réactions fébriles a été faible dans le groupe sans adjuvant (1,0 %). Les réactions fébriles ont été plus fréquentes après la deuxième dose (4,0 % des sujets) qu'après la première dose (1,0 %).

Les réactions sollicitées, principalement les réactions au site d'injection, ont été plus fréquemment rapportées dans les groupes avec le vaccin avec adjuvant que dans les groupes avec le vaccin sans adjuvant. Les réactions systémiques sollicitées ont été moins souvent rapportées avec Panenza qu'avec le vaccin avec adjuvant.

Dans tous les groupes, les réactions sollicitées au site d'injection et systémiques les plus fréquemment rapportées ont été la douleur au site d'injection, les céphalées et les myalgies.

Deux sujets ont présenté des EIG évalués comme non imputables au vaccin, et n'ayant pas entraîné l'interruption de l'étude :

- Un cas de reflux gastro-œsophagien après la dose 1 chez un sujet âgé de 78 ans inclus dans le groupe 7,5 µg HA + AF03 ;
- Un sujet âgé de 23 ans inclus dans le groupe 3,8 µg HA + AF03 ayant présenté un bref épisode de trouble psychotique jugé non imputable à la vaccination, 9 jours après la seconde dose.

Chez les sujets âgés de plus de 60 ans :

> 60 ans (GPF07)	N° DOSE	TOTAL N = 150 ; N = 148	3,8 µg + AF03/0,5 ml N = 54 ; N = 54	7,5 µg + AF03/0,5 ml N = 51 ; N = 50	15 µg/0,5 ml N = 45 ; N = 44
Sujet présentant au moins un(e) :		Période	Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)
Sujet présentant au moins un(e) : Réaction immédiate non sollicitée	D1	30 mn	Aucun	Aucun	Aucun
	D2		Aucun	Aucun	Aucun
Réaction sollicitée	D1	J0-J7	27,8 %	49,0 %	15,6 %
	D2		27,8 %	39,2 %	25,0 %
Réaction au site d'injection sollicitée	D1	J0-J7	20,4 %	45,1 %	6,7 %
	D2		20,4 %	39,2 %	18,2 %
Douleur au site d'injection	D1		16,7 %	43,1 %	4,4 %
	D2		18,5 %	37,3 %	15,9 %
Érythème au site d'injection	D1		3,7 %	15,7 %	2,2 %
	D2		1,9 %	7,8 %	0,0 %
Réaction systémique sollicitée	D1	J0-J7	9,3 %	17,6 %	13,3 %
	D2		13,0 %	7,8 %	18,2 %
Myalgies	D1		3,7 %	11,8 %	11,1 %
	D2		7,4 %	5,9 %	11,4 %
Céphalées	D1		5,6 %	5,9 %	8,9 %
	D2		11,1 %	3,9 %	11,4 %
Malaise	D1		3,7 %	5,9 %	8,9 %
	D2		1,9 %	3,9 %	0,0 %
Fièvre	D1		Aucun	3,9 %	Aucun
	D2		1,9 %	0,0 %	0,0 %
Réaction non grave non sollicitée	D1	J0-J21	7,4 %	7,8 %	4,4 %
	D2		9,3 %	11,8 %	11,4 %
Réaction non grave imputable non sollicitée	D1	J0-J21	1,9 %	3,9 %	0,0 %
	D2		Aucun	Aucun	Aucun
Événement indésirable grave	D1	J0-J21	Aucun	Aucun	2,2 % (n = 1) Malaise
	D2		Aucun	1,9 % (n = 1) Accident vasculaire cérébral ischémique	Aucun
Nouvelle maladie chronique	D1	J0-J21	Aucun	Aucun	Aucun
	D2		Aucun	Aucun	Aucun
Décès	D1	J0-J21	Aucun	Aucun	Aucun
	D2		Aucun	Aucun	Aucun
Arrêt du à un EI	D1		Aucun	Aucun	2,2 % (n = 1) Malaise
	D2		Aucun	1,9 % (n = 1) Accident vasculaire cérébral ischémique	Aucun

Une seconde dose de vaccin ou de placebo n'a pas été administrée chez 2 sujets sur 150. Les raisons de l'interruption ont été dues à des EIG jugés non imputables au vaccin (survenue d'un malaise après la dose 1 chez un sujet âgé de 78 ans inclus dans le groupe vaccinal sans adjuvant et d'un cas d'accident vasculaire cérébral ischémique compliqué d'un infarctus du myocarde après la dose 2 chez un sujet âgé de 89 ans inclus dans le groupe 7,5 µg + AF03).

Au cours des 21 jours suivant la vaccination, il a été observé un meilleur profil de sécurité avec le vaccin Panenza qu'avec le vaccin avec adjuvant aussi bien après la première que la seconde dose.

Généralement, les réactions sollicitées et les événements non sollicités ont été moins fréquents après la deuxième dose qu'après la première dose de Panenza.

Les réactions sollicitées, le plus souvent des réactions au site d'injection, ont été moins fréquemment rapportées dans le groupe recevant du Panenza. La fréquence des réactions systémiques sollicitées a été similaire entre tous les groupes après chacune des doses.

Dans tous les groupes, les réactions sollicitées au site d'injection et systémiques les plus fréquemment rapportées, ont été la douleur au site d'injection, les céphalées et les myalgies.

- Chez des sujets âgés de 9 à 17 ans :

9-17 ans (GPF08)	N° DOSE	TOTAL N = 151 ; N = 150	3,8 µg+AF03/0,5 ml N = 49 ; N = 49	7,5 µg+AF03/0,5 ml N = 50 ; N = 49	15 µg/0,5 ml N = 52 ; N = 52
Sujet présentant au moins un(e)		Période	Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)
Réaction immédiate non sollicitée	J1	30 mn	Aucun	Aucun	Aucun
	J2		Aucun	Aucun	Aucun
Réaction sollicitée	J1	J0-J7	98,0 %	90,0 %	75,0 %
	J2		79,6 %	81,6 %	61,5 %
Réaction sollicitée au site d'injection	J1	J0-J7	83,7 %	84,0 %	63,5 %
	J2		69,4 %	73,5 %	53,8 %
Douleur au site d'injection	J1		79,6 %	76,0 %	61,5 %
	J2		67,3 %	73,5 %	53,8 %
Érythème au site d'injection	J1		22,4 %	18,0 %	9,6 %
	J2		22,4 %	16,3 %	5,8 %
Réaction systémique sollicitée	J1	J0-J7	75,5 %	58,0 %	57,7 %
	J2		55,1 %	55,1 %	34,6 %
Myalgies	J1		36,7 %	30,0 %	25,0 %
	J2		32,7 %	26,5 %	19,2 %
Céphalées	J1		57,1 %	48,0 %	40,4 %
	J2		42,9 %	42,9 %	28,8 %
Malaise	J1		36,7 %	32,0 %	28,8 %
	J2		32,7 %	30,6 %	13,5 %
Fièvre	J1		6,1 %	6,0 %	1,9 %
	J2		6,1 %	12,2 %	3,8 %
Réaction non grave non sollicitée	J1	J0-J21	51,0 %	44,0 %	40,4 %
	J2		26,5 %	32,7 %	28,8 %
Réaction liée au vaccin non grave non sollicitée	J1	J0-J21	24,5 %	22,0 %	11,5 %
	J2		6,1 %	12,2 %	3,8 %
Événement indésirable grave	J1	J0-J21	Aucun	Aucun	Aucun
	J2		Aucun	Aucun	Aucun
Nouvelle maladie chronique	J1	J0-J21	Aucune	Aucune	Aucune
	J2		Aucune	Aucune	Aucune
Décès	J1	J0-J21	Aucun	Aucun	Aucun
	J2		Aucun	Aucun	Aucun
Arrêt dû à un EI	J1		Aucun	Aucun	Aucun
	J2		Aucun	Aucun	Aucun

Il n'a été rapporté aucun EI conduisant à l'arrêt de l'étude. Il n'a été rapporté aucun EI graves ni aucun arrêt dû à un EI dans aucun des groupes de l'étude.

Dans les 21 jours suivant l'immunisation, il a été observé un meilleur profil de sécurité avec le vaccin Panenza qu'avec le vaccin avec adjuvant aussi bien après la première que la seconde dose.

Généralement, les réactions sollicitées et les événements non sollicités ont été moins fréquents après la seconde dose qu'après la première dans tous les groupes à l'exception des réactions fébriles. Il a été rapporté moins de réactions sollicitées au point d'injection et moins de réactions systémiques sollicitées avec Panenza qu'avec le vaccin avec adjuvant.

Dans tous les groupes, les réactions sollicitées les plus fréquemment rapportées au point d'injection et les réactions systémiques ont été les suivantes : douleur au point d'injection, céphalées, malaise et myalgies.

- Chez des sujets âgés de 3 à 8 ans :

3-8 ans (GPF08)	N° DOSE	TOTAL N = 152 ; N = 149	3,8 µg+AF03/0,5 ml N = 50 ; N = 50	7,5 µg+AF03/0,5 ml N = 51 ; N = 50	15 µg/0,5 ml N = 51 ; N = 49
Sujet présentant au moins un(e)		Période	Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)
Réaction immédiate non sollicitée	J1	30 mn	Aucune	Aucune	Aucune
	J2		Aucune	2,0 % (n = 1)	Aucune
Réaction sollicitée	J1	J0-J7	86,0 %	86,3 %	68,6 %
	J2		86,0 %	74,0 %	59,2 %
Réaction sollicitée au site d'injection	J1	J0-J7	84,0 %	74,5 %	54,9 %
	J2		78,0 %	74,0 %	51,0 %
Douleur au site d'injection	J1		80,0 %	70,6 %	45,1 %
	J2		74,0 %	60,0 %	46,9 %
Érythème au site d'injection	J1		36,0 %	39,2 %	13,7 %
	J2		38,0 %	52,0 %	16,3 %
Réaction systémique sollicitée	J1	J0-J7	54,0 %	54,9 %	37,3 %
	J2		50,0 %	40,0 %	28,6 %
Myalgies	J1		32,0 %	17,6 %	11,8 %
	J2		24,0 %	20,0 %	8,2 %
Céphalées	J1		20,0 %	33,3 %	21,6 %
	J2		32,0 %	24,0 %	12,2 %
Malaise	J1		20,0 %	27,5 %	21,6 %
	J2		36,0 %	22,0 %	14,3 %
Fièvre	J1		4,0 %	13,7 %	2,0 %
	J2		20,0 %	12,0 %	4,1 %
Réaction non grave non sollicitée	J1	J0-J21	26,0 %	45,1 %	56,9 %
	J2		26,0 %	48,0 %	44,9 %
Réaction liée au vaccin non grave non sollicitée	J1	J0-J21	8,0 %	21,6 %	23,5 %
	J2		6,0 %	14,0 %	10,2 %
Événement indésirable grave	J1	J0-J21	0,0 %	1,9 % (n = 1) Pneumonie	1,9 % (n = 1) Asthme
	J2		Aucun	Aucun	2,0 %
Nouvelle maladie chronique	J1	J0-J21	Aucune	Aucune	Aucune
	J2		Aucune	Aucune	Aucune
Décès	J1	J0-J21	Aucun	Aucun	Aucun
	J2		Aucun	Aucun	Aucun
Arrêt dû à un EI	J1	J0-J21	0,0 %	1,9 % (n = 1) Pneumonie	Aucun
	J2		Aucun	Aucun	Aucun

Trois sujets sur 152 n'ont pas reçu de seconde dose de vaccins ou de placebo. La raison de cet arrêt pour l'un d'entre eux était due à des EIG jugés non liés au vaccin (pneumonie après la dose 1 chez un sujet âgé de 5 ans inclus dans le groupe de vaccin 7,5 µg+AF03).

Dans les 21 jours suivant l'administration, il a été observé un meilleur profil de sécurité avec le vaccin Panenza qu'avec le vaccin avec adjuvant aussi bien après la première que la seconde dose, avec une fréquence des EI plus faible après la seconde dose qu'après la première.

Généralement, les réactions sollicitées et les événements non sollicités ont été moins fréquents après la seconde vaccination qu'après la première dans tous les groupes de l'étude à l'exception des réactions fébriles. Les réactions sollicitées au point d'injection et les réactions systémiques sollicitées ont été rapportées moins fréquemment avec Panenza qu'avec le vaccin avec adjuvant.

Les réactions sollicitées, pour la plupart les réactions sollicitées au point d'injection, ont été rapportées plus fréquemment dans les groupes ayant reçu un vaccin avec adjuvant.

Dans tous les groupes, les réactions sollicitées au point d'injection et les réactions systémiques les plus fréquemment rapportées ont été les suivantes : douleur au point de l'injection, céphalées et malaise.

Un seul EIG (asthme) a été considéré comme lié au vaccin par le laboratoire et aucun effet indésirable d'intérêt particulier n'a été rapporté jusqu'à J42.

- Chez des sujets âgés de 6 à 35 mois :

Dans l'étude européenne GPF09, les données concernant la sécurité proviennent de 401 sujets âgés de 6 à 35 mois ayant reçu une seule dose d'une formulation de vaccin H1N1 avec ou sans adjuvant. Un total de 101 sujets ont reçu une demi-dose de Panenza (c'est-à-dire 7,5 µg d'HA).

6-11 mois (GPF09)	TOTAL N = 201	N° Dose	Gp 1 : 1.9 µg+1/2AF03 N = 48	Gp 2 : 3.8 µg+1/2AF03 N = 50	Gp 3 : 3.8 µg+AF03 N = 52	Gp 4 : 7.5 µg N = 51
Sujet présentant au moins un(e)	Période		Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)
EI immédiats non sollicités	30 mn	J1	0,0	0,0	0,0	0,0
		J2				
EI sollicités	J0-J7	J1	77,1	76,0	82,7	82,4
		J2				
EI locaux sollicités	J0-J7	J1	35,4	42,0	50,0	27,5
		J2				
Douleur/endolorissement local(e)		J1	18,8	20,4	28,8	9,8
		J2				
Érythème local		J1	10,4	14,0	30,8	13,7
		J2				
EI systémiques sollicités	J0-J7	J1	70,8	64,0	69,2	74,5
		J2				
Irritabilité		J1	45,8	40,8	42,3	62,7
		J2				
Pleurs anormaux		J1	39,6	36,0	26,9	41,2
		J2				
Perte de l'appétit		J1	33,3	24,5	26,9	25,5
		J2				
Somnolence		J1	22,9	22,4	30,8	25,5
		J2				
Fièvre		J1	8,3	18,0	17,3	7,8
		J2				
EI non graves non sollicités	J0-J21	J1	64,6	66,0	53,8	64,7
		J2				
EI non graves non sollicités liés au vaccin	J0-J21	J1	12,5	8,0	7,7	7,8
		J2				
EIG	J0-J21	J1	0,0	0,0	0,0	0,0
		J2				

Nouvelle maladie chronique	maladie	J0-J21	J1	0,0	0,0	0,0	0,0
			J2				
Décès	maladie	J0-J21	J1	0,0	0,0	0,0	0,0
			J2				
Arrêt dû à un EI	maladie	J0-J21	J1	0,0	0,0	0,0	0,0
			J2				
12-35 mois (GPF09)	TOTAL	N = 200	N° Dose	Gp 1 : 1,9 µg+1/2AFO3 N = 48	Gp 2 : 3,8 µg+1/2AF03 N = 50	Gp 3 : 3,8 µg+AF03 N = 52	Gp 4 : 7,5 µg N = 50
Sujet présentant au moins un(e)	Période de temps			Nombre de cas signalés (%)	Nombre de cas signalés (%)	Nombre de cas signalés (%)	Nombre de cas signalés (%)
EI immédiats non sollicités	maladie	30 mn	J1	0,0	0,0	0,0	0,0
			J2				
EI sollicités	maladie	J0-J7	J1	68,8	62,0	67,3	61,2
			J2				
EI locaux sollicités	maladie	J0-J7	J1	60,4	52,0	59,6	51,0
			J2				
Douleur/endolorissement local(e)	maladie		J1	50,0	36,0	50,0	30,6
			J2				
Érythème local	maladie		J1	14,6	14,0	28,8	14,3
			J2				
EI systémiques sollicités	maladie	J0-J7	J1	33,3	32,0	42,3	30,6
			J2				
Céphalées	maladie		J1	2,9	0,0	2,8	2,6
			J2				
Malaise	maladie		J1	17,6	0,0	5,6	15,4
			J2				
Myalgies	maladie		J1	11,8	2,9	16,2	10,3
			J2				
Frissons	maladie		J1	5,9	2,9	16,7	2,6
			J2				
Fièvre	maladie		J1	0,0	8,6	8,1	2,6
			J2				
EI non graves non sollicités	maladie	J0-J21	J1	58,3	68,0	55,8	56,0
			J2				
EI non graves non sollicités liés au vaccin	maladie	J0-J21	J1	10,4	14,0	9,6	14,0
			J2				
EIG	maladie	J0-J21	J1	0,0	0,0	0,0	0,0
			J2				
Nouvelle maladie chronique	maladie	J0-J21	J1	0,0	0,0	0,0	0,0
			J2				
Décès	maladie	J0-J21	J1	0,0	0,0	0,0	0,0
			J2				
Arrêt dû à un EI	maladie	J0-J21	J1	0,0	0,0	0,0	0,0
			J2				

Dans les 21 jours suivant l'administration, le profil de sécurité de Panenza et du vaccin avec adjuvant après la première vaccination était similaire.

Les réactions sollicitées, en particulier les réactions sollicitées au point d'injection, ont été plus fréquemment rapportées avec le vaccin avec adjuvant qu'avec Panenza.

Dans tous les groupes, la réaction sollicitée au point d'injection la plus fréquemment rapportée a été une douleur ou un endolorissement au point d'injection. Les réactions systémiques sollicitées les plus fréquemment rapportées ont été : malaise et myalgies chez les sujets âgés de 12 à 35 mois, et irritabilité et pleurs anormaux chez les nourrissons de 6 à 11 mois. La plupart des réactions sollicitées étaient d'intensité de Grade 1, sont survenues dans les 3 jours suivant l'administration et ont disparu dans les 3 jours. Il n'a pas été rapporté de réactions de fièvre de Grades 2 et 3 avec Panenza.

Il n'a pas été rapporté d'EIG ni d'arrêts du fait d'un EI dans aucun des groupes.

- **Études US (FUF14 et FUF15) :**
 - **Chez des sujets âgés de 18 à 64 ans :**

18-64 ans (FUF14)	TOTAL N = 497 N = 483	N° Dose	Gp 1 : 7,5 µg N = 150 N = 144	Gp 2 : 15 µg N = 151 N = 147	Gp 3 : 30 µg N = 148 N = 145	Gp4 : Placebo N = 48 N = 47
Sujet présentant au moins un(e)	Période		Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)
EI immédiats non sollicités	30 mn	J1	0,0	0,0	0,0	0,0
		J2	0,0	0,0	0,0	0,0
EI sollicités	J0-J7	J1	58,9	50,7	57,2	44,7
		J2	44,3	39,3	53,1	36,2
EI locaux sollicités	J0-J7	J1	36,8	28,1	33,1	17,0
		J2	28,6	29,7	39,9	8,5
Douleur locale		J1	37,1	29,3	32,7	16,3
		J2	27,9	29,0	39,2	8,5
Gonflement local		J1	0,7	1,4	1,4	0,0
		J2	0,0	1,4	1,4	0,0
EI systémiques sollicités	J0-J7	J1	48,6	43,9	42,1	40,4
		J2	32,1	24,1	34,3	36,2
Myalgies		J1	30,1	20,4	22,4	22,4
		J2	15,7	11,0	18,3	10,6
Céphalées		J1	33,6	32,7	27,2	32,7
		J2	25,7	14,5	21,8	23,4
Malaise		J1	23,8	15,6	18,4	18,4
		J2	15,7	10,3	17,6	12,8
Fièvre		J1	0,7	0,7	1,4	2,0
		J2	0,7	0,0	0,7	0,0
EI non graves non sollicités	J0-J21	J1	22,1	19,7	20,1	22,4
		J2	15,3	17,7	15,9	21,3
EI non graves non sollicités liés au vaccin	J0-J21	J1	1,3	4,6	4,7	8,2
		J2	0,0	0,0	1,4	0,0
EIG	J0-J21	J1	0,0	0,0	0,0	2,1 (n = 1) Diabètes
		J2	0,0	0,6(n = 1) Viral Gastro-entérite	0,6 (n = 1) Gastro-entérite	2,1 (n = 1) Pleurésie droite
Nouvelle maladie chronique	J0-J21	J1	0,0	0,0	0,7 (n = 1) Hypercholestérolémie	4,2 (n = 2) Hypercholestérolémie HTA , ↗ Cholest., Diabètes
		J2	0,0	0,7 (n = 1) Dépression	0,0	0,0
Décès	J0-J21	J1	0,0	0,0	0,0	0,0
		J2	0,0	0,0	0,0	0,0
Arrêt dû à un EI		J1	0,7 % (n = 1) Zona	0,0	0,0	0,0
		J2	0,0	0,0	0,0	0,0

Quatorze sujets n'ont pas reçu de seconde dose de vaccin ou de placebo. La raison de cet arrêt pour l'un d'entre eux était due à un EI jugé non lié au vaccin (zona après la dose 1 chez un sujet âgé de 59 ans ayant reçu 7,5 µg d' HA).

Dans les 21 jours suivant l'administration, le profil de sécurité après la première et la seconde dose était similaire entre tous les groupes, avec une baisse de la fréquence des EI après la seconde dose par rapport à la première.

La réaction sollicitée au point d'injection la plus fréquemment rapportée était une douleur au point d'injection. Les réactions systémiques sollicitées les plus fréquemment rapportées étaient les suivantes : céphalées, myalgies et malaise.

Quatre EIG (gastro-entérite virale, gastro-entérite, pleurésie droite et diabète) ont été considérés comme non liés au vaccin par le laboratoire

Quatre nouveaux épisodes de maladies chroniques (NEMC) ont été considérés comme non liés au vaccin par le laboratoire. L'hypercholestérolémie a été la plus fréquemment rapportée.

Chez des sujets âgés de ≥ 65 ans :

≥ 65 ans (FUF14)	TOTAL N = 352 N = 339	N° Dose	Gp 1 : 7,5 μ g N = 99 N = 95	Gp2 : 15 μ g N = 103 N = 99	Gp3 : 30 μ g N = 99 N = 97	Gp4 : Placebo N = 51 N = 48
Sujet présentant au moins un(e)	Période		Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)
EI immédiats non sollicités	30 mn	J1	0,0	0,0	1,0	0,0
		J2	0,0	0,0	0,0	0,0
EI sollicités	J0-J7	J1	23,7	23,8	37,8	13,7
		J2	24,5	22,2	25,0	22,9
EI locaux sollicités	J0-J7	J1	12,4	12,9	18,4	0,0
		J2	10,6	14,1	19,8	4,2
Douleur locale		J1	10,3	12,0	16,2	0,0
		J2	10,6	14,1	16,7	4,2
Ecchymose locale		J1	2,1	0,0	2,0	0,0
		J2	0,0	1,0	0,0	2,1
EI systémiques sollicités	J0-J7	J1	16,5	16,8	26,5	13,7
		J2	18,1	15,2	13,5	20,8
Myalgies		J1	7,2	9,0	11,1	4,0
		J2	5,3	10,1	8,3	10,4
Céphalées		J1	11,3	10,0	16,2	12,0
		J2	9,6	7,1	8,3	18,8
Malaise		J1	4,1	7,0	15,2	8,0
		J2	11,7	4,0	7,3	10,4
Fièvre		J1	0,0	0,0	1,0	2,0
		J2	0,0	0,0	0,0	2,1
EI non graves non sollicités	J0-J21	J1	17,2	9,8	17,2	22,0
		J2	14,7	14,1	18,6	14,6
EI non graves non sollicités liés au vaccin	J0-J21	J1	2,0	1,0	1,0	2,0
		J2	0,0	2,0	4,1	2,1
EIG	J0-J21	J1	1,0 (n = 1) Myasthénie grave	0,0	0,0	0,0
		J2	0,0	1,0 (n = 1) Diverticulite	2,1 (n = 2) Lacération au bras gauche Angine	0,0
Nouvelle maladie chronique	J0-J21	J1	0,0	0,0	0,0	0,0
		J2	0,0	0,0	0,0	0,0
Décès	J0-J21	J1	0,0	0,0	0,0	0,0
		J2	0,0	0,0	0,0	0,0
Arrêt dû à un EI		J1	1,0 (n = 1) Éruption maculeuse	0,0	0,0	1,9 (n = 1) Inf. système urinaire
		J2	0,0	0,0	1,0 (n = 1) Nausée, étourdissements	2,1 (n = 1) Éruption

Treize sujets n'ont par reçu de seconde dose de vaccins ou de placebo. La raison de cet arrêt pour 4 d'entre eux était due à un EI. Seul l'un d'entre eux a été jugé en rapport avec le vaccin (éruption aux bras et à la poitrine chez un sujet âgé de 70 ans mais ayant reçu un placebo).

Dans les 21 jours suivant l'administration, le profil de sécurité après la première et la seconde dose était similaire, avec une fréquence comparable des EI après la seconde vaccination par rapport à la première.

La réaction sollicitée au point d'injection la plus fréquemment rapportée était une douleur au point d'injection. Les réactions systémiques sollicitées les plus fréquemment rapportées étaient les suivantes : céphalées, myalgies et malaise.

Quatre EIG (myasthénie grave, diverticulite, lacération au bras gauche et angine) ont été considérés comme non liés au vaccin par le laboratoire.

- Chez des sujets âgés de 3 to 9 ans :

3-9 ans (FUF15)	TOTAL N = 245 N = 238	N° Dose	Gp 1 : 7,5 µg N = 110 N = 111	Gpe2 : 15 µg N = 110 N = 102	Gp3 : Placebo N = 25 N = 25
Sujet présentant au moins un(e)	Période		Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)
EI immédiats non sollicités	30 mn	J1	0,0	0,0	4,0
		J2	0,9	0,0	0,0
EI sollicités	J0-J7	J1	80,0	66,3	88,0
		J2	44,1	45,5	48,0
EI locaux sollicités	J0-J7	J1	48,7	47,1	56,0
		J2	35,1	34,7	36,0
Douleur locale		J1	42,5	40,4	48,0
		J2	30,6	30,7	32,0
Érythème local		J1	12,4	13,5	8,0
		J2	9,0	5,0	8,0
EI systémiques sollicités	J0-J7	J1	28,9	23,1	32,0
		J2	26,1	21,8	28,0
Myalgies		J1	16,8	8,7	4,0
		J2	12,6	10,9	12,0
Céphalées		J1	13,3	10,6	20,0
		J2	11,7	9,9	12,0
Malaise		J1	15,9	11,5	28,0
		J2	14,4	13,9	20,0
Fièvre		J1	1,8	1,0	4,0
		J2	3,6	5,0	4,0
EI non graves non sollicités	J0-J21	J1	31,6	24,5	32,0
		J2	23,4	28,4	28,0
EI non graves non sollicités liés au vaccin	J0-J21	J1	2,6	2,8	0,0
		J2	1,8	0,0	0,0
EIG	J0-J21	J1	0,0	0,0	4,0 (n = 1) Fracture de l'humérus
		J2	0,0	0,0	0,0
Nouvelle maladie chronique	J0-J21	J1	0,0	0,0	0,0
		J2	0,09 % (n = 1) Allergies saisonnnières	0,0	0,0
Décès	J0-J21	J1	0,0	0,0	0,0
		J2	0,0	0,0	0,0
Arrêt dû à un EI		J1	0,8 % (n = 2)		
		J2	0,0	0,0	0,0

Sept sujets sur 245 n'ont pas reçu de seconde dose de vaccin ou de placebo. Deux sujets ont rapporté un EI survenu dans les 21 jours après injection et ayant conduit à l'arrêt de l'étude après la Dose 1. Dans les 21 jours suivant la vaccination, le profil de sécurité après la première et la seconde dose était similaire entre tous les groupes, avec une baisse de la fréquence des EI après la seconde dose par rapport à la première.

La réaction sollicitée au point d'injection la plus fréquemment rapportée était une douleur au point d'injection. Les réactions systémiques sollicitées les plus fréquemment rapportées étaient les suivantes : céphalées, myalgies et malaise.

Les taux et les types d'événements indésirables et de réactions indésirables non graves et non sollicités dans les 21 jours de chaque injection étaient similaires entre tous les groupes. La plupart des réactions sollicitées étaient d'une intensité de Grade 1, survenues dans les 3 jours suivant l'administration et disparues en 3 jours. Peu de réactions sollicitées de Grade 3 suivant l'administration d'une seule dose ou de deux doses de vaccin ont été rapportées. Aucune réaction indésirable n'a été rapportée dans le groupe vaccin 15 µg d'HA.

Un EIG (fracture de l'humérus) a été considéré comme non lié au vaccin par le laboratoire. Aucun EIG n'a été rapporté après la dose 2.

- Chez des sujets âgés de 6 à 35 mois :

6-23 mois (FUF15)	TOTAL N = 135 N = 131	N° Dose	Gp 1 : 7,5 µg N = 61 N = 59	Gpe2 : 15 µg N = 56 N = 54	Gp3 : Placebo N = 18 N = 18
Sujet présentant au moins un(e)	Période		Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)
EI immédiats non sollicités	30 mn	J1	0,0	1,8	0,0
		J2	0,0	0,0	0,0
EI sollicités	J0-J7	J1	59,0	56,4	61,1
		J2	57,6	51,9	55,6
EI locaux sollicités	J0-J7	J1	45,9	29,1	38,9
		J2	44,1	29,6	44,4
Douleur/Endolorissement local		J1	39,3	25,5	27,8
		J2	32,2	20,4	38,9
Érythème local		J1	21,3	7,3	5,6
		J2	20,3	9,3	11,1
EI systémiques sollicités	J0-J7	J1	42,6	49,1	44,4
		J2	28,8	42,6	38,9
Irritabilité		J1	37,7	40,0	38,9
		J2	23,7	31,5	33,3
Pleurs anormaux		J1	27,9	21,8	27,8
		J2	13,6	16,7	22,2
Perte de l'appétit		J1	13,1	21,8	16,7
		J2	8,5	16,7	16,7
Somnolence		J1	13,1	20,0	16,7
		J2	13,6	13,0	11,1
Fièvre		J1	9,8	3,6	0,0
		J2	0,0	9,3	5,6
EI non graves non sollicités	J0-J21	J1	Inconnu	Inconnu	Inconnu
		J2	27,1	38,9	22,2
EI non graves non sollicités liés au vaccin	J0-J21	J1	Inconnu	Inconnu	Inconnu
		J2	1,7	3,7	0,0
EIG	J0-J21	J1	0,0	0,0	0,0
		J2	0,0	0,0	0,0
Nouvelle maladie chronique	J0-J21	J1			
		J2	0,0	0,0	0,0
Décès	J0-J21 J1	J1			
		J2	0,0	0,0	0,0
Arrêt dû à un EI		J1			
		J2	0,0	0,0	0,0

24-35 mois (FUF15)	TOTAL N = 94 N = 94	N° Dose	Gp 1 : 7,5 µg N = 44 N = 42	Gpe2 : 15 µg N = 42 N = 41	Gp3 : Placebo N = 8 N = 8
Sujet présentant au moins un(e)	Période		Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)	Nombre de cas rapportés (%)
EI immédiats non sollicités	30 mn	J1	0,0	0,0	0,0
		J2	0,0	0,0	0,0
EI sollicités	J0-J7	J1	42,9	40,5	75,0
		J2	39,0	45,0	37,5
EI locaux sollicités	J0-J7	J1	31,8	33,3	62,5
		J2	29,3	42,5	37,5
Douleur locale		J1	28,6	29,3	37,5
		J2	24,4	41,0	25,0
Érythème local		J1	11,9	16,7	37,5
		J2	7,3	22,5	12,5
EI systémiques sollicités	J0-J7	J1	23,8	21,4	37,5
		J2	14,6	22,5	25,0
Myalgies		J1	9,5	7,3	25,0
		J2	0,0	5,1	25,0
Céphalées		J1	2,4	2,4	12,5
		J2	0,0	2,6	12,5
Malaise		J1	16,7	14,6	37,5
		J2	12,2	15,4	25,0
Fièvre		J1	2,4	2,4	12,5
		J2	7,3	2,5	0,0
EI non graves non sollicités	J0-J21	J1	Inconnu	Inconnu	Inconnu
		J2	31,0	29,3	25,0
EI non graves non sollicités liés au vaccin	J0-J21	J1	Inconnu	Inconnu	Inconnu
		J2	11,9	0,0	12,5
EIG	J0-J21	J1	2,3 % (n = 1) (Furoncle à la fesse droite)	0,0	0,0
		J2	0,0	0,0	0,0
Nouvelle maladie chronique	J0-J21	J1	0,0	0,0	0,0
		J2	0,0	0,0	0,0
Décès	J0-J21	J1	0,0	0,0	0,0
		J2	0,0	0,0	0,0
Arrêt dû à un EI		J1	0,0	0,0	0,0
		J2	0,0	0,0	0,0

Sept sujets sur 229 n'ont pas reçu une seconde dose de vaccins ou de placebo. Aucun EI n'ayant conduit à arrêter l'étude n'a été rapporté chez les sujets de 6 à 35 mois.

Le profil de sécurité après la première et la seconde dose était similaire entre tous les groupes, avec une baisse de la fréquence des EI après la seconde dose par rapport à la première.

Dans tous les groupes de l'étude, la réaction sollicitée au point d'injection la plus fréquemment rapportée était une douleur et/ou un endolorissement au point d'injection. Les réactions systémiques sollicitées les plus fréquemment rapportées étaient les suivantes : malaise et myalgies pour les sujets de 24 à 35 mois, et irritabilité et pleurs anormaux dans le groupe de la tranche d'âge 6 à 23 mois. La plupart des réactions sollicitées étaient d'une intensité de Grade 1, survenues dans les 3 jours suivant l'administration et disparues en 3 jours. Très peu de réactions sollicitées de Grade 3 ont été observées après l'administration d'une dose ou deux doses de vaccin.

Les taux et les types d'événements indésirables et de réactions indésirables non graves et non sollicités dans les 21 jours de chaque injection étaient similaires entre tous les groupes d'âges chez les sujets âgés de 6 à 35 mois. La plupart des événements étaient d'une intensité de Grade 1. Peu de réactions non sollicitées au point d'injection ont été rapportées (cf. tableau ci-dessus).

Un EIG (un furoncle à la fesse droite) a été considéré comme non lié au vaccin par le laboratoire.

Discussion sur les données de sécurité de Panenza :

Sur la base des données disponibles chez les sujets dans toutes les tranches d'âges, aucun problème de sécurité n'a été identifié. Dans tous les groupes, la réaction sollicitée au point d'injection la plus fréquemment rapportée était une douleur et/ou un endolorissement au point d'injection.

Les réactions systémiques sollicitées les plus fréquemment rapportées ont été les suivantes : malaise et myalgies.

Aucun décès ni de cas d'effet indésirable d'intérêt particulier n'a été rapporté dans aucune des études.

L'analyse des EIG dans tous les groupes d'âges n'a pas révélé de problème significatif de sécurité dû à l'utilisation du vaccin.

Seul un cas d'asthme chez un sujet de 3 ans a été considéré comme lié au vaccin. Cependant, ce patient avait des antécédents de bronchite obstructive. En outre, une semaine avant l'inclusion dans l'étude, le sujet avait terminé un traitement d'un mois par des corticostéroïdes pour la bronchite obstructive, qui avait été rapportée comme associée à la présence d'un animal de compagnie (allergie aux pellicules des animaux).

L'administration de deux doses semble être bien tolérée, avec un profil similaire à celui rapporté avec le vaccin trivalent de la grippe saisonnière. La fréquence des réactions était plus faible après la seconde dose par rapport à celle après la première dose.

PLAN DE GESTION DES RISQUES

Le plan de gestion des risques soumis par le laboratoire est conforme à la réglementation en vigueur^{1, 2, 3}.

A l'appui de sa demande d'AMM, le laboratoire a fourni les résultats de deux études cliniques pivotales (les études GPF07 et GPF08) qui ont pour objectif d'évaluer l'immunogénicité et de la sécurité d'emploi de Panenza chez des individus âgés de plus de 18 ans et de 3 à 17 ans respectivement. Les données cliniques d'une autre étude clinique conduite chez des enfants de 6 mois à 35 mois ont également été fournies. 350 sujets seulement ont été exposés à Panenza dans ces essais parmi lesquels 101 sujets âgés de 6 mois à 35 mois ont reçu une demi-dose de Panenza (7.5 µg de HA). Étant donné que le vaccin non adjuvé est également disponible aux USA et que le laboratoire Sanofi Pasteur estime que Panenza et le vaccin US sont similaires, les données américaines ont été ajoutées dans le Plan de Gestion des Risques afin de compléter la base de données de sécurité. De plus, le laboratoire a complété les données de sécurité avec celles du vaccin de la grippe saisonnière, Vaxigrip.

Les risques identifiés et potentiels importants et les informations importantes manquantes sont les suivants :

¹ « Guideline on Risk management systems for medicinal products for human use » (EMEA/CHMP/96268/2005)

² Template for EU risk management plan (EU – RMP) (EMEA/192632/2006, octobre 2006)

³ « CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan (RMP) to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccin » (EMEA/359381/2009, September 2009)

Risque important identifié	Réactions au point d'injection, céphalée, myalgie et malaise Événements indésirables importants du Vaxigrip
Risque important potentiel	Névríte, convulsions, anaphylaxie, encéphalite, Syndrome de Guillain-Barré, paralysie de Bell, affections démyélinisantes, vasculite et échec de la vaccination Événements indésirables sous surveillance pour Vaxigrip : lupus érythémateux, érythème multiforme, syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell et pemphigoïde bulleuse, réactions neurologiques, péricardite, troubles cardiaques, glomérulonéphrite, rhabdomyolyse, hépatite auto-immune, anémie hémolytique auto-immune, polymyalgie rhumatismale et variation de l'INR après vaccination anti-grippale chez les patients sous traitement par Warfarine. Contamination, erreurs médicamenteuses, surdosage, risque potentiel associé au thiomersal et aux maladies auto-immunes
Importante information manquante	Femmes enceintes ou allaitantes
	Patients immunodéprimés
	Expérience chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave
	Patients présentant une co-morbidité, sous-populations présentant des polymorphismes génétiques ou patients d'origines ethniques différentes
	Utilisation concomitante de PANENZA et d'autres vaccins, d'autres produits pharmaceutiques, aliments ou autres substances

Plan de pharmacovigilance

Il a été prévu 2 systèmes différents de déclaration des réactions indésirables liées au vaccin : par courrier et par téléphone.

Les cas d'événements indésirables d'intérêt particulier déclarés au laboratoire doivent être adressés aux Autorités de Santé dans les 15 jours calendaires, mais, afin de notifier dès que possible les réactions fatales, celles mettant en jeu le pronostic vital ainsi que des effets indésirables d'intérêt particulier, il a été prévu une communication rapide entre le laboratoire et les autorités et/ou les Services de santé publique.

Le laboratoire priorisera les activités de pharmacovigilance en se focalisant sur les événements indésirables suivants :

- les événements indésirables fatals et ceux mettant en jeu le pronostic vital;
- les événements indésirables graves inattendus ;
- les événements indésirables d'intérêt particulier : névríte, convulsions, réactions anaphylactiques, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré, affections démyélinisantes, paralysie faciale, vascularite et échec vaccinal.

Les déclarations des patients ne seront pas adressées aux autorités de santé, à l'exception des cas médicalement confirmés, mais seront pris en compte dans les rapports des données agrégées et la détection des signaux. Dans le contexte pandémique, des rapports simplifiés seront adressés mensuellement aux autorités de régulation ainsi que la liste de distribution des vaccins par lot et par pays.

Tous les signaux de sécurité potentiels identifiés dans les essais cliniques ou à partir de sources spontanées seront examinés et évalués cliniquement de façon bi-hebdomadaire ou sur une base *ad hoc*. En parallèle, les données d'incidence de base seront estimées pour pouvoir réaliser des analyses

attendu/observé. Le laboratoire va également utiliser une méthode complémentaire pour la détection quantitative de signaux dite méthode de « disproportional reporting ».

Le laboratoire va conduire une étude de cohorte prospective post-AMM, conformément aux recommandations du CHMP concernant les activités de gestion des risques des vaccins pandémiques. Le protocole de cette étude a été évalué puis validé.

Les protocoles d'autres études de sécurité post-AMM ont été fournis dans le Plan de Gestion des Risques (étude cas-témoins pour surveiller le syndrome de Guillain-Barré, étude clinique chez les femmes enceintes, étude clinique chez les transplantés).

Des informations relatives aux études épidémiologiques de sécurité devant être mises en place chez les femmes enceintes en France, en Allemagne et en Espagne ont également été fournies.

Conformément aux recommandations du CHMP concernant les activités de gestion des risques des vaccins pandémiques, l'ECDC et les fabricants de vaccins collaborent à la mise en place d'études épidémiologiques dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité des vaccins contre la grippe pandémique H1N1 qui seront utilisés en Europe.

Plan de minimisation des risques

Des activités de minimisation des risques de routine sont proposées pour réduire les différents risques importants.

5. DISCUSSION SUR L'ÉVALUATION DES RISQUES ET DES BÉNÉFICES ET RECOMMANDATIONS

Discussion sur le schéma vaccinal par groupes d'âge :

Le laboratoire a fourni les résultats de 3 études cliniques conduites avec le vaccin Panenza au niveau européen ainsi que 2 études américaines à l'appui de sa demande d'AMM. Les critères d'immunogénicité utilisés pour toutes ces études sont ceux établis et requis pour les demandes d'AMM des vaccins pandémiques selon les recommandations de l'EMA (Guideline CPMP/VEG/4717/03).

Sur la base de ces critères, il a été démontré que le vaccin PANENZA induisait une réponse sérologique avec une seule dose chez des adultes sains jusqu'à 60 ans, ainsi que chez les enfants et les adolescents de 9 ans et plus. Il n'a pas été observé d'augmentation significative de la réponse en anticorps après une seconde dose administrée dans un délai de 21 jours ou plus dans ces tranches d'âges.

Sur la base des connaissances actuelles et des résultats, il n'est pas possible de conclure formellement qu'une seconde injection ne pourrait pas induire une protection supplémentaire dans ces tranches d'âges. Par conséquent, une seconde dose pourrait être administrée, mais sa nécessité n'est pas établie. Il pourrait être nécessaire d'administrer une seconde dose ultérieurement en tant que dose de « rappel ».

Compte tenu de ces éléments, le laboratoire s'est engagé à évaluer la persistance des anticorps et avec un schéma vaccinal comportant une ou deux injections. De plus, il a été demandé au laboratoire d'étudier la possibilité d'étendre la durée de l'intervalle d'administration (délai actuellement d'au moins 21 jours) entre 2 doses.

Compte tenu des données limitées disponibles chez des sujets « naïfs » de plus de 60 ans (c'est-à-dire sans d'anticorps spécifiques du H1N1 présents avant vaccination), et en particulier chez les sujets de plus de 80 ans, il a été recommandé une approche de précaution basée sur un schéma d'immunisation comportant deux doses à administrer avec un intervalle d'au moins 21 jours.

En ce qui concerne la population pédiatrique des enfants de moins de 9 ans, les résultats sont en faveur d'un schéma vaccinal avec deux injections, ce qui est en fait identique aux recommandations

vaccinales pour la grippe saisonnière, c'est-à-dire deux demi-doses pour la tranche de 6 à 35 mois et deux doses (pleines) pour la tranche de 3 à 8 ans à administrer à un intervalle d'au moins 21 jours. Les risques et bénéfices de l'utilisation de Panenza n'ont pas été établis chez les nourrissons de moins de 6 mois.

Engagements spécifiques post-AMM du laboratoire :

Une analyse concernant les taux d'immunité préexistante vis-à-vis du virus A(H1N1)v, plus élevés qu'attendus pour une souche pandémique, est en cours au niveau européen pour l'ensemble des vaccins pandémiques. Le laboratoire devra collaborer à cette étude en ce qui concerne son vaccin Panenza.

De plus, la corrélation entre les résultats d'immunogénicité et l'efficacité clinique devra être évaluée par le laboratoire afin de s'assurer du niveau de protection clinique obtenu effectivement dans la population contre cette souche pandémique.

En conclusion,

- Panenza est un vaccin inactivé, non adjuvé, dont toutes les étapes de production sont identiques à celle du vaccin Vaxigrip autorisé contre la grippe saisonnière, et commercialisé dans l'Union Européenne depuis plusieurs dizaines d'années. Par conséquent, la plupart des éléments d'évaluation constituant la partie « qualité » du dossier d'AMM pour ce vaccin était déjà connu et validé par l'AFSSAPS.
- Dans leur ensemble, les données concernant le profil de sécurité du vaccin Panenza provenant des études cliniques fournies dans le dossier n'ont pas suscité de considération particulière quant à la tolérance attendue de ce vaccin. La très large expérience disponible sur la pharmacovigilance du vaccin similaire, Vaxigrip, utilisé contre la grippe saisonnière est un élément supplémentaire d'assurance quant à son profil de sécurité dans la population ciblée pour le vaccin Panenza.
- La population des femmes enceintes peut être une population cible particulière pour la campagne de vaccination avec ce vaccin qui ne contient pas d'adjuvant. Les données disponibles postérieures à la commercialisation du vaccin grippal saisonnier (de production similaire) viennent à l'appui d'une utilisation ciblée de ce vaccin dans cette population spécifique.

Sur la base des données fournies sur la qualité, l'efficacité et la tolérance du vaccin Panenza, l'évaluation de la balance risques/bénéfices de Panenza dans les populations ciblées, adultes et pédiatriques, est jugée positive. Tous les États membres concernés ont estimé que l'AMM de Panenza pouvait être approuvée.

Un plan de gestion des risques a été déposé conformément au Plan de Gestion des Risques recommandé par le CHMP pour les vaccins pandémiques lorsqu'ils ne sont destinés à être utilisés qu'au cours d'une pandémie réelle.

Le RCP, la notice et l'étiquetage ont été établis suivant le modèle standard approuvé au niveau européen.