



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

28 avril 2010

**ENCEPUR 1,5 µg / 0,5 ml, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin de l'encéphalite à tiques (inactivé, adsorbé).
B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec aiguille (CIP : 367 745-3)**

NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS

Virus de l'encéphalite à tiques souche K23

Code ATC (2010) : J07BA01

Date de l'AMM : 04 août 2005 (procédure nationale)

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Documents complémentaires

Avis du Haut Conseil de la santé publique du 23 octobre 2009 relatif à l'utilisation de l'Encepur® dans la prévention de l'encéphalite centre-européenne à tiques :
http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20091023_encephatique.pdf

Avis du Haut Conseil de la santé publique du 11 décembre 2009 relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin contre l'encéphalite à tiques Encepur® :
http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20091211_encephatique.pdf

Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du haut conseil de la santé publique. BEH, 22 avril 2010, n°14-15
http://www.invs.sante.fr/beh/2010/14_15/beh_14_15.pdf

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Virus de l'encéphalite à tiques, souche K23

Adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium, hydraté.

Produit sur cellules de fibroblastes embryonnaires de poulet (cellules CEF).

1.2. Indication(s)

« ENCEPUR est indiqué pour l'immunisation active (prophylactique) contre l'encéphalite à tiques chez les adultes et les enfants à partir de 12 ans.

ENCEPUR doit être administré selon les recommandations officielles définissant les besoins et le calendrier de vaccination contre l'encéphalite à tiques. »

1.3. Posologie

« Le schéma de primovaccination des adultes et enfants âgés d'au moins 12 ans consiste en 3 injections d'ENCEPUR.

La première injection doit être réalisée à une date déterminée et la deuxième injection doit être administrée 1 à 3 mois plus tard. La troisième injection doit être administrée 9 à 12 mois après la deuxième.

Si une immunisation rapide est nécessaire, les 3 injections peuvent être effectuées selon un schéma raccourci : la première dose administrée à J0, la seconde 7 jours plus tard (J7) et la troisième 21 jours après la dose initiale (J21).

La séroconversion est généralement assurée au plus tôt 14 jours après la seconde injection.

Le dépassement des intervalles entre les trois injections peut conduire à une protection inadéquate des sujets contre l'infection au cours de ces intervalles.

Rappel chez les sujets exposés

La première dose de rappel doit être administrée dans les trois ans suivant l'injection de la troisième dose.

Lorsque la primovaccination a été effectuée selon le schéma vaccinal raccourci, le 1er rappel doit être administré 12 à 18 mois après la primovaccination.

Des doses de rappel peuvent être administrées tous les 3 à 5 ans si le sujet reste exposé à des risques d'infection.

Chez les sujets immunodéficients ou âgés de plus de 60 ans

Les données cliniques ne permettent pas de définir le schéma vaccinal dans cette population.

Toutefois, la concentration en anticorps spécifiques peut être déterminée 4 semaines après la deuxième injection selon le schéma classique. Une injection supplémentaire peut être réalisée en l'absence de séroconversion. La troisième et dernière injection doit se faire selon le calendrier vaccinal établi.

La concentration en anticorps spécifiques peut être déterminée 4 semaines après la troisième dose dans le cas d'une vaccination selon le schéma raccourci. Une injection supplémentaire peut être réalisée en l'absence de séroconversion.

La nécessité de réaliser un rappel sera évaluée en fonction des résultats de dosage des anticorps spécifiques à intervalles réguliers. En général, chez les sujets de plus de 60 ans, l'intervalle entre les doses de rappel ne devrait pas dépasser 3 ans. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J : anti-infectieux généraux à usage systémique
J07 : vaccins
J07B : vaccins viraux
J07BA : vaccins contre les encéphalites
J07BA01 : encéphalite transmise par les tiques, virus entier inactivé.

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments strictement comparables

DC	Spécialité	indication	Statut
Virus de l'encéphalite à tique, souche neudoerfl inactivé	TICOVAC 0,5 ml ADULTES, suspension injectable en seringue préremplie.	TICOVAC 0,5 ml ADULTES est indiqué pour l'immunisation active (prophylactique) contre l'encéphalite à tiques des sujets âgés d'au moins 16 ans.	Agrément collectivités
Virus de l'encéphalite à tique souche neudoerfl inactive	TICOVAC 0,25 ml ENFANTS, suspension injectable en seringue préremplie.	TICOVAC 0,25 ml ENFANTS est indiqué pour l'immunisation active (prophylactique) contre l'encéphalite à tiques chez les enfants de plus de 1 an et de moins de 16 ans.	Agrément collectivités

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé trois études cliniques (V48P1, V48P2, V48P5) comparant chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans la formule actuelle d'ENCEPUR (sans polygénine ni albumine humaine) à la formule précédente retirée du marché en raison de la fréquence de réactions allergiques. Cette formule précédente a été commercialisée en Allemagne en 1991 et jamais en France.

Trois études ayant inclus des enfants de 1 à 11 ans n'ont pas été prises en compte car cette population ne correspond pas à celle de l'AMM.

Une publication décrivant une étude clinique ayant comparé l'ancienne formule d'ENCEPUR (avec polygeline) à un autre vaccin contre l'encéphalite à tiques n'a pas été prise en compte car cette formule n'est pas celle actuellement évaluée.

3.1. Efficacité

3.1.1 Etude V48P1

Méthode

Etude randomisée, en simple aveugle, en 2 groupes parallèles, comparant l'ancienne et la nouvelle formule du vaccin ENCEPUR chez des adultes volontaires sains âgés de 18 à 40 ans.

Les injections ont eu lieu à J0, J7 et J21

Critère de jugement : immunogénicité 3 semaines après la fin de la vaccination (à J42 ± 3 jours)

- Critère principal : taux d'anticorps mesuré par test de neutralisation (test interne : Chiron-Behring) ;
- Critères secondaires : taux d'anticorps mesuré par test de neutralisation (test Holzmann) et par 2 tests ELISA (test interne Chiron-Behring et Enzygnost).

Analyse statistique descriptive.

Résultats

Un total de 44 sujets a été inclus (22/groupe) dont quatre (2/groupe) ont été exclus de l'analyse pour « déviation majeure au protocole » (2 traitements par corticoïdes locaux et 2 traitements par antihypertenseurs).

Les résultats d'immunogénicité figurent dans le *tableau 1*

Tableau 1 : titres d'anticorps

Test	Vaccin (n=20/groupe)	Moyenne géométrique à J42 (IC 95%)	Ratio des moyennes géométriques J42/J0 (IC 95%)
Neutralisation (interne)	Nouvelle formule	308 (241-393)	279 (215-361)
	Ancienne formule	425 (333-543)	405 (313-525)
Neutralisation (Holzmann)	Nouvelle formule	9,33 (7,62-11)	1,87 (1,52-2,28)
	Ancienne formule	10 (8,17-12)	2 (1,63-2,45)
ELISA (Enzygnost)	Nouvelle formule	17(13-22)	6,4 (4,96-8,25)
	Ancienne formule	29 (22-38)	11 (8,62-14)
ELISA (interne)	Nouvelle formule	3,36 (2,48-4,56)	3,9 (2,77-5,48)
	Ancienne formule	5,67 (4,18-7,69)	7,54 (5,36-11)

IC : intervalle de confiance

Pour le test de neutralisation Holzmann, la limite de séroconversion était à un titre ≥ 10 . Pour les autres tests, aucune limite définissant la séroconversion n'était définie.

Le taux de séroconversion à J42 figure dans le *tableau 2*.

Tableau 2 : taux de séroconversion*

Vaccin (n=20/groupe)	taux de séroconversion (IC à 95%)
Nouvelle formule	75% (51%-91%)
Ancienne formule	80% (56%-94%)

*titre d'anticorps ≥ 10 avec le test de neutralisation Holzmann ;

IC : intervalle de confiance

3.1.2 Etude V48P2

Méthode

Etude randomisée, en double aveugle, en 2 groupes parallèles comparant l'ancienne et la nouvelle formule du vaccin ENCEPUR chez des adultes volontaires sains âgés de 18 à 40 ans.

Les injections ont eu lieu à J0, J7 et J21.

Objectif principal : démontrer la non infériorité de la nouvelle formule par rapport à l'ancienne pour le taux d'anticorps mesuré par test de neutralisation (test interne : Chiron-Behring), 3 semaines après la fin de la vaccination (à J42 \pm 3 jours) ;

Objectifs secondaires :

- Etudier la cinétique de la réponse immune jusqu'à 35 jours après la 3^{ème} vaccination, évaluée par test de neutralisation (test interne Chiron-Behring et test Holzmann) et test ELISA (Enzygnost) ;
- Etudier le taux d'anticorps mesuré par test ELISA (Enzygnost) 3 semaines après la fin de la vaccination ;
- Etudier le taux d'anticorps mesuré par test de neutralisation (Holzmann) 3 semaines après la fin de la vaccination.

Statistiques

La nouvelle formule était considérée comme non inférieure à l'ancienne si la moyenne géométrique des taux d'anticorps obtenus à J 42 avec la nouvelle formule était supérieure à 34,5% de la moyenne géométrique des taux d'anticorps obtenus à J 42 avec l'ancienne

formule. La limite inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5% du rapport des moyennes géométriques (nouvelle formule/ancienne formule) devait être supérieure à 0,354.

Résultats

Deux cent cinquante et un sujets ont été inclus : 126 ont été vaccinés avec la nouvelle formule et 125 avec l'ancienne. Deux cent vingt et un sujets ont été inclus dans l'analyse per protocole.

L'âge médian était 29 ans dans le groupe vacciné avec la nouvelle formule et 30 ans dans le groupe vaccinés avec l'ancienne formule.

Les résultats d'immunogénicité figurent dans le *tableau 3*

Tableau 3 : titres d'anticorps

Test et vaccins (n patients)*	Moyenne géométrique à J42 (IC 95%)	Ratio des moyennes géométriques J42/J0 (IC 95%)	Moyenne géométrique à J56 (IC 95%)	Ratio des moyennes géométriques J56/J0 (IC 95%)
Neutralisation (interne) (n= 221)*				
Nouvelle formule	43 (37-51)	43 (37-51)	41 (35-49)	41 (35-49)
Ancienne formule	49 (42-59)	49 (42-59)	46 (39-55)	46 (39-55)
Neutralisation (Holzmann) (n= 34)*				
Nouvelle formule	14 (10-18)	2,7 (2-3,6)	9,6 (7,4-12)	1,9 (1,5-2,5)
Ancienne formule	11 (9-14)	2,2 (1,7-2,8)	11 (8,8-14)	2,2 (1,8-2,8)
ELISA (Enzygnost) (n= 221)				
Nouvelle formule	21 (19-25)	6,3 (5,5-7,2)	21 (18-24)	6,2 (5,4-7,1)
Ancienne formule	27 (23-31)	8,2 (7,2-9,4)	25 (21-28)	7,5 (6,5-8,6)

* la répartition dans les groupes n'est pas précisée ; IC : intervalle de confiance;

Test de non infériorité :

Le rapport des moyennes géométriques nouvelle formule/ancienne formule à J42 était de 0,88 et la limite inférieure de son intervalle de confiance à 97,5% était de 0,69. Cette valeur étant supérieure à la limite de non infériorité définie à 0,354, la nouvelle formule a été considérée non inférieure à l'ancienne.

Les taux de séroconversion selon les différents tests figurent dans le *tableau 4*

Tableau 4 : taux de séroconversion

Test et vaccins (n patients)*	Séroconversions : % à J42 (IC 95%)	Séroconversions : % à J56 (IC 95%)
Neutralisation (interne) † (n= 221)*		
Nouvelle formule	100% (97-100)	100% (97-100)
Ancienne formule	100% (97-100)	100% (97-100)
Neutralisation (Holzmann) ‡ (n= 34)*		
Nouvelle formule	87% (60-98)	53% (27-79)
Ancienne formule	63% (38-84)	74% (49-91)
ELISA (Enzygnost) § (n= 221)*		
Nouvelle formule	85% (77-91)	81% (73-88)
Ancienne formule	76% (67-84)	78% (69-85)

IC : intervalle de confiance ; † : séroconversion si le titre avant vaccination est <2 et à J42 ≥2 ; ‡ : séroconversion si le titre avant vaccination est <10 et à J42 ≥10 ; § : séroconversion si le titre avant vaccination est <13 U/ml et à J42 ≥13 U/ml.

3.1.3 Etude V48P5

Méthode

Etude randomisée en 2 groupes parallèles (3/1), en double aveugle, comparant la nouvelle formule du vaccin ENCEPUR à l'ancienne chez des adultes volontaires sains âgés de 18 ans et plus et des adolescents âgés de 12 à 17 ans.

Objectif principal : démontrer la non infériorité de la nouvelle formule par rapport à l'ancienne pour la proportion de sujets présentant un malaise modéré ou sévère.

Les injections ont eu lieu à J0, J7 et J21.

Objectifs secondaires :

- Comparer la tolérance des deux formules
- Comparer l'immunogénicité de la nouvelle formule par rapport à l'ancienne, 14 jours après la 2^{ème} injection (J21) et 21 jours après la 3^{ème} injection (J42) ; cette étude d'immunogénicité a été effectuée uniquement dans le sous-groupe d'adolescents âgés de 12 à 17 ans.
- Comparer les taux de séroconversion de la nouvelle formule par rapport à l'ancienne, 14 jours après la 2^{ème} injection et 21 jours après la 3^{ème} injection

Statistiques

La non infériorité était démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5% de la proportion de malaises modérés ou sévères consécutifs à l'injection de la nouvelle formule était inférieure à celle des malaises modérés ou sévères observés après injection de l'ancienne formule +5%.

Résultats

Au total, 2830 sujets ont été inclus : 2118 dans le groupe vacciné avec la nouvelle formule (groupe 1) et 712 avec l'ancienne formule (groupe 2), qui ont tous reçu la 1^{ère} injection ; 2099 sujets dans le groupe 1 et 708 dans le groupe 2 ont reçu la 2^{ème} injection ; 2088 sujets dans le groupe 1 et 702 dans le groupe 2 ont reçu la 3^{ème} injection.

L'âge moyen des sujets était 30,9 ans dans le groupe 1 et 31,5 ans dans le groupe 2.

Parmi ces 2830 sujets, 455 adolescents ont été inclus : 357 dans le groupe 1 et 98 dans le groupe 2.

L'immunogénicité a été étudiée chez les 114 adolescents qui ont reçu les 3 injections.

Les résultats d'immunogénicité, mesurée par test de neutralisation (test non précisé) chez les adolescents (analyse per protocole) figurent dans le *tableau 5*

Tableau 5 : titres d'anticorps chez les adolescents (analyse PP) :

	Moyenne géométrique des titres d'anticorps (IC à 95%)	
	J21	J42
Nouvelle formule (n= 90)	35 (29-42)	68 (58-79)
Ancienne formule (n=24)	39 (28-55)	50 (37-67)

IC : intervalle de confiance ;

La séroconversion était obtenue si les anticorps étaient indétectables à J0 et détectables à J42 ; dans ces conditions, 100% des sujets inclus dans la population per protocole ont eu une séroconversion.

3.2. Tolérance

3.2.1 Etude V48P1

Les réactions post injection locales et systémiques ont été recueillies pendant 6 jours après chaque injection. Les autres événements indésirables ont été recueillis pendant toute la durée de l'étude.

Les réactions locales post injection modérées à sévères les plus fréquentes ont été des douleurs au site d'injection (50% des patients avec la nouvelle formule, 32% avec l'ancienne) Les réactions systémiques modérés à sévères les plus fréquentes ont été des maux de tête (27% des patients avec la nouvelle formule, 18% avec l'ancienne).

Il n'y a pas eu d'événement indésirable grave.

3.2.2 Etude V48P2

Les réactions post injection locales et systémiques ont été recueillies pendant 6 jours après chaque injection. Les autres événements indésirables ont été recueillis pendant toute la durée de l'étude.

La fréquence des réactions post injection locales ou systémiques a été comparable dans les 2 groupes. La fréquence de ces réactions a diminué au cours des injections successives : 75% avec la nouvelle formule et 73% avec l'ancienne après la première injection, 61% avec la nouvelle formule et 58% avec l'ancienne après la seconde injection, 55% avec la nouvelle formule et 51% avec l'ancienne après la troisième injection.

Pour l'ensemble des 3 vaccinations, les réactions locales post injection modérées à sévères les plus fréquentes ont été des douleurs au site d'injection (23% des patients vaccinés avec la nouvelle formule, 25% avec l'ancienne)

Les réactions systémiques modérés à sévères les plus fréquentes ont été des maux de tête (18% des patients vaccinés avec la nouvelle formule, 24% avec l'ancienne) et des « malaises » (14% des patients vaccinés avec la nouvelle formule, 20% avec l'ancienne).

Il y a eu 2 événements indésirables graves considérés comme non liés à la vaccination.

3.2.3 Etude V48P5

Objectif principal de l'étude : proportion de sujets ayant eu au moins 1 épisode de malaise modéré ou sévère dans les 6 jours suivant une injection. Les résultats figurent dans le *tableau 3*.

Tableau 3 : Nombre de sujets ayant eu un malaise modéré ou sévère après injection

	n patients ayant eu au moins 1 malaise / effectif du groupe	% de patients (IC à 95%)
Nouvelle formule	117 / 2133	6% (5-7%)
Ancienne formule	58 / 711	8% (6-10%)

La limite de l'intervalle de confiance à 97,5% de la proportion de sujets présentant un malaise modéré ou sévère après injection de la nouvelle formule étant de 7%, c'est-à-dire au dessous de la limite d'acceptabilité de 13%, la nouvelle formule est non inférieure à l'ancienne pour ce critère.

La fréquence des réactions post injection locales ou systémiques a été comparable dans les 2 groupes. La fréquence de ces réactions a diminué au cours des injections successives : 60% avec la nouvelle formule et 61% avec l'ancienne après la première injection, 50% avec la nouvelle formule et 45% avec l'ancienne après la seconde injection, 39% avec la nouvelle formule et 38% avec l'ancienne après la troisième injection.

Les réactions locales post injection les plus fréquentes ont été des douleurs légères à sévères au site d'injection après la 1^{ère} injection (45% dans chaque groupe). Les réactions systémiques légères à sévères les plus fréquentes ont été des myalgies et des maux de tête après la 1^{ère} injection : respectivement 18% et 16 % des patients vaccinés avec la nouvelle formule, 18% et 23% des patients vaccinés avec l'ancienne.

Dans les 6 jours suivant chaque vaccination, le pourcentage des patients vaccinés avec la nouvelle et avec l'ancienne formule qui ont eu de la fièvre, en majorité entre 38 et 39°C, a été inférieur ou égal à 1%. Il y a eu 5 événements indésirables graves considérés comme non liés à la vaccination.

3.3. Conclusion

Le taux de séroconversion obtenu avec ENCEPUR nouvelle formule à J42 après 3 injections effectuées à J0, J7 et J21 a été compris entre 75 et 100% selon les études et le test utilisé pour mesurer l'immunogénicité. Une étude a évalué le taux de séroconversion à J56 ; il était compris entre 53 et 100% selon le test utilisé.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des réactions survenant dans les 6 jours post injection :

- réactions locales : douleurs légères à sévères au site d'injection (23 à 50% des patients);
- réactions systémiques modérées à sévères : maux de tête (16 à 27% des patients), malaise (14%), myalgies (18%)
- dans une étude, 1% des patients ont eu de la fièvre, en majorité entre 38 et 39°C dans les 6 jours suivant la vaccination.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les infections à virus de l'encéphalite à tiques sont le plus souvent pauci-symptomatiques. L'infection peut provoquer un syndrome pseudo-grippal. Dans les formes graves, une encéphalite peut entraîner une paralysie, des séquelles permanentes ou le décès.

La spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important

Intérêt de santé publique :

La gravité de la méningo-encéphalite à tiques (virus TBE) tient essentiellement aux séquelles neurologiques qu'elle peut engendrer. Les cas annuels avec complication neurologique sont rares, limités à certaines zones françaises et il n'a pas été identifié d'augmentation récente du nombre de cas de TBE. Aussi, le fardeau de santé publique est au mieux faible.

Au regard des alternatives possibles et de l'absence d'indication de recommandation officielle de vaccination des personnes résidant en France, il n'existe pas de besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles qui ne permettent pas d'estimer le nombre de patients à vacciner pour éviter un cas, l'impact attendu sur la réduction de la morbi-mortalité liée à la méningo-encéphalite à tiques n'est pas quantifiable.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ENCEPUR.

Cette spécialité est un médicament de première intention

Il existe une alternative thérapeutique (TICOVAC)

Le service médical rendu par cette spécialité est important

4.2. Amélioration du service médical rendu

ENCEPUR 1,5 µg/0,5 ml n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V), par rapport à TICOVAC.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique¹, compte tenu des données épidémiologiques :

- la vaccination avec un vaccin contre l'encéphalite à tiques est recommandée pour les voyageurs séjournant en zone rurale ou forestière d'endémie en Europe centrale, orientale et septentrionale, du printemps à l'automne.

- La prévention repose également sur les mesures de protection individuelle lors de randonnées ou de camping dans des zones d'endémie :

- vêtements couvrants, serrés au cou, poignets et chevilles,
- chaussures fermées,
- répulsifs cutanés ou imprégnant les vêtements,
- inspection minutieuse de tout le corps pour éliminer les tiques dans les plus brefs délais.

¹ Avis du Haut Conseil de la santé publique du 23 octobre 2009 relatif à l'utilisation de l'Encepur® dans la prévention de l'encéphalite centre-européenne à tiques : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20091023_encephatiquence.pdf

- La vaccination systématique des voyageurs contre l'encéphalite à tiques en dehors de ces situations et celle des personnes résidant en France n'est pas recommandée².

4.4. Population cible

La population des sujets éligibles à la vaccination contre l'encéphalite à tiques est représentée par les voyageurs qui séjournent en zone rurale ou forestière d'endémie, en Europe centrale, orientale et septentrionale, du printemps à l'automne.

Cette population ne peut être estimée dans la mesure où les données épidémiologiques de ces voyageurs ne sont pas disponibles.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

La Commission de la Transparence regrette l'absence d'étude prospective comparant l'efficacité et la sécurité de la spécialité ENCEPUR 1,5 µg / 0,5 ml à celles de TICOVAC adultes.

4.5.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

² Avis du Haut Conseil de la santé publique du 11 décembre 2009 relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin contre l'encéphalite à tiques Encepur® : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20091211_encephatiquence.pdf