



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 mai 2010

AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin inactivé de l'hépatite A absorbé

Boîte de 1 seringue préremplie en verre avec aiguille de 0,5 ml (CIP : 356 772-4)

AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin inactivé de l'hépatite A absorbé

Boîte de 1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml sans aiguille (CIP : 356 777-6)

Laboratoire SANOFI PASTEUR MSD

Virus de l'hépatite A (souche GBM*) inactivé **80 U***

*Cultivée sur cellules diploïdes humaines MRC-5

**Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium (quantité correspondant à 0,15 mg d'aluminium)

***Unités antigéniques mesurées selon la méthode interne au fabricant.

Code ATC : J07BC02

Date de l'AMM initiale : 04/07/2001 - rectificatif 04/12/2003

Motif de la demande: Inscription Sécurité sociale et Collectivités dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique

Document complémentaire : Calendrier vaccinal 2010¹

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

¹ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique, BEH 14/15 du 22 avril 2010.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Virus de l'hépatite A inactivé adsorbé.

1.2. Indication

« AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A chez l'enfant âgé de 12 mois à 15 ans inclus, qui présente un risque particulier de contamination ou de transmission de l'infection, ou qui, en cas d'infection, ferait une maladie menaçant le pronostic vital.

La transmission du virus de l'hépatite A intervient généralement par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés.

Les personnes au contact des sujets contaminés s'infectent habituellement par voie oro-fécale.

La possibilité d'une transmission par voie sanguine ou sexuelle (rapports oro-anaux) a également été démontrée. »

1.3. Posologie (cf. RCP)

« La primovaccination est assurée par une seule dose de vaccin. La dose recommandée est de 0,5 ml pour chaque injection. Afin d'assurer une protection à long terme, il est recommandé d'administrer une dose de rappel 6 à 18 mois après la première injection.

La persistance des anticorps anti-VHA après vaccination n'est actuellement pas connue. Les données disponibles suggèrent la persistance des anticorps anti-VHA à un niveau protecteur jusqu'à 10 ans après primo-immunisation ».

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J	Antiinfectieux généraux à usage systémique
J07	Vaccins
J07B	Vaccins viraux
J07BC	Vaccin contre l'hépatite
J07BC02	Vaccin contre l'hépatite A entier inactivé

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 ml, suspension injectable en unidose. Vaccin inactivé de l'hépatite A adsorbé : agréé aux collectivités, non remboursable aux assurés sociaux.

VAQTA 25 U/0,5 ml, vaccin purifié inactivé contre l'hépatite A : agréé à l'usage des collectivités, non remboursable aux assurés sociaux.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique (vaccin bivalent)

TWINRIX ENFANT, suspension injectable. Vaccin de l'hépatite A (inactivé) et de l'hépatite B (ADNr) (HAB) (adsorbé) : agréé aux collectivités, non remboursable aux assurés sociaux.

3 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier fourni par le laboratoire comprend notamment les résultats de trois études publiées ayant évalué l'immunogénicité d'AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE chez l'enfant sain :

- deux études de phase III non comparatives : étude Dagan *et al.*, 1999 - étude Lopez *et al.*, 2001
- une étude de phase III ayant évalué l'immunogénicité, la tolérance et l'interchangeabilité d'AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE et HAVRIX 720 : étude Abarca *et al.*, 2008

La demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables et la demande d'agrément aux collectivités du Laboratoire SANOFI PASTEUR MSD concerne les populations suivantes selon les libellés des recommandations du calendrier vaccinal 2010 :

- jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée,
- patients atteints de mucoviscidose et/ou de maladie hépatobiliaire chronique susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C),
- enfants à partir de l'âge de 1 an nés de familles dont l'un des membres est originaire d'un pays de haute endémicité et qui seront susceptibles d'y séjourner,
- vaccination autour d'un cas d'hépatite A dans l'entourage familial et dans les communautés vivant dans des conditions d'hygiène précaire.

3.1. Données d'immunogénicité en population générale (extrait du RCP)

« Ce vaccin confère une immunité vis-à-vis du virus de l'hépatite A en induisant des titres d'anticorps plus durables et plus élevés que ceux obtenus après une immunisation passive par des immunoglobulines. Ce vaccin confère des titres d'anticorps protecteurs vis-à-vis du virus de l'hépatite A (≥ 20 mUI/ml) dans les deux semaines suivant l'injection chez plus de 95 % des sujets et chez 100% des sujets avant administration de la dose de rappel. L'immunité persiste 6 à 18 mois et est renforcée par une dose de rappel. La persistance à long terme des anticorps du virus de l'hépatite A après une dose de rappel est en cours d'étude. Toutefois, les titres d'anticorps obtenus après le premier rappel sont compatibles avec une protection à long terme (au moins 10 ans) ».

3.2. Etudes d'immunogénicité versées par le laboratoire

Le dossier fourni par le laboratoire comprend notamment les résultats de trois études publiées ayant évalué l'immunogénicité d'AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE chez l'enfant sain :

- deux études de phase III non comparatives : étude Dagan *et al.*, 1999² - étude Lopez *et al.*, 2001³
- une étude de phase III ayant évalué l'immunogénicité, la tolérance et l'interchangeabilité d'AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE et HAVRIX 720 : étude Abarca *et al.*, 2008⁴

2 Dagan R, et al. Safety and immunogenicity of a new formulation of an inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1999 ; 17 : 1919-1925

3 Lopez E, et al. Safety and immunogenicity of a pediatric formulation of inactivated hepatitis A vaccine in Argentinean children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:48-52

4 Abarca K, et al. Immunogenicity, safety and interchangeability of two inactivated hepatitis A vaccines in Chilean children. *J Infect Dis* 2008 ; 12 : 270-277

Etude Dagan *et al.*, 1999²

Objectif principal : évaluer l'immunogénicité du vaccin AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE chez des enfants sains.

Méthodologie : étude ouverte menée en Israël chez 189 enfants âgés de 18 mois à 15 ans, vaccinés avec AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE selon un schéma 0-6 mois. Les MGT (moyennes géométriques des titres) et le titre en anticorps anti-VHA ont été mesurés aux semaines 2, 24, 28 et 76 après la primovaccination. Les sujets présentant un titre en anticorps anti-VHA ≥ 20 mUI/ml étaient considérés comme séropositifs pour le VHA.

Résultats : le taux de séroconversion a été de 95,4 % deux semaines après la première dose, et de 100 % dans tous les groupes d'âge juste avant la dose de rappel. Soixante-seize semaines (19 mois) après la primovaccination, un titre séroprotecteur d'anticorps anti-VHA a persisté chez tous les enfants et la MGT était de 797 mUI/ml (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 702 à 905 mUI/ml).

Suivi à 3 ans (Dagan R. *et al.*, 2005)⁵

Un titre séroprotecteur d'anticorps anti-VHA a persisté chez tous les enfants suivis 1 an, 2 ans et 3 ans après l'administration de la première dose d'AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE (177 enfants suivis à 1 an ; 149 enfants suivis à 2 ans ; 135 enfants suivis à 3 ans).

Etude Lopez *et al.*, 2001³

Objectif principal : évaluer la tolérance et l'immunogénicité d'AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE chez des enfants sains.

Méthodologie : étude ouverte menée en Argentine chez 537 enfants âgés de 1 à 15 ans vaccinés avec AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE selon un schéma 0-6 mois. L'immunogénicité du vaccin a été évaluée dans le sous-groupe des 120 premiers enfants âgés de 1 à 4 ans inclus dans l'étude. Les MGT et le titre en anticorps anti-VHA ont été mesurés aux semaines 0, 2, 24 et 27. Les sujets présentant un titre en anticorps anti-VHA ≥ 20 mUI/ml étaient considérés comme séropositifs pour le VHA.

Résultats : chez les 111 enfants de 1 à 4 ans initialement séronégatifs pour le VHA, le taux de séroconversion a été supérieur à 99 % deux semaines après la première injection du vaccin, la MGT était de 98,5 mUI/mL. La dose de rappel à 6 mois a induit une multiplication des titres en anticorps anti-VHA par 35.

Etude Abarca *et al.*, 2008⁴

Objectif principal : évaluer l'immunogénicité, la tolérance et l'interchangeabilité des vaccins AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE et HAVRIX 720 U chez l'enfant.

Méthodologie : étude randomisée menée chez 332 enfants âgés de 1 à 15 ans qui ont reçu soit :

- 2 doses d'AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE,
- 2 doses d'HAVRIX 720 U,
- 1 dose d'HAVRIX 720 U suivie d'une dose d'AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE,

Les 2 doses étaient administrées à 6 mois d'intervalle.

Le taux de séroconversion (pourcentage d'enfants ayant un titre en anticorps anti-VHA supérieur ≥ 20 mUI/ml) a été évalué 14 jours après la première dose du vaccin puis avant et 1 mois après la seconde dose.

⁵ Dagan R, *et al* Immunogenicity of an inactivated hepatitis A pediatric vaccine : three-year post-booster follow up. Vaccine 2005 ; 23 : 5144-48

Résultats :

- 14 jours après la primovaccination, les taux de séroconversion étaient de 99,4% pour AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE et 100 % pour HAVRIX 720 (IC 95 % de la différence entre les taux de séroconversion des deux vaccins : - 4,3 ; 2,1). Les MGT était de 311mUI/ml (IC 95 % : 274 à 353) pour AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE et de 138 mUI/ml (IC 95 % : 120 à 159) pour HAVRIX 720.
- Un mois après la seconde dose, le taux de séroconversion était de 100 % dans les trois groupes.

Les MGT étaient :

- pour le groupe AVAXIM 80 /AVAXIM 80 : de 8 537 mUI/ml (IC 95 % : 7 768 à 9 382),
- pour le groupe HAVRIX 720/HAVRIX 720 : de 4 008 mUI/ml (IC 95 % : 3 261 à 4 926)
- pour le groupe HAVRIX 720/AVAXIM 80 : de 7 144 mUI/ml (IC 95 % : 5 907 à 8 640).
-

3.3. Tolérance (extrait du RCP)

« Au cours du développement clinique plus de 3 000 enfants âgés de 12 mois à 15 ans ont été vaccinés avec ce vaccin (environ 5 900 doses administrées).

Tous les effets indésirables ont été modérés et limités aux premiers jours suivant la vaccination avec régression spontanée. Des réactions ont été plus rarement rapportées après administration de la dose de rappel qu'après la première dose.

Cependant, comme pour toute spécialité pharmaceutique, il se peut que des événements indésirables plus rares soient rapportés lors d'une utilisation plus étendue du vaccin.

Les réactions les plus fréquentes avec une incidence de 1 à 10 % sont des réactions locales au point d'injection, telles que douleur, rougeur, œdème ou induration et des réactions générales telles que céphalées, troubles gastro-intestinaux (douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissements), myalgies ou arthralgies, troubles transitoires du comportement (diminution de l'appétit, insomnies, irritabilité), fièvre, asthénie.

Les réactions les moins fréquentes avec une incidence inférieure à 1 % sont des manifestations cutanées (rash, urticaire). »

3.4. Conclusion

AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE confère des titres d'anticorps protecteurs vis-à-vis du virus de l'hépatite A (≥ 20 mUI/ml) dans les deux semaines suivant l'injection chez plus de 95 % des sujets et chez 100 % des sujets avant administration de la dose de rappel.

Le schéma vaccinal habituel comprend une dose suivie d'un rappel à administrer de préférence de 6 à 18 mois après la 1^{ère} injection.

« La persistance des anticorps anti-VHA après vaccination n'est actuellement pas connue. Les données disponibles suggèrent la persistance des anticorps anti-VHA à un niveau protecteur jusqu'à 10 ans après primo-immunisation » .

Aucune donnée clinique n'a été versée dans des populations particulières.

L'efficacité protectrice d'AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE n'a pas été étudiée.
Ce vaccin est bien toléré.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Service médical rendu

L'hépatite A est une maladie habituellement bénigne, mais peut cependant être à l'origine de formes graves (parfois mortelles surtout chez les patients affectés par une pathologie hépatique chronique).

En dehors de la vaccination, la prévention repose sur l'amélioration des conditions d'hygiène collective et individuelle.

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

Le rapport efficacité immunogénicité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Il n'existe pas d'alternative vaccinale remboursable aux assurés sociaux.

Intérêt de santé publique

Bien que ce soit une affection généralement bénigne notamment chez l'enfant, l'hépatite A peut évoluer dans de rares cas vers des formes sévères (hépatites fulminantes), notamment chez des patients avec une hépatopathie chronique sous-jacente. En France, 1204 cas ont été notifiés par le biais de la déclaration obligatoire en 2008 dont 45 % ont nécessité une hospitalisation⁶. Selon la base de données des causes médicales de décès, le nombre de décès dus à l'hépatite A en France était de 3 en 2006 et de 2 en 2007⁷. Le fardeau représenté par l'hépatite A est donc faible.

Compte tenu de l'augmentation régulière de la réceptivité de la population française au virus de l'hépatite A et du risque possible de décompensation liée à l'hépatite A chez les patients atteints d'hépatites chroniques, la prévention de l'hépatite A est un besoin de santé publique établi (Recommandations du Haut conseil de la santé publique, Loi de santé publique 2004).

L'efficacité du vaccin AVAXIM n'a été établie que sur la base d'études d'immunogénicité réalisées chez les sujets sains.

En absence de données permettant d'estimer la part des décompensations induites par l'hépatite A chez les patients atteints d'hépatopathies chroniques, l'impact de la vaccination par AVAXIM en termes de complications ou de décès évités dans ces populations est difficilement quantifiable.

D'après les déclarations obligatoires, les principales expositions à risque sont la notion de séjour hors métropole (rapporté dans 40 % des cas) et l'existence de personnes atteintes d'hépatites A dans l'entourage du malade (rapporté dans 50% des cas). L'impact indirect du vaccin AVAXIM sur la propagation d'une épidémie ne peut être que faible compte tenu du nombre de cas groupés observés en France (environ 400 cas en 2008). Toutefois cet impact n'est pas clairement établi en l'absence d'étude clinique disponible, et en particulier en situation d'épidémies limitées comme observées en France. Par ailleurs, aucune étude comparative versus la mise en œuvre de mesures préventives hygiéno-diététiques n'est disponible.

La transposabilité à la pratique clinique des résultats des études n'est donc pas assurée et sera dépendante de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations ciblées par les recommandations.

L'impact potentiel du vaccin AVAXIM sur le système de santé ne peut être estimé.

⁶ Données de l'InVS accessible sur le site : http://www.invs.sante.fr/surveillance/hepatite_a/donnees_2008.htm , consulté le 04/03/2010

⁷ Statistiques des causes médicales de décès, CépiDc, Inserm. CépiDc: <http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/>

La spécialité AVAXIM devrait être en mesure de contribuer à répondre au besoin de santé publique établi.
Toutefois, en l'état actuel de connaissances, l'intérêt de santé publique attendu pour AVAXIM dans les populations recommandées par le Haut Conseil de Santé Publique est difficilement quantifiable.

Le service médical rendu par AVAXIM est important chez les patients atteints de mucoviscidose et les patients atteints d'hépatopathies chroniques actives.

4.1. Amélioration du service médical

La Commission souligne que l'hépatite A est habituellement bénigne mais peut être à l'origine de formes graves exceptionnellement mortelles chez les patients affectés par une pathologie hépatique chronique évolutive. Cependant elle regrette l'absence de données cliniques récentes et d'étude comparative par rapport à la mise en œuvre de mesures préventives d'hygiène.

AVAXIM 80 U Pédiatrique apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'immunogénicité et de tolérance dans la prise en charge préventive d'une population limitée aux patients atteints de mucoviscidose et aux patients atteints, d'hépatopathies chroniques actives.

4.2. Place dans la stratégie thérapeutique

La Commission de la Transparence rappelle que Le Haut Conseil de la Santé Publique considère qu'une vaccination généralisée contre l'hépatite A serait disproportionnée en France compte tenu de la faible incidence de la maladie.

4.2.1. Recommandations mentionnées dans le calendrier vaccinal 2010 (enfants) :

Selon le calendrier vaccinal 2010⁸, la vaccination préventive contre l'hépatite A est recommandée chez l'enfant dans les populations suivantes :

- jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée,
- patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire chronique susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C),
- enfants à partir de l'âge de 1 an nés de familles dont l'un des membres est originaire d'un pays de haute endémicité et qui seront susceptibles d'y séjourner,
- recommandations sur la vaccination autour d'un cas d'hépatite A :
 - en milieu familial,
 - dans les communautés vivant dans des conditions d'hygiène précaire.

⁸ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique, BEH 14/15 du 22 avril 2010

4.2.2. Place du vaccin AVAXIM dans la stratégie de prévention contre l'hépatite A dans le cadre d'un remboursement aux assurés sociaux chez l'enfant

La Commission de la Transparence estime que le remboursement aux assurés sociaux du vaccin AVAXIM 80U PEDIATRIQUE est justifié chez les patients atteints de mucoviscidose et les patients atteints d'hépatopathies chroniques actives notamment dues au virus de l'hépatite B et C pour lesquels l'hépatite A peut être à l'origine de formes graves exceptionnellement mortelles.

Par ailleurs, elle rappelle que :

- le recours à la vaccination en situation épidémique dans les collectivités scolaires ou des établissements en charge des handicapés psycho-moteurs est une décision qui revient aux autorités régionales ou nationales suite à une enquête mettant en évidence des conditions sanitaires précaires et difficiles à consolider de manière durable dans certaines communautés.

- les enfants nés en France non immunisés de parents immigrés de pays de haute endémicité retournant temporairement dans leur pays d'origine sont susceptibles de contracter l'hépatite A, de l'importer et de la diffuser. La vaccination est recommandée par le HCSP dans cette population de même que pour tout voyageur devant séjourner dans un pays où l'hygiène est précaire et où l'hépatite A est endémique⁹. Cependant la vaccination de ces personnes voyageant pour leur convenance personnelle ne fait pas l'objet d'une prise en charge par la solidarité nationale.

4.3. Population cible

La population cible enfant (de 1 à 15 ans) du vaccin AVAXIM 80U PEDIATRIQUE est représentée par les patients atteints de mucoviscidose et/ou atteints d'hépatopathie chronique active (notamment dues au virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C).

Elle doit prendre en compte :

- la population cible incidente ;
- la population cible de la vaccination « de rattrapage ».

4.3.1. Population cible incidente (nouveaux sujets à vacciner)

Patients atteints de mucoviscidose et patients atteints d'hépatopathie chronique active (notamment dues au virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C)

- Mucoviscidose

La fréquence de la mucoviscidose est de l'ordre de 1/4 000 naissances¹⁰ soit environ 200 nouveaux cas par an.

- Maladies chroniques actives du foie

En 2008, d'après les données du régime général, il y a eu 193 enfants de 0 à 14 ans nouvellement pris en charge au titre de l'ALD n°6 « maladies chroniques actives du foie et cirrhoses »¹¹. Sachant que le régime général représente près de 80 % des assurés sociaux, le nombre d'enfants de 0 à 14 ans nouvellement pris en charge au titre d'une ALD n°6 chaque année est estimé à environ 240.

9 Recommandations sanitaires pour les voyageurs: http://www.invs.sante.fr/beh/2009/23_24/index.htm

10 HAS. Guide affection longue durée. Mucoviscidose protocole national de diagnostic et soin pour une maladie rare. 2006

11 CNAMTS, Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/incidence/ald-30-en-2008.php> (tableau IV)

4.3.2. Population cible de la vaccination de rattrapage

Patients atteints de mucoviscidose et patients atteints d'hépatopathie chronique active (notamment dues au virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C)

- Mucoviscidose

En France, le nombre de patients atteints de mucoviscidose est estimé à 6 000¹². D'après les données du registre français de la mucoviscidose, en 2006, un patient sur deux avait moins de 15 ans ce qui correspond à environ 3 000 patients¹³.

- Maladies chroniques actives du foie

En 2008, d'après les données du régime général, 1 184 enfants de 0 à 14 ans bénéficiaient d'une prise en charge au titre de l'ALD n° « maladies chroniques actives du foie et cirrhoses »¹⁴. Sachant que le régime général représente près de 80 % des assurés sociaux, environ 1 500 enfants entre 0 et 14 ans bénéficieraient d'une ALD n° en France.

Le nombre d'enfants de 1 à 15 ans susceptibles d'être concernés par un rattrapage de vaccination contre l'hépatite A est estimé à environ 4 500.

4.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage de collectivités et divers services publics. dans les indications et posologie de l'AMM dans les populations suivantes : patients atteints de mucoviscidose (la prévention des hépatites est essentielle chez ces patients à risque de complications hépatiques), patients atteints d'hépatopathies chroniques actives notamment dues au virus de l'hépatite B et C.

4.4.1. Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

4.4.2. Taux de remboursement : 65%

¹² Association Vaincre La Mucoviscidose. http://vaincrelamuco.org/ewb_pages/e/etre-muco.php.

¹³ Vaincre La Mucoviscidose, Institut national d'études démographiques. Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données 2006. INED, 2009.

¹⁴ CNAMTS, Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/ald-30-en-2008.php> (tableau II)