

AVIS DE LA COMMISSION

21 juillet 2004

RABIPUR, poudre et solvant pour solution injectable
Vaccin rabique pour usage humain préparé sur cultures cellulaires
Flacon de lyophilisat, solvant en ampoule avec seringue jetable B/1

Laboratoires SOCOPHARM

Virus de la rage (inactivé, souche Flury LEP) produit sur des cellules purifiées d'embryon de poulet

Date de l'AMM: 11 février 2004, rectificatif du 1^{er} juillet 2004

Motif de la demande : Inscription Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Virus de la rage* (inactivé, souche Flury LEP) 2,5 UI après reconstitution.

*produit sur cellule purifiées d'embryon de poulet (PCEC)

1.2. Originalité

Il s'agit d'un vaccin rabique cultivé sur cellule purifiées d'embryon de poulet (PCEC).
Il est commercialisé à l'étranger depuis 1984.

1.3. Indications

- Vaccination de pré-exposition (avant risque possible d'exposition à la rage)
- Traitement de post-exposition (après exposition connue ou possible à la rage)

Les recommandations nationales et/ou de l'OMS concernant la prévention de la rage doivent être prises en compte.

1.4. Posologie

La dose unique recommandée, administrée par voie intramusculaire, est de 1 ml pour tous les groupes d'âges.

VACCINATION DE PRE-EXPOSITION

-Primovaccination :

3 doses (de 1 ml chacune) administrées aux jours 0, 7 et 21 ou 28.

-Doses de rappel :

RABIPUR peut être utilisé comme vaccin de rappel après une immunisation préalable avec un vaccin rabique cultivé sur cellules diploïdes humaines selon les recommandations générales (se référer au RCP)

TRAITEMENT DE POST-EXPOSITION

L'immunisation de post-exposition doit commencer dès que possible après l'exposition et doit être accompagnée de mesures locales au site d'inoculation afin de réduire le risque d'infection. Il convient d'obtenir les recommandations officielles concernant les mesures concomitantes appropriées à prendre pour éviter l'infection (se référer au RCP)

-Sujets complètement immunisés antérieurement :

Pour les expositions de la catégorie II et III de l'OMS et dans les cas de la catégorie I lorsqu'il existe un doute quant à la classification correcte de l'exposition, deux doses (chacune de 1 ml) doivent être administrées, aux jours 0 et 3. Le schéma A (cf. RCP) peut être appliqué au cas par cas, si la dernière dose vaccinale a été administrée il y a plus de deux ans.

-Sujets non immunisés (ou en cas de doute) :

1 dose (1mL) aux jours 0, 3, 7, 14 et 28 (schéma en 5 doses) ou 1 dose dans chaque deltoï de au jour 0 puis aux jours 7 et 21 (schéma 21-1).

Dans tous les cas, le schéma de vaccination doit être scrupuleusement suivi, même si une période prolongée s'est écoulée depuis l'exposition.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2004)

J :	Anti-infectieux généraux à usage systémique
J07 :	Vaccins
J07B :	Vaccins viraux
J07BG :	Vaccins rabiques
J07BG01 :	Vaccins rabiques entiers inactivés

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique et même visée thérapeutique

Médicament de comparaison :

Vaccin Rabique Pasteur cultivé sur cellules Vero (type PVRV : Purified Vero cell Rabies Vaccine)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Immunogénicité

3.1.1 Vaccination pré-exposition

Primo-vaccination

Deux études ont évalué l'immunogénicité de RABIPUR après primo-vaccination par rapport à celle du vaccin rabique cultivé sur cellules diploï des humaine (type HDCV : Human Diploï d Cell Vaccine) qui n'est plus commercialisé en France. Des données bibliographiques ont été jointes au dossier déposé par la firme.

Etude 1(1986)

Etude simple aveugle, randomisée, contrôlée, comparant RABIPUR (PCECV) au vaccin HDCV administrés par voie IM ou ID selon le schéma de pré-exposition recommandé par l'OMS : J0, J7, J28.

163 sujets adultes non immunisés préalablement ont été inclus. 80 sujets ont été vaccinés par voie IM (seule voie d'administration autorisée en France) : 37 avec RABIPUR, 43 avec le vaccin HDCV.

Critère principal de jugement : titre en anticorps supérieur ou égal à 0,5 UI/mL à J28.

Résultats :

Nombre de sujets vaccinés ayant un titre en Ac \geq 0,5 UI/mL.

Jour	RABIPUR				Vaccin HDCV			
	J0	J28 (après 3 injections)	J48	J90	J0	J28	J48	J90
n	36	36	36	34	43	43	42	41
Titre d'Ac \geq 0,5 UI/mL :								
n	0	36	36	34	0	43	42	41

A J28, tous les sujets ont obtenu un titre d'anticorps au moins égal à 0,5 UI/mL après administration des 3 doses dans le groupe RABIPUR et dans le groupe vaccin HDCV.

Etude 2 (1996)

Une étude de non infériorité, a été réalisée par rapport au vaccin HDCV. Les deux vaccins ont été administrés selon le schéma de pré-exposition J0, J7, J28 recommandé par l'OMS, par voie IM.

165 sujets adultes ont été inclus dans l'étude : RABIPUR (n=83) – HDCV (n=82)

Critère principal de jugement : titre en anticorps supérieur ou égal à 0,5 UI/mL à J49.

Résultats sur l'analyse per-protocole (161 sujets) :

Moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) et pourcentage de sujets vaccinés ayant un titre en Ac \geq 0,5 UI/mL :

n	RABIPUR			Vaccin HDCV		
	J0	J28	J49	J0	J28	J49
MGT (UI/mL)	0.25	9.3	25.3	0.25	12.0	25.8
Titre d'Ac \geq 0,5 UI/mL à J49	100%			100%		

A J49 le rapport des MGT (MGT vaccin HDCV/MGT RABIPUR) était 1.02 (IC 90% 0.84-1.24). La borne de non-infériorité avait été fixée à 0,67. La non-infériorité peut donc être acceptée.

Tous les sujets ont obtenu un taux d'anticorps au moins égal à 0,5 UI/mL à J49.

Vaccination de rappel

Deux études ont évalué l'immunogénicité de RABIPUR après une ou deux doses de rappel chez des sujets ayant reçu une primo-vaccination pré-exposition.

Etude 1(1986)

Administration d'une dose de rappel de RABIPUR en IM chez 109 patients 2 ans après une primo-vaccination selon le schéma J0, J7, J28 avec un vaccin HDCV ou RABIPUR administré en IM ou en ID.

Critère principal de jugement : titre en anticorps supérieur ou égal à 0,5 UI/mL à J7 après la dose de rappel

Résultats :

Nombre et pourcentage de vaccinés ayant un titre en Ac \geq 0,5 UI/mL :

	Avant rappel	J7
n	109	108
Titre d'Ac \geq 0,5 UI/mL :		
n	52	108
%	48%	100%

Tous les sujets vaccinés ont eu un titre en anticorps supérieur ou égal à 0,5 UI/mL une semaine après la dose de rappel.

Etude 2(1997)

Administration soit d'une dose (J0, n=71) soit de deux doses (J0, J3, n=69) de rappel de RABIPUR en IM chez 140 sujets un an après une primo-vaccination par RABIPUR en IM selon le schéma J0, J7, J28.

Critère principal de jugement : titre en anticorps supérieur ou égal à 0,5 UI/mL à J7 après la ou les doses de rappel.

Résultats :

Moyennes géométriques des titres en anticorps

Jour	1 dose (J0)		2 doses (J0, J3)	
	J-3	J7	J-3	J7
n	69	69	67	66
Moyenne géométrique des titres en Ac (UI/mL) (IC 90%)	2,33 (1,8-2,9)	51,23 (43,6-60,2)	1,84 (1,5-2,2)	51,67 (42,3-63,1)
Titre minimum – titre maximum	0,1-22,9	12,2-539,0	0,3-14,0	6,0-1674,0

A J7, les résultats des deux groupes ont été similaires. Tous les sujets ont eu un titre en anticorps supérieur ou égal à 0,5 UI/mL.

3.1.2 Vaccination post-exposition

Deux études ont évalué l'immunogénicité et l'efficacité protectrice de RABIPUR en vaccination post-exposition. Des données bibliographiques ont été jointes au dossier déposé par la firme

Etude 1(1986)

Etude non contrôlée, menée chez 69 sujets exposés à des animaux enrégés. Tous les sujets ont reçu 6 doses de RABIPUR à J0, J3, J7, J14, J30, J90 la première dose étant administrée moins de 72 heures après l'exposition. 32 sujets ont également

reçu à J0 des immunoglobulines humaines à la dose de 20 ou 30 UI/kg selon les recommandations nationales.

Critère principal de jugement : titre en anticorps supérieur ou égal à 0,5 UI/mL à J90. Un suivi de 3 à 12 mois après la vaccination a été effectué afin d'évaluer l'efficacité protectrice.

Résultats :

Nombre et pourcentage de vaccinés ayant un titre en Ac \geq 0,5 UI/mL

Jour	J90 après 6 injections	J100	J180	J364
n	63	67	52	20
Titre en Ac \geq 0,5 UI/mL :				
n	63	67	52	18
%	100	100	100	90

Tous les sujets ont eu un titre en anticorps supérieur ou égal à 0,5 UI/mL à J90. Aucun des sujets n'a développé de rage durant le suivi de 3 à 12 mois après la vaccination.

Etude 2 (1985)

Etude, non contrôlée, menée chez 57 patients âgés de 4 à 74 ans exposés à des animaux enrégés. Tous les sujets ont reçu 6 doses de RABIPUR à J0, J3, J7, J14, J30, J90 la première dose ayant été administrée moins de 48 heures après l'exposition. Certains sujets ont reçu des immunoglobulines humaines à la dose de 20 ou 30 UI/kg à J0 selon les recommandations nationales.

Critère principal de jugement : titre en anticorps supérieur ou égal à 0,5 UI/mL à J28. 47 patients ont été suivis pendant 10 à 24 mois après la vaccination, 9 patients ont été suivis pendant 6 mois et 1 patient pendant un mois afin d'évaluer l'efficacité protectrice.

Nombre et pourcentage de sujets vaccinés ayant un titre en Ac \geq 0,5 UI/mL

Jour	J0	J7	J14	J28	J90	J100
n	28	28	28	28	28	15
Titre en Ac \geq 0,5 UI/mL :						
n	0	18	27	28	28	15
%	0	64,2	96,4	100	100	100

Tous les sujets ont eu un titre en anticorps supérieur ou égal à 0,5 UI/mL à J28. Aucun sujet n'a développé de rage durant le suivi après la vaccination.

3.2. Effets indésirables

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 1/10) ont été une douleur au point d'injection ou une induration. La plupart des réactions au site d'injection n'étaient pas graves et ont disparu dans les 24 à 48 heures après l'injection.

Les autres effets indésirables (>1/100, <1/10) sont :

- des troubles généraux (asthénie, malaise, vertige, fièvre, fatigue, syndrome pseudo-grippal, érythème au point d'injection)
- une lymphadénopathie
- des céphalées
- un rash cutané
- des troubles musculo-squelettiques (myalgies, arthralgies)
- des troubles gastro-intestinaux (nausées, douleur abdominale)

3.3. Conclusion

- En vaccination pré-exposition chez des sujets non immunisés, les sujets inclus dans les études ont présenté un titre d'anticorps supérieur ou égal à 0,5 UI/mL dans les 28 jours suivant une primo-vaccination (3 injections de RABIPUR IM). Des doses de rappel ont permis de maintenir le titre en anticorps au dessus de 0,5 UI/mL. Une augmentation supérieure ou égale à 10 fois de la moyenne géométrique des titres en anticorps a été observée dans les 30 jours après l'injection d'un rappel de RABIPUR.

- En vaccination post-exposition RABIPUR a induit un titre en anticorps supérieur ou égal 0,5 UI/mL chez 96% des patients dans un délai de 14 jours et chez 98 à 100% des patients dans un délai de 28 jours (administré selon un schéma d'immunisation recommandé par l'OMS en 5 injections : J0, J3, J7, J14 et J28 en IM).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'affection concernée engage le pronostic vital du patient .

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

Le rapport immunogénicité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important.

Il existe une alternative agréée à l'usage des collectivités.

Le niveau de service médical rendu par ce vaccin est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence d'étude comparative, RABIPUR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au Vaccin Rabique Pasteur actuellement commercialisé.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Recommandations du Guide des vaccinations 2003 :

Conduite à tenir en présence d'une blessure par un animal

1-Traitement de première intention. Nettoyage soigneux de la plaie à l'eau et au savon de Marseille, virucide. Rinçage abondant et application d'un antiseptique. Vérification de l'immunité antitétanique.

Une antibiothérapie est recommandée de façon quasi systématique après morsure pour prévenir notamment une pasteurellose. On utilise classiquement:

- les cyclines, chez l'adulte en l'absence de contre-indications (grossesse)
 - ou une ampicilline associée au non à de l'acide clavulanique.
- La durée du traitement est variable, généralement entre 5 et 10 jours, parfois plus.

2-Recherche de l'animal. Mise en observation vétérinaire de l'animal, chien ou chat, s'il est identifié. Si l'animal est mort ou s'il est euthanasié, le cadavre est adressé à la Direction des Services Vétérinaires qui décide de l'envoyer pour diagnostic de la rage à un laboratoire agréé pour le diagnostic.

3- Si l'animal est inconnu, ou si on suspecte la rage, ou a fortiori si le diagnostic biologique de rage est positif, la personne mordue doit être confiée à un Centre de Traitement Antirabique qui décidera de l'indication d'un traitement après exposition en fonction des circonstances de l'exposition, des lésions, de l'épidémiologie de la rage. Le tableau 1 qui suit résume la conduite à tenir.

Tableau 1 Conduite à tenir pour le traitement après exposition
Comité OMS d'Experts de la Rage, OMS, Série de rapports techniques, 824,
p61, Genève, 1992.

Catégorie	Nature du contact avec un animal sauvage ^a ou domestique présumé enragé, ou dont la rage a été confirmée, ou encore un animal qui ne peut pas être placé en observation	Traitement recommandé
I	Contact ou alimentation de l'animal Léchage sur peau intacte	Aucun si une anamnèse fiable peut être obtenue
II	Peau découverte mordillée Griffures bénignes ou excoriations, sans saignement Léchage sur peau	Administer le vaccin immédiatement. ^b Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10 jours d'observation ^c ou si

	érodée	après euthanasie la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative
III	Morsure(s) ou griffure(s) ayant traversé la peau Contamination des muqueuses par la salive (léchage)	Administer immédiatement des immunoglobulines et le vaccin antirabique. ^b Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10 jours d'observation ^c ou si après euthanasie la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative

a Un contact avec des rongeurs, des lapins ou des lièvres n'exige pour ainsi dire jamais de traitement antirabique spécifique.

b S'il s'agit d'un chat ou d'un chien apparemment en bonne santé résidant dans un secteur à faible risque ou en provenant, et qu'il est placé en observation, on pourra alors retarder la mise en route du traitement.

c Cette durée d'observation ne s'applique qu'aux chats et aux chiens. A l'exception des espèces en voie de disparition ou menacées, les animaux domestiques et les animaux sauvages présumés enrégés seront euthanasiés et leurs tissus examinés par les techniques de laboratoire appropriées.

Le traitement antirabique après exposition

Le traitement antirabique après exposition comprend une série d'injections de vaccin associé dans certains cas à une sérothérapie. Les indications du traitement antirabique après exposition ont été définies lors du 8^e rapport du Comité OMS d'Experts de la Rage (tableau 1)

L'exposition aux virus des chauves-souris européennes justifie la prescription d'immunoglobulines antirabiques quelle que soit la catégorie de l'exposition. En effet, les vaccins actuellement disponibles sont préparés à partir d'une souche de virus dont EBL1 et 2 diffèrent, par conséquent leur efficacité vis-à-vis de ces virus est moindre.

Deux protocoles de traitement après exposition sont actuellement validés par les Comités d'Experts de l'OMS. Le protocole dit de " Essen " comprend 5 injections de vaccin aux jours 0, 3, 7, 14 et 28, (le jour 0 étant le premier jour du traitement qui doit commencer le plus tôt possible après l'exposition, de façon optimale le jour même).

Le protocole " 2-1-1 ou de Zagreb " est largement utilisé en France et en Europe.

Il comprend 2 injections de vaccin au jour 0, une dans chaque deltoïde, puis une injection aux jours 7 et 21. Lorsqu'elles sont indiquées, les immunoglobulines antirabiques doivent être administrées au mieux en même temps que la première injection de vaccin.

Les immunoglobulines ne doivent pas être injectées après le 7^e jour du traitement vaccinal. Si possible, toute la dose doit être infiltrée au niveau des morsures, même si les plaies sont cicatrisées. Si cela n'est pas possible, le reste de la dose doit être injecté par voie intramusculaire dans un point éloigné du lieu d'injection du vaccin.

La posologie est de 40 UI/kg de poids corporel pour les immunoglobulines d'origine équine et de 20 UI/kg de poids corporel pour les immunoglobulines d'origine humaine. Lors de l'utilisation des immunoglobulines antirabiques d'origine équine, des précautions doivent être prises (test cutané), surtout chez les sujets allergiques. Dans tous les cas, adrénaline et corticoïdes doivent être disponibles pour le traitement d'une réaction anaphylactique éventuelle.

Vaccination antirabique avant exposition

La vaccination antirabique avant exposition comprend 3 injections de vaccin aux jours 0, 7 et 21 ou bien 28 jours. Elle est indiquée chez les sujets dont le risque d'exposition au virus de la rage ou au virus des chauves-souris européennes est élevé :

- les personnels de laboratoire travaillant sur les Lyssavirus ou les animaux susceptibles de les transmettre ;
- les sujets en contact fréquent avec les animaux : vétérinaires, gardes forestiers, garde-chasse, personnel des municipalités : pompiers, policiers ; animaliers ; taxidermistes ; spéléologues ; personnel des SPA, des abattoirs, des équarrissages
- les personnes résidant ou voyageant en zone d'enzootie pour des périodes de longue durée ou répétées, surtout si elles risquent de se trouver éloignées d'un Centre Médical bien équipé. Une attention particulière doit être portée aux jeunes enfants, dès l'âge de la marche, qui sont les victimes les plus fréquentes en zone d'enzootie rabique.

En cas de grossesse, il est préférable de différer la vaccination avant exposition.

La vaccination " curative " après exposition d'un sujet préalablement vacciné " préventivement " contre la rage.

Chez un sujet préalablement vacciné contre la rage préventivement ou dans le cadre d'un traitement antérieur, lors d'une exposition ultérieure, seuls 2 rappels de vaccin effectués à 3 jours d'intervalle sont nécessaires. Les immunoglobulines ne sont pas indiquées. Ceci est très important car il est difficile voire impossible de se procurer ces produits dans de nombreuses régions du monde du fait de leur rareté et de leur coût. La vaccination avant exposition permet de simplifier le traitement en cas de contamination (2 rappels au lieu de 5 injections de vaccin, sans injection d'immunoglobulines). De plus, la stimulation immunitaire étant de type anamnastique, un taux d'anticorps élevé est rapidement atteint ce qui est capital dans les cas de contamination sévère avec incubation courte.

La surveillance sérologique

La surveillance sérologique est pratiquée sur sérum après prélèvement du sang complet sur tube sec. La méthode de référence est une méthode de séroneutralisation (réduction de foyers fluorescents RFFIT) pratiquée dans les laboratoires de référence. La technique utilisée en routine est une technique immunoenzymatique. Le taux de séroconversion avec la méthode de référence (RFFIT) est de 0,5 UI/ml. Il ne s'agit pas d'un taux protecteur, qui reste inconnu dans l'espèce humaine. On considère habituellement, avec la méthode immunoenzymatique utilisée en routine, qu'un taux est suffisant au-dessus de 1 à 2 UI/ml. Dans tous les cas, le taux d'anticorps est à apprécier en fonction des vaccinations antérieures, notamment de la date du dernier rappel.

La surveillance sérologique de la vaccination antirabique après exposition est indiquée :

- chez les sujets immunodéprimés (sujets porteurs du virus de l'immunodéficience humaine, traités par corticothérapie, immunosuppresseurs, chimiothérapie anticancéreuse, atteints d'affections immunodéprimantes autres telles qu'insuffisance hépatique, rénale) ;
- chez les sujets qui reçoivent une chimioprophylaxie antipaludique, notamment par chloroquine, dont il a été montré qu'elle pouvait diminuer la réponse en anticorps antirabiques ;
- chez les sujets âgés, les femmes enceintes.

Un titrage d'anticorps antirabiques sera prescrit en fin de traitement. Selon les résultats, si le titre en anticorps est insuffisant, une ou plusieurs injections de vaccins supplémentaires peuvent être pratiquées.

La surveillance sérologique de la vaccination antirabique avant exposition est indiquée :

- chez les personnels de laboratoire qui travaillent sur les Lyssavirus ou les animaux susceptibles de les transmettre. La surveillance sérologique doit être pratiquée tous les 6 mois et une dose de rappel injectée si le taux d'anticorps est insuffisant;
- chez les sujets en contact fréquent avec les animaux : vétérinaires, gardes forestiers, garde-chasse, personnel des municipalités : pompiers, policiers; animaliers ; taxidermistes ; spéléologues ; personnel des SPA, des abattoirs, des équarrissages .La surveillance sérologique et les rappels seront prescrits en fonction du risque réel apprécié selon l'épidémiologie de la rage et l'activité du sujet

4.4. Population cible

Selon les données des centres de traitement antirabique, 4000 personnes ont reçu un traitement post-exposition en 2002.

La population cible correspondant aux vaccinations préventives est plus difficile à évaluer puisque ces vaccinations ne s'effectuent pas uniquement dans les centres antirabiques.

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.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.