

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 juillet 2015

HEXYON, suspension injectable en seringue préremplie

B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL avec 2 aiguilles (CIP : 34009 273 503 6 8)

B/10 seringues préremplies en verre de 0,5 mL avec 20 aiguilles (CIP : 34009 273 504 2 9)

Laboratoire SANOFI PASTEUR MSD

DCI	Vaccin diphtérique (D), tétanique (T), coquelucheux (acellulaire, multicomposé) (Ca), de l'hépatite B (ADNr) (HepB), poliomyélitique (inactivé) (P) et de l' <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) conjugué (adsorbé)
Code ATC (2013)	J07CA09 (vaccins bactériens et viraux associés)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) pour la boîte de 1 Collectivités (CSP L.5123-2) pour l'ensemble des présentations
Indication concernée	« HEXYON (D-T-Polio-Ca-Hib-HepB) est indiqué chez le nourrisson, à partir de l'âge de 6 semaines et jusqu'à 24 mois pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies invasives à <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib). »

SMR	Important
ASMR	HEXYON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à INFANRIX HEXA pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> type b, chez le nourrisson.
Place dans la stratégie thérapeutique	HEXYON peut être utilisé pour la primovaccination et la vaccination de rappel du nourrisson selon les schémas figurant au calendrier vaccinal actuel.
Recommandations	La Commission souligne la nécessité du maintien sur le marché des vaccins pentavalents et tétravalents actuellement disponibles. Elle insiste pour que toute disposition soit prise afin de limiter les ruptures de stock des vaccins.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 21 février 2013 Rectificatif : 24 février 2015 (schéma de primovaccination en 2 doses) L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription médicale

Classification ATC	2013 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J07 Vaccins J07C Vaccins bactériens et viraux associés J07CA Vaccins bactériens et viraux associés J07CA09 Diphtérie, <i>Haemophilus influenzae</i> b, Coqueluche, Poliomyélite, Tétanos, Hépatite B
--------------------	--

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité HEXYON, suspension injectable en seringue préremplie sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (uniquement pour la présentation en boîte de 1) et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (pour l'ensemble des présentations).

HEXYON est un vaccin hexavalent indiqué chez le nourrisson, à partir de l'âge de 6 semaines et jusqu'à 24 mois, pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* type b (Hib). Il se présente sous une forme liquide injectable en seringue préremplie prête à l'emploi. Il contient cinq antigènes communs au vaccin pentavalent du même laboratoire (PENTAVAC) :

- en quantités identiques pour l'anatoxine diphtérique (≥ 20 UI), l'anatoxine tétanique (≥ 40 UI), la coqueluche acellulaire (anatoxine pertussique 25 μ g et hémagglutinine filamenteuse 25 μ g), les virus polyomyélitiques inactivés type 1 (40 UD), 2 (8 UD) et 3 (32 UD),
- avec une quantité supérieure de polyside capsulaire d'Hib conjugué à la protéine tétanique (PRP-T), de façon à assurer une teneur en PRP-T non adsorbée de 10 μ g,

auxquels une valence hépatite B (10 μ g) produite sur cellules de levure *Hansenula polymorpha* grâce à une technologie d'ADN recombinant a été ajouté. Ces antigènes sont adsorbés sur hydroxyde d'aluminium.

Pour rappel, l'AMM du précédent vaccin hexavalent du laboratoire Sanofi Pasteur MSD (HEXAVAC) a été suspendue en septembre 2005 puis retirée en juin 2012 en raison d'une baisse de l'immunogénicité vis à vis de l'hépatite B pouvant entraîner une diminution de la protection à long terme^{1,2}. Le mode de production de l'antigène de surface de l'hépatite B contenu dans HEXYON diffère de celui précédemment utilisé pour HEXAVAC.

Actuellement, seul le vaccin INFANRIX HEXA est autorisé en France pour la primo-vaccination et le rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à Hib chez le nourrisson.

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a émis en février 2015 un avis relatif à l'utilisation du vaccin hexavalent HEXYON pour la vaccination des nourrissons dans lequel il estime que « *le vaccin HEXYON peut être utilisé pour la primo-vaccination et la vaccination de rappel du nourrisson selon les schémas actuels figurant au calendrier vaccinal français en vigueur* » (cf Annexe)³.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« HEXYON (D-T-Polio-Ca-Hib-HepB) est indiqué chez le nourrisson, à partir de l'âge de 6 semaines et jusqu'à 24 mois pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies invasives à *Haemophilus influenzae* type b (Hib). »

04 POSOLOGIE

« Posologie

Primovaccination :

La primovaccination comporte deux doses (en respectant un intervalle d'au moins 8 semaines) ou trois doses (en respectant un intervalle d'au moins 4 semaines entre chaque dose) conformément aux recommandations officielles.

Tous les calendriers vaccinaux, y compris le Programme Elargi de Vaccination (PEV) de l'OMS à 6, 10, 14 semaines peuvent être utilisés, que l'enfant ait ou non reçu une dose de vaccin de l'hépatite B à la naissance.

Si une dose de vaccin de l'hépatite B est administrée à la naissance, HEXYON peut être utilisé à titre de doses supplémentaires du vaccin de l'hépatite B à partir de l'âge de six semaines. Si une deuxième dose de vaccin de l'hépatite B doit être administrée avant cet âge, un vaccin monovalent de l'hépatite B doit être utilisé.

Rappel :

Après une primovaccination en 2 doses avec HEXYON, une dose de rappel doit être administrée.

¹ Communiqué de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé - Evaluation européenne : Suspension de l'AMM du vaccin HEXAVAC pour défaut d'efficacité. Disponible en ligne : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Evaluation-europeenne-Suspension-de-l-AMM-du-vaccin-HEXAVAC-R-pour-defaut-d-efficacite>

² Commission européenne, Décision d'exécution, 28 juin 2012 retirant, à la demande du titulaire, l'autorisation de mise sur le marché de « HEXAVAC - Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, poliomyélique inactivé, de l'hépatite B (recombinant) et de l'*Haemophilus influenzae* type b conjugué, adjuvé ». Disponible en ligne : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120628123728/dec_123728_fr.pdf

³ Avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 20 février 2015 relatif à l'utilisation du vaccin hexavalent HEXYON destiné à la primo-vaccination et à la vaccination de rappel des nourrissons contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections invasives à *Haemophilus influenzae* b. Disponible en ligne : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=497>

Après une primovaccination en 3 doses avec HEXYON, une dose de rappel doit être administrée.

Les doses de rappel doivent être administrées au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination et conformément aux recommandations officielles. Au minimum, une dose de vaccin Hib doit être administrée.

Par ailleurs :

En l'absence d'une vaccination contre l'hépatite B à la naissance, il est nécessaire d'administrer une dose de rappel de vaccin de l'hépatite B. HEXYON peut être utilisé pour la dose de rappel.

Après un schéma à 3 doses avec HEXYON tel que recommandé dans le cadre du PEV de l'OMS (6, 10, 14 semaines) et en l'absence d'une vaccination contre l'hépatite B à la naissance, une dose de rappel de vaccin de l'hépatite B doit être administrée. Au minimum, une dose de rappel de vaccin poliomyélitique doit être administrée. HEXYON peut être utilisé pour la dose de rappel.

Lorsqu'un vaccin de l'hépatite B est administré à la naissance, après une primovaccination en 3 doses, HEXYON ou un vaccin pentavalent DTPCa/Hib peut être administré comme rappel.

HEXYON peut être utilisé comme rappel chez les personnes qui ont été précédemment vaccinées à l'aide d'un autre vaccin hexavalent ou d'un vaccin pentavalent DTPCa/Hib associé à un vaccin monovalent de l'hépatite B. »

« Mode d'administration

HEXYON doit être administré par voie intramusculaire (IM). Les sites d'injection recommandés sont de préférence la partie antéro-latérale du haut de la cuisse chez le nourrisson et le muscle deltoïde chez l'enfant plus âgé (possible à partir de l'âge de 15 mois). »

05 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES VACCINS⁴

« Les données sur l'administration concomitante de HEXYON avec un vaccin pneumococcique polysidique conjugué n'ont montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes.

Les données sur l'administration concomitante d'une dose de rappel de HEXYON avec des vaccins rougeole-oreillons-rubéole n'ont montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes. Il peut y avoir une interférence cliniquement significative entre la réponse en anticorps de HEXYON et celle d'un vaccin contre la varicelle. Ces vaccins ne doivent donc pas être administrés en même temps.

Les données sur l'administration concomitante de vaccins rotavirus n'ont montré aucune interférence cliniquement significative concernant la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes.

Les données sur l'administration concomitante d'HEXYON avec un vaccin méningococcique C conjugué n'ont montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps vis-à-vis de chacun des antigènes.

Si une administration avec un autre vaccin est envisagée, la vaccination devra être réalisée à des sites d'injection séparés.

HEXYON ne doit pas être mélangé à aucun autre vaccin ou autre médicament administré par voie parentérale.

En cas d'administration concomitante, des sites d'injection séparés doivent être utilisés. »

⁴ Cf. RCP

06 BESOIN THERAPEUTIQUE

Chez les nourrissons, la vaccination contre la coqueluche, la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite est préconisée avec deux injections de vaccin combiné contenant la valence coqueluche acellulaire et les composantes tétaniques et diphtériques à concentration normale (DTCaPolio) à l'âge de 2 et 4 mois, suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois. La vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b est recommandée selon les mêmes modalités, avec un vaccin pentavalent combinant les valences DTCaPolio et Hib. La vaccination contre l'hépatite B est également recommandée chez tous les nourrissons selon un schéma à 3 doses, en respectant un intervalle d'au moins 5 mois entre la 2^{ème} et la 3^{ème} dose. L'utilisation d'un vaccin hexavalent combinant les valences DTCaPolio, Hib et hépatite B permet d'immuniser contre ces maladies en une seule injection aux âges de 2, 4 et 11 mois, selon le schéma vaccinal recommandé (calendrier vaccinal 2015)⁵.

Le vaccin hexavalent INFANRIX HEXA, disposant d'une AMM pour la primovaccination et le rappel contre la coqueluche, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, les infections à Hib et l'hépatite B chez le nourrisson, est actuellement utilisé dans cette situation.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Actuellement, seul le vaccin INFANRIX HEXA est autorisé en France pour la primovaccination et le rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à Hib chez le nourrisson.

NOM (DCI) Laboratoire	Présentation / Composition	Population (AMM)	SMR / ASMR	Prise en charge
INFANRIX HEXA (vaccin D-T-Polio-Ca-Hib-HepB) <i>GlaxoSmithKline</i>	1 flacon de poudre contenant : <ul style="list-style-type: none"> . Polyoside capsulaire d'Hib conjugué à la protéine tétanique (PRP-T) (10 µg) + 1 seringue préremplie de 0,5mL de suspension contenant : <ul style="list-style-type: none"> . Anatoxine diphtérique (≥ 30 UI) . Anatoxine tétanique (≥ 40 UI) . Coqueluche acellulaire (anatoxine pertussique 25 µg, hémagglutinine filamenteuse 25 µg, pertactine 8 µg) . Virus polyomyélitiques inactivés de type 1 (40UD), 2 (40UD) et 3 (32 UD) . Antigène de surface du virus de l'hépatite B (10 µg) Adsorbés sur hydroxyde d'aluminium	Nourrissons < 36 mois	Inscription (avis CT du 10/07/2002) : <ul style="list-style-type: none"> . SMR important . ASMR IV « en terme de commodité d'emploi par rapport au vaccin pentavalent à valence coquelucheuse acellulaire (INFANRIX QUINTA - PENTAVAC) associé à un vaccin Hépatite B (HB-VAX-PRO 5 ou ENGERIX B10 ou GenHevac B) » Réévaluation et renouvellement (avis CT du 26/06/2013) : <ul style="list-style-type: none"> . SMR important . ASMR IV « par rapport au vaccin pentavalent à valence coquelucheuse acellulaire (INFANRIX QUINTA – PENTAVAC) associé à un vaccin Hépatite B (HB-VAX-PRO 5 ou ENGERIX B10 ou GenHevacB) » 	Boîte de 1 : SS et Coll. Boîte de 10 : Coll.

Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent de HEXYON est le vaccin hexavalent INFANRIX HEXA.

⁵ Calendrier vaccinal 2015. Disponible en ligne : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	Recommandation
Allemagne	Oui (juillet 2013)	Schéma "3+1" : vaccination à l'âge de 2, 3, 4 et 11-14 mois
Belgique	Oui* (décembre 2013)	Schéma "3+1" : vaccination à l'âge de 2, 3, 4 et 15 mois
Espagne	Oui* (janvier 2014)	2 types de schémas vaccinaux selon les régions : · vaccination hexavalente à 2, 4 et 6 mois + rappel avec un vaccin pentavalent à 18 mois · vaccination hexavalente à 2 et 6 mois avec une dose de vaccin hépatite B à la naissance et un vaccin pentavalent à 4 mois et 18 mois
Italie	Oui* (mai 2015)	Schéma "2+1": Vaccination à l'âge de 3, 5 et 11-13 mois
Royaume-Uni	Non	Vaccination hexavalente non recommandée
Australie	En cours d'évaluation	Schéma "3+0" : vaccination à l'âge de 2, 4 et 6 mois + rappel avec un vaccin trivalent
Etats-Unis	Non	Vaccination hexavalente non recommandée

* La prise en charge de la vaccination pédiatrique hexavalente est effective dans tout le pays et les appels d'offres se font au niveau régional (date correspondant à la publication du premier appel d'offres auquel HEXYON a été éligible pour participer)

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'AMM de HEXYON a été octroyé sur la base de données d'immunogénicité et de tolérance^{6,7}.

L'évaluation de l'immunogénicité et de la tolérance du vaccin HEXYON repose essentiellement sur les études de phase III suivantes (Tableau 1) :

- quatre études ayant comparé HEXYON à INFANRIX HEXA après une primovaccination à 3 doses administrées à 2, 4 et 6 mois (études A3L11⁸, A3L12⁹, A3L17¹⁰, A3L24) dont deux en co-administration avec le vaccin PREVENAR 7 (étude A3L12 et A3L24) ainsi qu'une étude de suivi après une dose de rappel entre 15 et 18 mois (étude A3L11/A3L21⁸) ;
- une étude ayant comparé HEXYON à INFANRIX HEXA après une primovaccination à 2 doses administrées à 3 et 5 mois suivi d'une dose de rappel à 11-12 mois, en co-administration avec le vaccin PREVENAR 13 (étude A3L38).

Seule l'administration concomitante des vaccins hexavalent et anti-pneumococcique conjugué est habituellement réalisée en suivant le calendrier vaccinal français. Aussi, seuls les résultats des études ayant évalué cette co-administration sont détaillés dans le présent avis (études A3L12, A3L24 et A3L38). Les principaux résultats des études réalisées en co-administration avec d'autres vaccins sont intégrés au RCP et figurent au paragraphe 5 « Interactions avec d'autres vaccins » ci-dessus.

⁶ European Medicines Agency. Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Guideline on clinical evaluation of new vaccines. EMEA/CHMP/VWP/164653/2005. Disponible en ligne :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003870.pdf

⁷ European Medicines Agency. Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). EPAR. Assessment report HEXYON. Procedure No. EMEA/H/C/002333. 5 mars 2013.

Disponible en ligne : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002796/WC500145760.pdf

⁸ Guadalupe Becerra Aquino A, Gutiérrez Brito M, Aranza Doniz CE et al. Vaccine 2012;30 6492– 500

⁹ Kosalaraksa P, Thisyakorn U, Benjaponpitak S et al. International Journal of Infectious Diseases 15 (2011) e249–e256

¹⁰ Lanata C, Zambrano B, Ecker et al. J Vaccines Vaccin 2012; 3:1

Tableau 1. Principales études d'immunogénicité réalisées avec le vaccin HEXYON

Etude	Type d'étude	Schéma vaccinal	Effectif	Pays	Date
Schéma "3+1"					
A3L11	Comparative, randomisée, simple aveugle (évaluation en insu)	3 doses à 2, 4, 6 mois	N = 1 189	Mexique	Nov. 2006 à juin 2008
A3L21	Suivi	+ rappel à 15-18 mois	N = 310		Mars 2008 à mai 2009
A3L12	Comparative, randomisée, simple aveugle (évaluation en insu)	3 doses à 2, 4, 6 mois + PREVENAR 7	N = 412	Thaïlande	Oct. 2006 à nov. 2008
A3L17	Comparative, randomisée, simple aveugle (évaluation en insu)	3 doses à 2, 4, 6 mois	N = 263	Pérou	Mai 2008 à mai 2009
A3L24	Comparative, randomisée, simple aveugle (évaluation en insu)	3 doses à 2, 4, 6 mois + PREVENAR 7	N = 1 376	Colombie, Costa Rica	Août 2010 à mai 2011
Schéma "2+1"					
A3L38	Comparative, randomisée, simple aveugle (évaluation en insu)	2 doses à 3,5 mois + rappel à 11-12 mois + PREVENAR 13	N = 546	Finlande, Suède	Nov. 2012 à janv. 214

Aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible chez les nourrissons immunodéprimés ou prématurés.

09.1 Immunogénicité

Pour l'ensemble des études, les critères d'évaluation de la réponse immunitaire ont été soit des corrélats de protection établis (pour les valences diphtérie, tétanos, poliomyélite, hépatite B et Hib) soit des critères de substitution acceptés (pour la valence coqueluche). Ces critères sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Critères d'évaluation des études d'immunogénicité réalisées avec le vaccin HEXYON

Antigène	Titre anticorps considéré comme protecteur	Type de critère
Diphtérie	≥ 0,01 UI/mL (primovaccination) ≥ 0,1 UI/mL (rappel)	Corrélat établi
Tétanos	≥ 0,01 UI/mL (primovaccination) ≥ 0,1 UI/mL (rappel)	Corrélat établi
Poliomyélite 1, 2, 3	≥ 8 (1/dilution)	Corrélat établi
PRP (Hib)	≥ 0,15 µg/mL (primovaccination) ≥ 1 µg/mL (rappel)	Corrélat établi
Hépatite B	≥ 10 mUI/mL ≥ 100 mUI/mL	Corrélat établi
PT, FHA (coqueluche)	Multiplication du titre Ac d'au moins 4 entre le taux de base et la fin de primo-vaccination	Critère de substitution

9.1.1 Etudes comparatives à INFANRIX HEXA après un schéma "3+1"

Dans les études A3L11, A3L12, A3L17 et A3L24, les nourrissons ont reçu trois doses de HEXYON ou d'INFANRIX HEXA à l'âge de 2, 4 et 6 mois, en co-administration avec PREVENAR 7 pour les études A3L12 et A3L24 et suivi d'une dose de rappel entre l'âge de 15 et 18 mois pour l'étude A3L21. L'immunogénicité a été évaluée un mois après la troisième dose de primovaccination ou un mois après la dose de rappel.

Pour l'ensemble des valences, la réponse vaccinale observée après vaccination par HEXYON a été supérieure aux seuils protecteurs prédéfinis et la non-infériorité de HEXYON par rapport à INFANRIX HEXA a été démontrée lorsqu'elle a été testée (Tableau 3). Ces résultats ont été similaires pour les analyses en *per protocole* (PP) et en intention de traité modifiée (MITT).

Tableau 3. Etudes A3L11, A3L12, A3L17 et A3L24 – Immunogénicité comparée du vaccin HEXYON et du vaccin INFANRIX HEXA un mois après primovaccination selon un schéma à 3 doses à 2, 4, 6 mois (populations PP)

Etude	HEXYON			INFANRIX HEXA			HEXYON vs INFANRIX	
	n/N*	% séro-protection [IC 95 %]	MGT** [IC 95 %]	n/N*	% séro-protection [IC 95 %]	MGT** [IC 95 %]	% [IC 95 %]	Δ***
Diphthérie (anti-D ≥ 0,01 UI/mL)								
A3L11	695/695	96,4 [94,7 ; 97,7]	0,196 [0,173 ; 0,222]	119/119	99,2 [95,4 ; 100,0]	0,173 [0,132 ; 0,226]	-2,76 [-4,55 ; 1,18]	10
A3L12	189/189	97,4 [93,9 ; 99,1]	0,297 [0,241 ; 0,367]	190/190	100,0 [98,1 ; 100,0]	0,209 [0,177 ; 0,247]	-	
A3L17	132/132	95,5 [90,4 ; 98,3]	0,156 [0,119 ; 0,204]	130/130	100,0 [97,2 ; 100,0]	0,192 [0,154 ; 0,239]	-	
A3L24	932/935	100,0 [99,6 ; 100,0]	0,252 [0,235 ; 0,271]	315/316	100,0 [98,8 ; 100,0]	0,240 [0,214 ; 0,269]	0,00 [-0,41 ; 1,20]	10
Tétanos (anti-T ≥ 0,01 UI/mL)								
A3L11	694/695	100,0 [99,5 ; 100,0]	1,84 [1,72 ; 1,98]	119/119	100,0 [96,9 ; 100,0]	2,20 [1,93 ; 2,52]	-	
A3L12	189/189	100,0 [98,1 ; 100,0]	1,38 [1,25 ; 1,52]	190/190	100,0 [98,1 ; 100,0]	1,83 [1,69 ; 1,97]	-	
A3L24	932/935	100,0 [99,6 ; 100,0]	1,55 [1,48 ; 1,62]	314/314	100,0 [98,8 ; 100,0]	1,80 [1,69 ; 1,93]	0,00 [-0,41 ; 1,21]	10
Poliomyélite (polio 1 ≥ 8 1/dilution)								
A3L11	692/695	99,9 [99,2 ; 100,0]	882 [803 ; 970]	119/119	100,0 [96,9 ; 100,0]	1370 [1 082 ; 1 736]	-	
A3L12	187/189	100,0 [98,0 ; 100,0]	765 [649 ; 902]	186/190	100,0 [98,0 ; 100,0]	1 566 [1 326 ; 1 850]	-	
A3L24	927/935	100 [99,6 ; 100,0]	680 [635 ; 729]	311/316	100,0 [98,8 ; 100,0]	1 298 [1 151 ; 1 464]	0,00 [-0,41 ; 1,22]	5
Poliomyélite (polio 2 ≥ 8 1/dilution)								
A3L11	692/695	100,0 [99,5 ; 100,0]	1 655 [1 507 ; 1 818]	118/695	100,0 [96,9 ; 100,0]	2337 [1 878 ; 2 909]	-	
A3L12	187/189	100,0 [98,0 ; 100,0]	1 489 [1 259 ; 1 761]	186/190	100,0 [98,0 ; 100,0]	2 277 [1 905 ; 2 723]	-	
A3L24	925/935	100,0 [99,6 ; 100,0]	1 180 [1 102 ; 1 263]	312/316	100,0 [98,8 ; 100,0]	1 981 [1 756 ; 2 234]	0,00 [-0,41 ; 1,22]	5
Poliomyélite (polio 3 ≥ 8 1/dilution)								
A3L11	691/695	99,9 [99,2 ; 100,0]	1 106 [1005 ; 1 218]	117/695	100,0 [96,9 ; 100,0]	2 186 [1 752 ; 2 727]	-	
A3L12	187/189	100,0 [98,0 ; 100,0]	837 [695 ; 1 007]	186/190	99,5 [97,0 ; 100,0]	2 029 [1 646 ; 2 502]	-	
A3L24	926/935	100,0 [99,6 ; 100,0]	1 106 [1 025 ; 1 193]	312/316	99,7 [98,2 ; 100,0]	1 944 [1 680 ; 2 249]	0,32 [-0,17 ; 1,79]	5
Hib (anti-PRP ≥ 0,15 µg/mL)								
A3L11	695/695	98,8 [97,7 ; 99,5]	12,2 [10,8 ; 13,7]	119/119	99,2 [95,4 ; 100,0]	6,68 [5,10 ; 8,74]	-	
A3L12	189/189	97,9 [94,7 ; 99,4]	5,07 [4,05 ; 6,33]	190/190	96,3 [92,6 ; 98,5]	2,41 [1,95 ; 2,98]	1,57 [-2,15 ; 5,51]	10
A3L17	132/132	100,0 [97,2 ; 100,0]	5,22 [4,04 ; 6,73]	130/130	99,2 [95,8 ; 100,0]	3,93 [3,17 ; 4,89]	-	
A3L24	934/935	94,6 [93,0 ; 96,0]	3,56 [3,19 ; 3,97]	316/316	95,9 [93,1 ; 97,8]	2,24 [1,90 ; 2,64]	-1,24 [-3,59 ; 1,83]	10
Hépatite B (anti-Hep B ≥ 10 mUI/mL)								
A3L11	690/695	98,3 [97,0 ; 99,1]	1 142 [1 012 ; 1 289]	119/119	100,0 [96,9 ; 100,0]	1 576 [1 283 ; 1 934]	-	
A3L12	188/189	99,5 [97,1 ; 100,0]	2 477 [2 044 ; 3 002]	190/190	99,5 [97,1 ; 100,0]	2 442 [2 096 ; 2 844]	-0,006 [-2,46 ; 2,43]	10
A3L17	132/132	99,2 [95,9 ; 100,0]	986 [764 ; 1 270]	130/130	100,0 [97,2 ; 100,0]	1 139 [961 ; 1 350]	-0,758 [-4,17 ; 2,18]	10
A3L24	934/935	99,7 [99,1 ; 99,9]	3 013 [2 793 ; 3 250]	316/316	100,0 [98,8 ; 100,0]	2 766 [2 466 ; 3102]	-0,32 [-0,94 ; 0,90]	10

Etude	HEXYON				INFANRIX HEXA				HEXYON vs INFANRIX	
	n/N*	% ≥ x4 [IC 95 %]	MGT** [IC 95 %]	Réponse vaccinale* [IC 95 %]	n/N*	% ≥ x4 [IC 95 %]	MGT** [IC 95 %]	Réponse vaccinale* [IC 95 %]	% IC 95 %	Δ***
Coqueluche (anti-PT)										
A3L11	685/695 691/695 685/695	97,4 [95,9 ; 98,4]	240 [230 ; 251]	100 [99,5 ; 100]	118/119 119/119 118/119	95,8 [90,4 ; 98,6]	228 [205 ; 254]	98,3 [94,0 ; 99,8]	-	
A3L12	189/189	93,7 [89,2 ; 96,7]	168 [154 ; 183]	98,9 [96,2 ; 99,9]	189/190	93,7 [89,2 ; 96,7]	200 [185 ; 216]	99,5 [97,1 ; 100]	-	
A3L24	925/935 933/935	89,6 [87,5 ; 91,5]	102 [98,5 ; 107]	97,5 [96,3 ; 98,4]	312/316	89,7 [85,8 ; 92,9]	98,9 [92,3 ; 106]	98,4 [96,3 ; 99,5]	-0,88 [-2,41 ; 1,37]	10
Coqueluche (anti-FHA)										
A3L11	681/695 690/695 681/695	98,4 [97,1 ; 99,2]	239 [229 ; 250]	100 [99,5 ; 100]	115/119 118/119 115/119	96,5 [91,3 ; 99,0]	182 [165 ; 200]	99,1 [95,3 ; 100]	-	
A3L12	187/189	94,7 [90,4 ; 97,4]	148 [136 ; 162]	98,9 [96,2 ; 99,9]	188/190	95,2 [91,1 ; 97,8]	123 [113 ; 132]	99,5 [97,1 ; 100]	-	
A3L24	916/935 930/935 916/935	94,7 [93,0 ; 96,0]	182 [174 ; 189]	99,8 [99,2 ; 100]	311/316 315/316 311/316	91,0 [87,3 ; 93,9]	118 [110 ; 127]	99,4 [97,7 ; 99,9]	0,42 [-0,32 ; 2,10]	10

*n : effectif analysé / N : effectif randomisé

** MGT : moyenne géométrique des titres en mUI/mL

‡ Réponse vaccinale :

- Concentration Ac ≥ 4x limite inférieure de quantification (LLOQ) ou ≥ 4UE/mL chez les nourrissons initialement séronégatifs
- Concentration Ac ≥ titre initial chez les nourrissons initialement séropositifs

*** Non-infériorité démontrée si la borne inférieure de l'IC 95 % bilatéral de la différence > - Δ %

Pour la dose de rappel, la réponse vaccinale observée a été globalement similaire quel que soit le vaccin utilisé en primovaccination (Tableau 4).

Tableau 4. Etude A3L21 – Immunogénicité un mois après une dose de rappel à 16-18 mois par le vaccin HEXYON suite à une primovaccination selon un schéma à 3 doses à 2, 4 et 6 mois par HEXYON ou INFANRIX HEXA (populations PP)

Etude A3L21	Primovaccination par HEXYON + rappel par HEXYON			Primovaccination par INFANRIX HEXA + rappel par HEXYON		
	n/N*	% séro- protection [IC 95 %]	MGT** [IC 95 %]	n/N*	% séro- protection [IC 95 %]	MGT** [IC 95 %]
Diphthérie (anti-D ≥ 0,1 UI/mL)						
	177/177	97,2 [93,5 ; 99,1]	10,4 [8,03 ; 13,5]	65/65	96,9 [89,3 ; 99,6]	6,01 [3,99 ; 9,06]
Tétanos (anti-T ≥ 0,1 UI/mL)						
	177/177	100 [97,9 ; 100]	6,31 [5,39 ; 7,40]	65/65	98,5 [91,7 ; 100]	6,98 [5,26 ; 9,26]
Poliomyélite (polio 1 ≥ 8 1/dilution)						
	176/177	100 [97,9 ; 100,0]	8 572 [7 147 ; 10 280]	64/65	100 [94,4 ; 100]	10 173 [7 909 ; 13 086]
Poliomyélite (polio 2 ≥ 8 1/dilution)						
	175/177	100 [97,9 ; 100]	10 046 [8 321;12 129]	64/65	100 [94,4 ; 100]	13 482 [10 245 ; 17 742]
Poliomyélite (polio 3 ≥ 8 1/dilution)						
	174/177	100 [97,9 ; 100]	6 971 [5 564 ; 8 735]	64/65	100 [94,4 ; 100]	13 337 [9 619 ; 18 491]
Hib (anti-PRP ≥ 0,1 µg/mL)						
	177/177	98,3 [95,1 ; 99,6]	67,5 [54,7 ; 83,2]	65/65	98,5 [91,7 ; 100]	102 [72,8 ; 144]
Hépatite B (anti-Hep B ≥ 10 mUI/mL)						
	177/177	99,4 [96,9 ; 100]	2 553 [1 932 ; 3 373]	65/65	100 [94,5 ; 100]	4 757 [3 124 ; 7 243]
Hépatite B (anti-Hep B ≥ 100 mUI/mL)						
	177/177	93,2 [88,5 ; 96,4]	-	65/65	96,9 [89,3 ; 99,6]	-

Etude A3L21	n/N*	% ≥ x4 [IC 95 %]	MGT** [IC 95 %]	n/N*	% ≥ x4 [IC 95 %]	MGT** [IC 95 %]
Coqueluche (anti-PT)						
	171/177 177/177	91,8 [86,6 ; 95,5]	185 [165 ; 208]	63/65 64/65	81,0 [69,1 ; 89,8]	162 [131 ; 200]
Coqueluche (anti-FHA)						
	173/177 176/177	86,7 [80,7 ; 91,4]	402 [361 ; 447]	64/65 65/65	89,1 [78,8 ; 95,5]	291 [242 ; 349]

*n : effectif analysé / N : effectif randomisé

** MGT : moyenne géométrique des titres en mUI/mL

9.1.2 Etude comparative à INFANRIX HEXA après un schéma "2+1"

Pour l'étude A3L38, les nourrissons ont reçu deux doses de HEXYON ou d'INFANRIX HEXA à l'âge de 3 et 5 mois, suivi d'une dose de rappel à l'âge de 11-12 mois en co-administration avec PREVENAR 13. L'immunogénicité a été évaluée un mois après la troisième dose de primovaccination et un mois après la dose de rappel.

Un mois après le schéma vaccinal complet, la réponse vaccinale observée avec HEXYON a été supérieure à aux seuils protecteurs prédéfinis et la non-infériorité de HEXYON par rapport à INFANRIX HEXA a été démontrée pour l'ensemble des valences (Tableau 5). Ces résultats ont été similaires pour les analyses en *per protocole* (PP) et en intention de traité modifiée (MITT).

La co-administration de PREVENAR 13 n'a pas modifié significativement la réponse vaccinale.

Tableau 5. Etude A3L38 – Immunogénicité comparée du vaccin HEXYON et du vaccin INFANRIX HEXA un mois après le rappel selon un schéma à 2 doses à 3, 5 mois + 11-12 mois (populations PP)

Etude A3L38	HEXYON			INFANRIX HEXA			HEXYON vs INFANRIX	
	n/N*	% séro-protection [IC 95 %]	MGT** [IC 95 %]	n/N*	% séro-protection [IC 95 %]	MGT** [IC 95 %]	% IC 95 %	Δ***
Diphthérie (anti-D ≥ 0,1 UI/mL)								
	248/249	100 [98,5 ; 100,0]	1,7 [1,54 ; 1,87]	224/248	99,2 [97,1 ; 99,9]	1,20 [1,07 ; 1,34]	0,8 [-0,82 ; 2,92]	10
Tétanos (anti-T ≥ 0,1 UI/mL)								
	248/249	100,0 [98,5 ; 100,0]	2,23 [2,01 ; 2,47]	248/248	100,0 [98,5 ; 100,0]	2,37 [2,16 ; 2,60]	0,0 [-1,53 ; 1,54]	10
Poliomyélite (polio 1 ≥ 8 1/dilution)								
	248/249	100 [98,5 ; 100,0]	1 749 [1 494 ; 2 047]	246/248	100,0 [98,5 ; 100,0]	3 279 [2 869 ; 3 746]	0,0 [-1,53 ; 1,54]	5
Poliomyélite (polio 2 ≥ 8 1/dilution)								
	246/249	100,0 [98,5 ; 100,0]	1 729 [1 454 ; 2 058]	246/248	100,0 [98,5 ; 100,0]	2 954 [2 520 ; 3 462]	0,0 [-1,54 ; 1,54]	5
Poliomyélite (polio 3 ≥ 8 1/dilution)								
	247/249	99,6 [97,8 ; 100,0]	1 213 [1 005 ; 1 463]	245/248	99,6 [97,8 ; 100,0]	1 906 [1 594 ; 2 279]	0,0 [-1,87 ; 1,89]	5
Hib (anti-PRP ≥ 0,1 µg/mL)								
	229/249	93,5 [89,6 ; 96,2]	9,73 [8,12 ; 11,7]	208/248	85,2 [80,2 ; 89,4]	5,64 [4,66 ; 6,81]	8,2 [2,77 ; 13,80]	10
Hépatite B (anti-Hep B ≥ 10 mUI/mL)								
	240/249	96,4 [93,2 ; 98,3]	1 370 [1 069 ; 1 757]	246/248	99,6 [97,8 ; 100]	5 015 [4 178 ; 6 020]	-3,2 [-6,34 ; -0,69]	10
Hépatite B (anti-Hep B ≥ 100 mUI/mL)								
	227/249	91,2 [86,9 ; 94,4]	-	242/248	98,0 [95,3 ; 99,3]	-	-	

Etude A3L38	n/N*	% réponse**** [IC 95 %]	MGT** [IC 95 %]	n/N*	% réponse**** [IC 95 %]	MGT** [IC 95 %]	% IC 95 %	Δ***
Coqueluche (anti-PT)								
	240/249	98,0 [95,3 ; 99,3]	90,9 [84,9 ; 97,4]	242/248	99,6 [97,7 ; 100]	129 [119 ; 139]	-1,6 [-4,30 ; 0,58]	10
Coqueluche (anti-FHA)								
	247/249	100,0 [98,5 ; 100]	148 [138 ; 158]	241/248	99,6 [97,7 ; 100]	167 [155 ; 179]	0,4 [-1,16 ; 2,30]	10

*n : effectif analysé / N : effectif randomisé

** MGT : moyenne géométrique des titres en mUI/mL

*** Non-infériorité démontrée si la borne inférieure de l'IC 95 % bilatéral de la différence > - Δ %

****Réponse vaccinale :

- Concentration Ac ≥ 4x limite inférieure de quantification (LLOQ) si concentration pré-dose 1 < 4x LLOQ
- Concentration Ac ≥ taux pré-dose 1 si concentration pré-dose 1 ≥ 4x LLOQ

Il n'y a pas de donnée disponible sur l'interchangeabilité des vaccins HEXYON et INFANRIX HEXA en primo-vaccination. Pour la dose de rappel, le RCP indique que le vaccin « HEXYON peut être utilisé comme rappel chez les personnes qui ont été précédemment vaccinées à l'aide d'un autre vaccin hexavalent ou d'un vaccin pentavalent DTPCa/Hib associé à un vaccin monovalent de l'hépatite B ».

09.2 Tolérance

9.2.1 Données des études cliniques

Le profil de tolérance de HEXION a été évalué au cours de 14 études cliniques ayant inclus 5 823 sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin (15 174 doses administrées en primovaccination et 2 469 doses de rappel).

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au site d'injection à type de douleur et d'érythème, une irritabilité et des pleurs (≥ 1 cas sur 10 vaccinés). En primovaccination, les réactions au site d'injection ont été plus fréquentes après vaccination par HEXYON qu'avec INFANRIX HEXA (87% vs 79%). Certains EI ont également été plus fréquents avec HEXYON après co-administration avec le vaccin PREVENAR et notamment : les douleurs au point d'injection, les érythèmes et les réactions fébriles. Globalement, la fréquence des autres EI a été comparable avec les deux vaccins.

Au total, 247 EI graves ont été rapportés après vaccination par HEXYON dont 4 cas ont été considérés comme liés à la vaccination : un cas d'hypotonie – hyporéactivité, un cas de convulsions et deux cas de réactions fébriles. Un cas d'œdème étendu d'un membre a également été signalé. Aucun cas de réaction anaphylactique n'a été rapporté et aucun cas de convulsion n'a été considéré comme lié à la vaccination par HEXYON. Deux décès considérés comme non liés à la vaccination par HEXYON ont été rapportés (et aucun après vaccination par INFANRIX HEXA) : un cas d'asphyxie par suffocation 53 jours après la première dose de vaccin et un cas de « mort subite » 24 jours après la deuxième dose de vaccin.

9.2.2 Données complémentaires

RCP :

Certains risques particuliers sont signalés dans le RCP :

- **Œdème étendu du membre** (effet indésirable rapporté avec HEXYON) : de larges réactions au site d'injection (> 50 mm), incluant un œdème du membre pouvant s'étendre du point d'injection à l'une ou l'autre des articulations adjacentes ont été rapportées chez l'enfant. Ces réactions apparaissent dans les 24 à 72 heures après la vaccination et peuvent être associées à des symptômes de type érythème, chaleur, sensibilité ou douleur au site d'injection. Elles disparaissent spontanément dans les 3 à 5 jours. Le risque semble être dépendant du nombre

de doses de vaccin contenant la valence coquelucheuse acellulaire administrées auparavant, avec un risque accru après la 4^{ème} et 5^{ème} dose.

- **EI potentiels** (EI rapportés avec d'autres vaccins contenant un ou plusieurs des composants du vaccin HEXYON) :
 - Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique
 - Affections du système nerveux :
 - o Convulsions avec ou sans fièvre,
 - o Syndrome de Guillain-Barré et neuropathie du plexus brachial ont été rapportés après l'administration d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique,
 - o Neuropathies périphériques (polyradiculonévrite, paralysie faciale), névrite optique, démyélinisation du système nerveux central (sclérose en plaques) ont été rapportées après administration d'un vaccin hépatite B,
 - o Encéphalopathie/encéphalite.
 - Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins),
 - Troubles généraux et anomalies au site d'administration : des réactions œdémateuses de l'un ou des deux membres inférieurs peuvent survenir après la vaccination par un vaccin contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b. Ces réactions surviennent principalement après la primovaccination, dans les premières heures suivant la vaccination. Ces réactions peuvent s'accompagner de cyanose, érythème, purpura transitoire et de pleurs sévères. Ces réactions disparaissent spontanément dans les 24 heures sans séquelle.

Plan de gestion des risques (PGR) :

Les risques importants, identifiés ou potentiels, suivis dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) européen associé à l'AMM sont : œdème étendu du membre, épisode d'hypotonie-hyporéactivité, convulsions avec ou sans fièvre, réaction anaphylactique, apnée, encéphalopathie, encéphalite / encéphalomyélite aiguë disséminée, mort subite du nourrisson / mort subite inexpliquée, maladie grave inopinée du nourrisson.

Pharmacovigilance :

Les données de pharmacovigilance disponibles au 17 octobre 2014 ont fait l'objet d'une analyse transmise à l'agence européenne du médicament (EMA). A cette date, 18 cas de convulsions avec ou sans fièvre avaient été rapportés dont 16 cas survenus avec une chronologie compatible avec la vaccination ainsi que 2 cas de réactions anaphylactiques avec une relation de causalité jugée probable avec la vaccination. Cette analyse n'a pas mis en évidence de nouveau signal concernant la tolérance de HEXYON.

09.3 Résumé & discussion

HEXYON est un vaccin hexavalent indiqué chez le nourrisson, à partir de l'âge de 6 semaines et jusqu'à 24 mois, pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* type b (Hib). Il se présente sous une forme liquide injectable en seringue préremplie prête à l'emploi.

L'évaluation de HEXYON repose sur des données d'immunogénicité et de tolérance.

Les données d'immunogénicité montrent une réponse vaccinale satisfaisante (supérieure aux seuils protecteurs prédéfinis) ainsi que la non infériorité de HEXYON par rapport à INFANRIX HEXA pour l'ensemble des valences vaccinales. Aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible chez les nourrissons immunodéprimés ou prématurés ainsi que sur l'interchangeabilité des vaccins HEXYON et INFANRIX HEXA en primo-vaccination.

Le profil de tolérance du vaccin HEXYON peut être considéré comme satisfaisant et proche de celui du vaccin INFANRIX HEXA malgré une fréquence plus importante des réactions locales.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez les nourrissons, la vaccination contre la coqueluche, la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite est préconisée avec deux injections de vaccin combiné contenant la valence coqueluche acellulaire et les composantes tétaniques et diphtériques à concentration normale (DTCaPolio) à l'âge de 2 et 4 mois, suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois. La vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b est recommandée selon les mêmes modalités, avec un vaccin pentavalent combinant les valences DTCaPolio et Hib. La vaccination contre l'hépatite B est également recommandée chez tous les nourrissons selon un schéma à 3 doses, en respectant un intervalle d'au moins 5 mois entre la 2^{ème} et la 3^{ème} dose. L'utilisation d'un vaccin hexavalent combinant les valences DTCaPolio, Hib et hépatite B permet d'immuniser contre ces maladies en une seule injection aux âges de 2, 4 et 11 mois, selon le schéma vaccinal recommandé (calendrier vaccinal 2015)¹¹.

Le vaccin HEXYON peut être utilisé pour la primovaccination et la vaccination de rappel du nourrisson selon les schémas figurant au calendrier vaccinal actuel.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ La diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, les infections à *Haemophilus influenzae* type b et l'hépatite B sont des infections graves.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport immunogénicité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives vaccinales (vaccin hexavalent INFANRIX HEXA et co-administration de vaccins contenant une ou plusieurs des valences associées dans les vaccins hexavalent).

▶ Intérêt de santé publique :

En France, le poids de santé publique associé à la diphtérie, au tétanos, à la poliomyélite, à la coqueluche, aux infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b et à l'hépatite B chez l'enfant est faible compte tenu de l'efficacité des stratégies de prévention généralisées mises en place depuis de nombreuses années. Celui de l'hépatite B est toutefois considéré comme modéré chez l'adulte du fait du nombre de porteurs chroniques de l'antigène HBs (estimé à 280 821 personnes (IC95% [179 730 ; 381 913] en 2004), et des cirrhoses et des hépatocarcinomes qu'elle engendre.

La prévention de la diphtérie, du tétanos, de la poliomyélite, de la coqueluche, des infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b ainsi que de l'hépatite B dont la vaccination est la mesure de prévention la plus efficace, et en complément du dépistage de l'hépatite B dans les groupes à risque, constituent des besoins de santé publique établis :

- Objectif 42 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique visant à atteindre ou maintenir (selon les maladies) un taux de couverture vaccinale d'au moins 95% pour les maladies à prévention vaccinale relevant de recommandations de vaccination en population générale ;

¹¹ Calendrier vaccinal 2015. Disponible en ligne : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf

- Objectif 3.2 établi en 2010 par le Haut Conseil de la Santé Publique visant à atteindre chez les enfants âgés de 24 mois, une couverture vaccinale de 80% pour la primovaccination complète par le vaccin de l'hépatite B.

En France, les objectifs fixés sont atteints pour 5 maladies dans la population des jeunes enfants et sont en cours d'être atteints pour la valence B uniquement chez les jeunes enfants (Couverture vaccinale hépatite B « 3 doses » à l'âge de 24 mois de 78,1% en 2012 estimé à partir des Certificats de santé du 24ème mois) dont la couverture vaccinale a été marquée par une forte progression en France depuis le remboursement d'INFANRIX HEXA en 2008.

Ainsi, les objectifs de maintenir ces taux de couverture vaccinale élevés demeurent et la disponibilité de vaccins hexavalents dont HEXYON contribue à l'atteinte de ces objectifs et donc à répondre aux besoins de santé publique identifiés. S'il est peu probable que la mise à disposition de ce vaccin puisse contribuer, à elle seule, à une amélioration supplémentaire de la couverture vaccinale, sa disponibilité apparaît utile notamment lors de situations de tensions d'approvisionnement, fréquemment rencontrées avec les vaccins.

L'efficacité du vaccin HEXYON est essentiellement fondée sur des données d'immunogénicité, comme pour INFANRIX HEXA, démontrant sa non-infériorité par rapport à celui-ci sur l'ensemble des valences.

Bien que provoquant plus fréquemment des réactions locales, y compris de grade 3, et de la fièvre en primovaccination, la tolérance de HEXYON est satisfaisante.

Par ailleurs, la formulation en seringue prête à l'emploi permet de limiter les risques potentiels d'erreurs médicamenteuses (en particulier lors de la reconstitution pour la valence Hib).

En conséquence, la spécialité HEXYON présente un intérêt pour la santé publique, au même titre qu'INFANRIX hexa.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HEXYON est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies invasives à *Haemophilus influenzae* type b » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que HEXYON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à INFANRIX HEXA pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* type b, chez le nourrisson.

011.3 Population cible

La population cible de HEXYON est représentée par l'ensemble des nourrissons n'ayant pas de contre-indication au vaccin.

Selon les données de l'INSEE¹², 811 510 naissances ont été recensé en France en 2013 (hors Mayotte).

¹² Données démographiques de l'Institut national de la statistique et des études économique. Population, Naissances/Fécondité. Disponibles sur : http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=if9

Sur cette base, la population cible de HEXYON peut être estimée à environ 800 000 nourrissons par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription et d'utilisation.

► Autres demandes

La Commission souligne la nécessité du maintien sur le marché des vaccins pentavalents et tétravalents actuellement disponibles.

Elle insiste pour que toute disposition soit prise afin de limiter les ruptures de stock des vaccins.

Annexe : Avis du Haut Conseil de la santé publique du 20 février 2015 relatif à l'utilisation du vaccin hexavalent HEXYON



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à l'utilisation du vaccin hexavalent Hexyon® destiné à la primo-vaccination et à la vaccination de rappel des nourrissons contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections invasives à *Haemophilus influenzae b*

20 février 2015

Le vaccin Hexyon® (Sanofi Pasteur MSD) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 17 avril 2013 pour la primo-vaccination et la vaccination de rappel des nourrissons contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies invasives à *Haemophilus influenzae b* (Hib) chez le nourrisson à partir de l'âge de 6 semaines et jusqu'à 24 mois. Le vaccin Hexyon® est présenté sous une forme liquide injectable de 0,5 ml, prête à l'emploi.

Le schéma recommandé par cette AMM comportait une primo-vaccination à trois doses de 0,5 ml espacées d'au moins 4 semaines suivies d'un rappel administré de préférence au cours de la deuxième année de vie, au moins 6 mois après la dernière dose de primo-vaccination. Depuis, un avis positif du CHMP de l'EMA (*Committee for Human Medical Product* de l'Agence européenne des médicaments) pour une extension d'AMM pour un schéma à deux doses suivi d'un rappel a été donné à partir d'une étude complémentaire.

Le Haut Conseil de la santé publique s'est de ce fait autosaisi pour examiner les données d'immunogénicité et de tolérance disponibles pour ce vaccin afin de se prononcer sur son utilisation éventuelle dans le cadre du calendrier vaccinal français du nourrisson.

L'argumentaire sur lequel s'appuient les recommandations émises par le HCSP est détaillé dans le rapport joint à cet avis.

Le vaccin Hexyon® a fait l'objet de douze études d'immunogénicité et de tolérance évaluant plusieurs schémas à trois doses qui ont été versées au dossier initial d'AMM (schémas classiques du nourrisson de type 2, 4, 6 mois, 2, 3, 4 mois et 6, 10, 14 semaines suivis d'un rappel à 15-18 mois ou 16-19 mois). Trois études ont permis de comparer le vaccin Hexyon® au vaccin Infanrix Hexa®. La co-administration a été également évaluée avec les vaccins pneumococcique conjugué (Prevenar-7® - Pfizer Holding France), rotavirus (Rotarix® - GlaxoSmithKline) pour la primo-vaccination et avec le vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole (Trimovax® - Pasteur Vaccins) + vaccin varicelle (Varilrix® - GlaxoSmithKline) pour le rappel. L'immunogénicité du vaccin Hexyon® peut être considérée, pour la totalité des antigènes du vaccin, comme similaire à celle obtenue avec le vaccin Infanrix Hexa®, tant en primo-vaccination qu'au rappel ainsi qu'en co-administration avec les différents vaccins évalués.

Une étude d'immunogénicité a été réalisée avec le schéma réduit 3, 5, 11-12 mois. Cette étude montre la non-infériorité du vaccin Hexyon® vis-à-vis du vaccin Infanrix Hexa® pour la totalité des antigènes vaccinaux. Cette étude a comporté la co-administration avec le vaccin Prevenar 13®.

Le profil de tolérance du vaccin Hexyon® est considéré comme acceptable et proche de celui observé avec le vaccin Infanrix Hexa® pour les différents schémas vaccinaux proposés dans l'AMM.

Les conclusions du CHMP sont que le schéma vaccinal du vaccin Hexyon® comporte deux doses espacées d'au moins huit semaines ou trois doses espacées d'au moins quatre semaines administrées selon un schéma conforme aux recommandations officielles. Une dose de rappel (comportant la valence *Haemophilus*) doit être administrée au moins six mois après la dernière dose de primo-vaccination.

Il n'y a pas de données disponibles sur l'interchangeabilité des vaccins Hexyon® et Infanrix Hexa® en primo-vaccination et lors du rappel. Toutefois, le libellé d'AMM indique que le vaccin « Hexyon® peut être utilisé comme rappel chez les personnes qui ont été précédemment vaccinées à l'aide d'un autre vaccin hexavalent ou d'un vaccin pentavalent DTPCa/Hib associé à un vaccin monovalent de l'hépatite B. » (extrait RCP) [1].

Compte tenu de ces éléments, le Haut Conseil de la santé publique considère que le vaccin Hexyon® peut être utilisé pour la primo-vaccination et la vaccination de rappel du nourrisson selon les schémas actuels figurant au calendrier vaccinal français en vigueur.

Le CTV a tenu séance le 12 février 2015 : 17 membres qualifiés sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 17 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 20 février 2015 : 7 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 7 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Référence

[1] HEXYON®. Résumé des caractéristiques du produit. Community register of medicinal products for human use. Decision (2013)2303 of 17/04/2013

Disponible sur http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130417125771/anx_125771_fr.pdf (consulté le 10/02/2015).

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 20 février 2015

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr