



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 janvier 2009

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 6 novembre 2007 (JO du 13 novembre 2007)

VACCIN GENHEVAC B PASTEUR 20 µg/0,5 ml, suspension injectable en seringue préremplie

Boîte de 1 (CIP : 330 503-6)

Laboratoire Sanofi Pasteur MSD

antigène de surface du virus de l'hépatite B recombinant (protéines S et pré S₂)
Code ATC : J07BC01

Date de l'AMM initiale 21/12/1987- rectificatif 2 juillet 2004

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

Indications Thérapeutiques :

« Ce vaccin est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection par le virus de l'hépatite B causée par tous les sous-types connus chez les sujets de tout âge considérés à risque d'exposition au virus.

Les groupes à risque devant être vaccinés sont déterminés sur la base des recommandations officielles.

L'hépatite D, provoquée par le virus delta, n'apparaît pas en l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B. En conséquence, la vaccination avec ce vaccin protège indirectement contre l'infection par le virus delta ».

Posologie : cf. R.C.P.

Données de prescriptions :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel août 2008), cette spécialité a fait l'objet de 132 000 prescriptions.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée.

Les données acquises de la science sur la prévention de l'infection concernée et les modalités de prise en charge ont été prises en compte^{1, 2, 3, 4}. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans les indications de l'A.M.M.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M et selon les recommandations du calendrier vaccinal actuellement en vigueur.

Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

¹ PSUR (période 1^{er} janvier 2003-20 décembre 2007)

² Calendrier vaccinal 2008

³ Vaccination contre le virus de l'hépatite B Résumé des débats de la Commission nationale de pharmacovigilance du 30 septembre 2008

⁴ Avis relatif à la vaccination contre l'hépatite B - Avis du Haut Conseil de la santé publique du 2 octobre 2008 (joint en annexe)

Annexe

Avis relatif à la vaccination contre l'hépatite B (Avis du Haut Conseil de la santé publique du 2 octobre 2008)

Le Haut Conseil de la santé publique :

1. a pris connaissance de la publication dans la revue *Neurology* d'une nouvelle analyse issue de la cohorte neuropédiatrique KIDSEP⁵ étudiant une association éventuelle entre vaccination contre l'hépatite B et risque d'atteinte démyélinisante du système nerveux central.

Les auteurs de l'étude concluent, en analysant l'ensemble des cas et des témoins, à l'absence de lien entre la vaccination contre l'hépatite B chez l'enfant et le risque de survenue ultérieure d'une atteinte démyélinisante du système nerveux central, incluant la sclérose en plaques, quels que soient le nombre d'injections, le délai et la marque du vaccin.

Les auteurs ont poursuivi leur analyse dans de multiples sous-groupes. Dans un de ces sous-groupes (défini par les enfants observant le calendrier vaccinal et vaccinés depuis plus de trois ans par le vaccin Engerix B®), ils rapportent une association statistique entre un antécédent de vaccination contre l'hépatite B et l'observation d'une affection démyélinisante.

2. partage l'avis et les critiques méthodologiques émises par le groupe d'experts épidémiologistes réunis par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), ainsi que l'analyse et l'avis de la Commission nationale de pharmacovigilance⁶.

Ces experts ont confirmé que le résultat principal de cette analyse ne montre pas d'association chez l'enfant entre un antécédent de vaccination contre l'hépatite B et un épisode de démyélinisation aiguë centrale.

Ils estiment que le résultat de l'analyse statistique complémentaire du sous-groupe d'enfants ayant observé le calendrier vaccinal, analyse conduite *a posteriori*, présente les caractéristiques d'un résultat statistique fortuit. Les auteurs eux-mêmes, dans la discussion de l'article, soulignent que leurs résultats concernant le vaccin Engerix B® ont été obtenus sur la base d'une analyse de sous-groupes et qu'ils sont donc susceptibles d'être faussement significatifs, du fait des comparaisons multiples réalisées.

3. prend acte des données épidémiologiques concernant l'hépatite B en France fournies par l'Institut de veille sanitaire (InVS) :

- Ces données suggèrent que l'incidence des infections aiguës a diminué d'environ 8 500 cas en moyenne par an au début des années 1990, avant la mise en place de la vaccination des nourrissons et des enfants, à environ 650 cas en moyenne par an, tous âges confondus entre 2004 et 2007 [1].

D'après la littérature, le nombre total d'infections incluant les formes asymptomatiques est de 2,5 à 5 fois plus élevé que le nombre de formes symptomatiques, soit actuellement environ 2 500 nouveaux cas par an contre environ 30 000 au début des années 1990 [2]. Durant la même période, le nombre annuel de transplantations pour hépatite fulminante a par ailleurs fortement diminué.

- Le poids de la maladie a longtemps été sous-estimé. **En 2004, on estimait à 280 000 le nombre d'adultes porteurs de l'antigène HBs et à plus de 3 millions le nombre d'adultes qui**

⁵ Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S and 2 2 Tardieu M. *Neurology* Oct 2008; *In Press*

⁶ <http://www.datapressepremium.com/rmdiff/PVCNVHB.doc>

avaient été infectés par le virus de l'hépatite B au cours de leur vie, ceux-ci résultant pour la plupart d'une contamination ancienne [3]. De même, une étude effectuée à partir des certificats de décès de 2001 a estimé à environ 1 300 le nombre annuel de décès imputables à l'hépatite B en France, essentiellement par cirrhose hépatique ou cancer primitif du foie [4].

- A ce jour, l'InVS estime que, chez les enfants vaccinés entre 1994 et 2007, environ 20 000 nouvelles infections, 8 000 hépatites aiguës, 800 infections chroniques et 40 hépatites fulminantes ont été évitées. Ces résultats reflètent en grande partie la couverture vaccinale élevée obtenue entre 1994 et 1997 chez les adolescents (estimée à 76 % chez les enfants de 11 ans et 65 % chez les adolescents plus âgés).

L'InVS attire l'attention sur le fait qu'en l'absence d'augmentation de la couverture vaccinale chez l'enfant (actuellement inférieure à 30 % chez les nourrissons et de l'ordre de 40 % chez les pré-adolescents [5]), les effets bénéfiques de la vaccination ne se maintiendront pas à la hauteur des cas évités mentionnés ci-dessus. En effet, les enfants ayant bénéficié des couvertures vaccinales élevées atteintes entre 1994 et 1997 vont progressivement quitter la tranche d'âge des 20-29 ans, période de risque maximal d'infection par le virus de l'hépatite B.

En conclusion, le Haut Conseil de la santé publique :

- considère
 - que cette nouvelle publication n'apporte aucun élément scientifiquement fondé en faveur d'un lien entre la vaccination contre l'hépatite B du sous-groupe visé et la survenue d'atteinte démyélinisante du système nerveux central ;
 - que l'hépatite B reste un problème de santé publique en France ;
- recommande :
 - le maintien de la politique vaccinale vis-à-vis de l'hépatite B chez l'enfant, telle qu'elle est définie dans le calendrier vaccinal ;
 - le renforcement de la mise en oeuvre de cette politique, compte tenu des faibles couvertures vaccinales actuelles.

Références

- [1] Antona D, Letort MJ, Le Strat Y, Pioche C, Delarocque-Astagneau E, Lévy-Bruhl D. Surveillance des hépatites B aiguës par la déclaration obligatoire, France, 2004-2006. Bull Epidemiol Hebd 2007; 51-52: 425-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/51_52/beh_51_52_2007.pdf
- [2] Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. Pediatr Infect Dis J 1993 ;12(5) :433-437
- [3] Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. InVS, Saint-Maurice, mars 2007. 114p.
http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf
- [4] Marcellin P, Péquignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, Antona D, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: Evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. J Hepatol.2008;48:200-7.
- [5] Antona D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D, Guignon N, De Peretti C, Niel X, et al. Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004, Bull Epidemiol Hebd 2007, 6 : 45-49.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/06/beh_06_2007.pdf