

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

17 octobre 2001

PENTAVAC, poudre et suspension pour suspension injectable B/1-B/20

Laboratoires AVENTIS PASTEUR MSD

Anatoxine diphtérique

Anatoxine tétanique

Antigènes de Bordetella pertussis (anatoxine, Hémagglutinine filamenteuse)

Virus poliomyélitique inactivé (type 1, 2, 3)

Polyoside Haemophilus influenzae type b conjugué à la protéine tétanique

Date de l'AMM : 18 juin 2001

Motif de la demande : modification du schéma d'administration : administration possible dès la primovaccination

B/1 : Spécialité inscrite sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités

B/20 : Spécialité inscrite sur la liste Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA

Principe actif :

Anatoxine diphtérique

Anatoxine tétanique

Antigènes de *Bordetella pertussis* (anatoxine, Hémagglutinine filamenteuse)

Virus poliomyélitique inactivé (type 1, 2, 3)

Polyoside *Haemophilus influenzae* type b conjugué à la protéine tétanique

Originalité :

De même que INFANRIXQUINTA, ce vaccin pentavalent inclut une valence coquelucheuse acellulaire ayant obtenu l'indication en primovaccination.

La valence coquelucheuse acellulaire est composée de 2 fractions antigéniques.

La suspension injectable doit être reconstituée extemporanément avant utilisation.

Indication :

Ce vaccin est indiqué dans la prévention conjointe des infections invasives à *Haemophilus influenzae* type b (méningites, septicémies, cellulites, arthrites, épiglottites...), de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche et de la poliomyélite,

- en primovaccination chez les nourrissons à partir de l'âge de 2 mois,

- en rappel, un an après la primovaccination au cours de la deuxième année de vie.

Posologie :

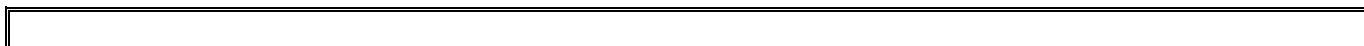
Primovaccination : 3 injections espacées d'un mois soit, en suivant le calendrier officiel, à l'âge de 2, 3, 4 mois.

Rappel : 1 injection un an après la primovaccination soit, en général, entre 16 et 18 mois.

Mode d'administration :

Administrer par voie intramusculaire.

L'administration se fera de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse (tiers moyen).



II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC 2001

J : Anti-infectieux
07 : Vaccins
CA : Vaccins bactériens et viraux associés

Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique

INFANRIXQUINTA poudre et suspension pour suspension injectable flacon et seringue préremplie

Médicaments à même visée thérapeutique

- Vaccins à 5 valences incluant une valence coquelucheuse à germe entier
PENTACOQ - PENTHIBEST
- Vaccins à 4 valences incluant une valence coquelucheuse acellulaire et associé à un vaccin haemophilus
TETRAVAC associé à Act-Hib ou HIBest
INFANRXTETRA associé à Act-Hib ou HIBest

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Le dossier clinique comprend :

- 2 études comparatives (n=500) évaluant l'immunogénicité et la tolérance du vaccin DTCoq acellulaire versus le vaccin DTCoq à germe entier en primo-vaccination
- une étude comparative (n=355) évaluant l'immunogénicité et la tolérance du vaccin DTCaP (TETRAVAC) acellulaire versus DTCP (TETRACOQ) à germe entier en primovaccination et en rappel
- des études comparatives évaluant l'immunogénicité et la tolérance de PENTAVAC versus TETRAVAC acellulaire et Act-HIB administrés séparément en primo-vaccination (n=4 200) et en rappel (n=2 600)
- des données sur la persistance de l'immunogénicité à long terme (suivi sérologique à 5 ans)
- un essai d'efficacité protectrice comparatif DTCoq acellulaire versus DTCoq à germe entier réalisé au Sénégal entre 1990 et 1995 en primo-vaccination
- des données d'efficacité protectrice (période octobre 1997 – septembre 2000) par un suivi épidémiologique de la coqueluche en Suède chez des nourrissons vaccinés par PENTAVAC (primo-vaccination à 3-5 mois, rappel à 12 mois)

Immunogénicité

Les critères d'évaluation de la réponse immunitaire ont été les suivants :

- le pourcentage des sujets séropositifs avec des titres en anticorps :
≥ 0,01 UI/ml en primo-vaccination et 0,1UI/ml en rappel pour les anatoxines diphtérique et tétanique, multiplication par 4 des anticorps pré-vaccinaux anticoquelucheux(PT, FHA),
≥ 5 en inverse de dilution en séro-neutralisation pour les antigènes poliomyélitiques,
≥ 0,15 µg/ml indiquant une protection à court terme et ≥ 1 µg/ml indiquant une protection à long terme pour les anticorps anti-PRP
- les moyennes* des titres en anticorps
(*moyennes géométriques)

1- Réponse immunitaire 1 mois après primo-vaccination (tous schémas confondus) :

- 100 % des nourrissons ont développé un titre d'anticorps protecteur (> 0,01 UI/ml), vis à vis des antigènes diphtérique et tétanique.
- respectivement 93 % et plus de 88 % des nourrissons ont multiplié par quatre les titres prévacinaux d'anticorps dirigés contre les antigènes coquelucheux anti-PT et anti-FHA.
- 99 % des nourrissons ont développé des titres protecteurs en anticorps dirigés contre les virus de la poliomyélite de types 1, 2 et 3 (≥ 5 en inverse de dilution en séro-neutralisation).
- 97,2 % des nourrissons vaccinés ont développé un titre d'anticorps anti-PRP supérieur à 0,15 µg/ml.

2 - Réponse immunitaire après rappel (16 -18 mois):

- 100% des enfants ont développé des titres protecteurs en anticorps dirigés contre la diphtérie (> 0,1 UI/ml), le tétanos (> 0,1 UI/ml),
- 100% des enfants ont développé des titres protecteurs en anticorps dirigés contre les virus de la poliomyélite (≥ 5 en inverse de dilution en séro-neutralisation).
- respectivement 98 % et 99 % des enfants ont développé des titres protecteurs en anticorps dirigés contre les antigènes coquelucheux anti-PT et anti-FHA. Un titre en anticorps anti-PRP ≥ 1,0 µg/ml a été obtenu chez tous les enfants.

3 – Etude de suivi de l'immunogénicité anticoquelucheuse chez les enfants âgés de 5-6 ans :

Cette étude a montré que les titres en anticorps anti-PT et anti-FHA des enfants ayant reçu en primo-vaccination et en rappel les vaccins combinés acellulaires étaient au moins équivalents à ceux

observés chez des enfants du même âge ayant été vaccinés par les vaccins combinés coquelucheux à germes entiers.

Données d'efficacité protectrice de la valence coqueluche à 2 composants vis à vis de la coqueluche

L'efficacité protectrice vis-à-vis de la coqueluche typique est définie selon les critères de l'OMS (≥ 21 jours de toux paroxystique)

- Les données recueillies lors d'une étude réalisée au Sénégal (3 doses : 2,4,6 mois), comparant un vaccin incluant une valence coquelucheuse acellulaire composée de deux fractions antigéniques versus un vaccin incluant une valence coquelucheuse à germes entiers a montré que le pouvoir protecteur 12 mois après vaccination, était plus élevé après administration d'un vaccin à germe entier.

L'immunité induite par les vaccins à valence coqueluche à germe entier et acellulaire semble du même ordre.

En revanche 12 mois après la vaccination, l'immunité humorale induite par les vaccins à valence coqueluche à germe entier semble supérieure à celle induite par les vaccins à valence coqueluche acellulaire.

- Les données d'efficacité protectrice (période octobre 1997 – septembre 2000) par un suivi épidémiologique de la coqueluche en Suède sur une population estimée à 100 000 enfants

PENTAVAC est utilisé pour la vaccination des nourrissons selon un schéma de primo-vaccination de 2 doses à 3 et 5 mois et un rappel à 12 mois depuis le second semestre de 1998.

Nombre de cas de coqueluche observés en fonction de la période de vaccination et incidence pour 10 000 enfants années

Période de vaccination	Nombre d'enfants années	Nombre de cas	Incidence pour 10 000 enfants années
Avant dose 1 (Age < 3 mois)	25 215	82	32.5
Entre doses 1 et 2 (Age : 3 – 5 mois)	15 065	38	25.2
Entre les doses 2 et 3 (Age : 5 – 12 mois)	41 725	20	4.8
Après la dose 3 (Age > 12 mois)	32 635	1	0.9

Ces résultats montrent une diminution de l'incidence de la coqueluche en fonction du nombre de doses de vaccin administré.

Tolérance

Ce vaccin est mieux toléré que le vaccin à germe entier (Pentacoq) avec des différences significatives en terme de fréquence sur les réactions de type douleur, rougeur, gonflement au point d'injection, fièvre parfois ≥ 39 °C.

Par ailleurs, des convulsions avec ou sans fièvre et des épisodes d'hypotonie ou d'hypotonie-hyporéactivité ont été rapportés.

Service médical rendu

Ce vaccin prévient des infections graves. La vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, les infections à *Haemophilus influenzae* type b répond à des objectifs de santé publique et est intégrée au calendrier vaccinal.

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

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

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est important.

Calendrier vaccinal français / Recommandations du Conseil Supérieur d'hygiène publique de France (09 février 2001) :

Diphtérie – Tétanos – Coqueluche - Poliomyélite – *Haemophilus influenzae*

1-1 Primovaccination

Vaccination recommandée à partir de l'âge de 2 mois : 3 injections à 1 mois d'intervalle soit 2, 3, et 4 mois. Pour la primo-vaccination anticoquelucheuse, les vaccins à germes entiers sont recommandés de manière préférentielle. Cependant les vaccins acellulaires peuvent être utilisés.

1-2 Premier rappel (16-18 mois)

Les vaccins anticoquelucheux à germes entiers ou acellulaire peuvent être utilisés indifféremment.

Stratégie thérapeutique recommandée

La réduction de la fréquence des effets indésirables observée avec les vaccins à valence coquelucheuse acellulaire est contrebalancée par une efficacité protectrice inférieure à celle obtenue par les vaccins à germes entiers (essentiellement en terme de durée de protection).

Le niveau de couverture vaccinale des nourrissons pour la coqueluche est actuellement très élevé (96 à 98 %). Le meilleur profil de tolérance des vaccins à valence acellulaire ne semble pas pouvoir conduire à un gain en terme de couverture vaccinale.

Population cible

740 000 à 750 000 nourrissons sont susceptibles chaque année d'être vaccinés par PENTAVAC en primovaccination.

Amélioration du service médical rendu

De même que INFANRIXQUINTA, PENTAVAC incluant une valence coqueluche acellulaire ne représente pas d'amélioration du service médical rendu dans le cadre de la primo-vaccination par rapport aux vaccins pentavalents incluant une valence coqueluche à germes entiers (PENTACOQ – PENTHIBEST).

Recommandations de la Commission de la Transparence

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

Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %