

AVIS DE LA COMMISSION

10 juillet 2002

HEXAVAC, suspension injectable, vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, poliomyélitique inactivé, hépatite B (recombinant) et *Haemophilus influenzae* type b conjugué, adjuvé en seringue préremplie B/1 – B/10

Laboratoires AVENTIS PASTEUR MSD

Anatoxine diphtérique

Anatoxine tétanique

Anatoxine coquelucheuse purifiée

Hémagglutinine filamenteuse coquelucheuse purifiée

Antigène de surface du virus de l'hépatite B

Virus poliomyélitiques inactivés de type 1,2,3

Polyoside d'*Haemophilus influenzae* type b conjugué à l'anatoxine tétanique

Liste I

Date de l'AMM : 23 octobre 2000 – rectificatif : 24 octobre 2001

Caractéristiques de la demande :

B/1 : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

B/10 : inscription Collectivités

1 – CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif :

Anatoxine diphtérique
Anatoxine tétanique
Anatoxine coquelucheuse purifiée
Hémagglutinine filamenteuse purifiée
Antigène de surface du virus de l'hépatite B
Virus poliomyélitiques inactivés de type 1,2,3
Polyoside d'*Haemophilus influenzae* type b conjugué à l'anatoxine tétanique

1.2 Originalité :

HEXAVAC est le premier vaccin hexavalent à valence coqueluche acellulaire et incluant une 6^{ème} valence : Hépatite B.
La valence coqueluche est composée de 2 fractions antigéniques.
Ce vaccin est présenté en seringue prête à l'emploi.

1.3 Indication :

Ce vaccin combiné est indiqué pour la primo-vaccination et la vaccination de rappel des enfants contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B provoquée par tous les sous-types de virus connus, la poliomyélite et les infections invasives à *Haemophilus influenzae* type b.

1.4 Posologie et mode d'administration :

Primo-vaccination :

Le schéma de primo-vaccination comporte 2 ou 3 doses de 0,5 ml administrées durant la première année de vie en fonction des recommandations officielles. Un intervalle d'au moins un mois entre les doses doit être respecté par exemple 2, 3, 4 mois ; 2, 4, 6 mois ; 3, 5 mois

Rappel :

Après une primo-vaccination comportant 2 doses d'HEXAVAC (à savoir 3, 5 mois), une dose de rappel doit être administrée entre l'âge de 11 et 13 mois ; après une primo-vaccination comportant 3 doses d'HEXAVAC (soit 2, 3, 4 mois ; 2, 4, 6 mois), une dose de rappel doit être administrée entre l'âge de 12 et 18 mois en fonction des recommandations officielles.

HEXAVAC peut être administré comme dose de rappel à condition que le jeune enfant ait reçu une primo-vaccination complète avec chacun des antigènes contenus dans HEXAVAC, administrés sous forme de vaccin monovalent ou de vaccin combiné produits par Aventis Pasteur MSD.

Ce vaccin ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés, les adolescents ou les adultes.

HEXAVAC doit être administré par voie intramusculaire dans le quadriceps ou le deltoïde en alternant de préférence les sites pour les injections suivantes.

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

2.1 Classement dans la classification ATC

J : Antiinfectieux généraux à usage systémique
07 : Vaccins
C : Vaccins bactériens et viraux associés
A : Vaccins bactériens et viraux associés

2.2 Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicament de comparaison :

INFANRIX HEXA (SB) : non inscrit, non commercialisé

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique :

- Vaccin à 5 valences incluant une valence coquelucheuse acellulaire associé à un vaccin monovalent Hépatite B :

INFANRIXQUINTA ou PENTAVAC associé à HB-VAX-PRO 5 ou ENGERIX B10 ou GenHevac B

- Vaccins à 5 valences incluant une valence coquelucheuse à germes entiers associé à un vaccin monovalent Hépatite B :

PENTACOQ ou PENTHIBEST associé à HB-VAX-PRO 5 ou ENGERIX B10 ou GenHevac B

3 – ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1 Immunogénicité

- Schéma en 4 injections

En primo-vaccination :

- une étude comparative évaluant l'immunogénicité d'Hexavac (n = 423) versus vaccin pentavalent acellulaire (Pentavac) + vaccin hépatite B (n = 425) administrés en 2 sites d'injection séparés (étude pivot) selon le schéma 2, 4, 6 mois.

En rappel :

AVIS 2

l'administration du vaccin en rappel entre 12 et 18 mois d'âge a été évaluée chez des enfants qui avaient reçu en primo-vaccination le vaccin hexavalent

- Schéma en 3 injections

une étude évaluant l'immunogénicité d'Hexavac (n = 144) en 3 injections à 3, 5, 12 mois

Les titres d'anticorps protecteurs sont :

≥ 10 mUI/ml pour AgHBs,

≥ 0,15 µg/ml pour PRP,

≥ 0,01 UI/ml pour D et T,

≥ > 5 (en inverse de dilution) pour P,

≥ multiplication par 4 des titres d'anticorps anti PT et anti FHA

AgHBS : antigène de surface Hépatite B ; PRP : polyribosyl-ribitol phosphate ; PT : anatoxine Pertussique ; FHA : hémagglutinine filamenteuse

Réponse immunitaire 1 mois après primo-vaccination

Diphtérie et tétanos

100 % des nourrissons ont développé un titre d'anticorps protecteur (supérieur ou égal à 0,01 UI/ml).

Coqueluche.

Un peu plus de 90 % des nourrissons ont multiplié par 4 leur titre d'anticorps anti-PT et anti-FHA. La multiplication par un facteur quatre des titres post-vaccinaux d'anticorps est considérée comme le témoin d'une séroconversion.

Hépatite B

96,6 % des nourrissons ont développé un taux protecteur d'anticorps anti-HBs (supérieur ou égal à 10mUI/ml) Cependant la moyenne géométrique des titres était plus faible que celle du groupe comparateur.

Poliomyélite

100% des nourrissons ont développé des titres d'anticorps protecteurs anti-poliomyélitiques au-dessus du seuil de 5 (inverse de dilution en séroneutralisation) vis à vis des virus de type 1, 2, et 3.

Haemophilus

93,7 % des nourrissons avaient un titre d'anticorps anti-PRP supérieur ou égal à 0,15µg/ml ; la moyenne géométrique des titres était plus faible que celle du groupe comparateur □

Réponse immunitaire après dose de rappel

Diphtérie et tétanos

100 % des nourrissons ont développé un titre d'anticorps protecteur (supérieur ou égal à 0,01 UI/ml) vis à vis du tétanos et 98,8 % d'entre eux vis à vis de la diphtérie.

Coqueluche

Les titres d'anticorps anti-PT et anti-FHA ont été en moyenne multipliés respectivement par 7,4 et 4,3.

Hépatite B

- Schéma 4 injections

96,6 % des jeunes enfants ont développé des titres d'anticorps anti-HBs supérieurs ou égaux à 10 mUI/ml.

Les titres d'anticorps anti-HBs ont été multipliés en moyenne par 20,5 après la dose de rappel

- Schéma 3 injections

97,2% des jeunes enfants ont développé des titres d'anticorps anti-HBs supérieurs ou égaux à 10 mUI/ml

Poliomyélite

100 % des nourrissons ont développé un taux d'anticorps protecteur vis à vis des types 1, 2 et 3 des virus de la poliomyélite.

Haemophilus

Avant la dose de rappel, la moyenne géométrique des titres des anticorps anti-PRP était respectivement de 0,40 µg/ml et de 0,64 µg/ml pour HEXAVAC et pour le groupe comparateur.

Après la dose de rappel, la moyenne géométrique des titres est montée respectivement à 16,7 µg/ml et 23,0 µg/ml pour chaque groupe, indiquant une forte réponse anamnétique.

Des titres d'anticorps anti-PRP supérieurs ou égaux à 0,15 µg/ml et supérieurs ou égaux à 1 µg/ml ont été observés chez, respectivement, 100 % et 96,6 % des jeunes enfants.

D'autres essais ont donné des résultats comparables ou supérieurs. Des études de surveillance et de persistance à long terme des anticorps sont en cours et devraient apporter des informations complémentaires sur la durée de la protection.

3.2 Effets indésirables

Au cours d'essais cliniques, plus de 3 900 nourrissons et 4 400 jeunes enfants (âgés de 12 à 20 mois) ont été vaccinés avec HEXAVAC.

Les réactions fréquemment rapportées étaient rougeur et/ou induration/oedème/douleur au site d'injection, fièvre supérieure ou égale à 38°C, irritabilité, somnolence, perte d'appétit, insomnie, diarrhée et vomissements.

Aucune différence d'effets indésirables entre la première, la seconde et la troisième dose de la primo-vaccination n'a été notée à l'exception d'une augmentation du nombre de cas de fièvre supérieure ou égale à 38°C après la seconde dose de la primo-vaccination.

Le nombre de cas de fièvre supérieure ou égale à 40°C était augmenté après la dose de rappel mais restait < 1 %.

4 – CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

Ce vaccin prévient des infections graves.

La vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, 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/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives.

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

4.2 Amélioration du service médical rendu

L'administration des 6 valences en une injection unique facilitera le geste vaccinal. HEXAVAC, représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau 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).

Cette commodité d'emploi (1 injection au lieu de 2) pourrait contribuer à faciliter l'acceptation par les parents de la vaccination contre l'Hépatite B qui demeure un important problème de santé publique.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

La Commission se range à l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France - Section des maladies transmissibles - (séance du 16 mai 2002) relatif à l'utilisation des vaccins hexavalents

Les recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France sont :

Considérant d'une part

- Que la vaccination contre l'hépatite B de tous les nourrissons reste une importante mesure de prévention en France
- Que les vaccins combinés hexavalents contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccin acellulaire), la poliomyélite (vaccin inactivé) *Haemophilus influenzae* de type b et hépatite B (DTaCPHibVHB) ont été validés sur le plan de l'efficacité immunologique de l'ensemble des composantes y compris Hépatite B selon un schéma vaccinal compatible avec le calendrier vaccinal en vigueur en France, (une dose à l'âge de 2 mois, une dose à l'âge de 4 mois et une dose à 16-18 mois) pour la prévention de l'hépatite B, (Commission

AVIS 2

d'autorisation de mise sur le marché N° 326 du 10 janvier 2002).

- Que ce schéma doit être complété pour la prévention des autres maladies par une dose de vaccin pentavalent DTaCPHib administré à l'âge de 3 mois
- Que la disponibilité d'un vaccin hexavalent pour le nourrisson **serait de nature à** faciliter l'acceptation par les parents de la vaccination contre l'hépatite B, administrée dans le même geste vaccinal que les autres vaccins et permettre ainsi d'augmenter la couverture vaccinale dans cette tranche d'âge.
- Que le profil de tolérance des vaccins hexavalents est considéré comme satisfaisant.

Considérant d'autre part

- Que la vaccination contre l'hépatite B, sans être obligatoire, reste recommandée chez le nourrisson, mais qu'une vaccination plus tardive dans l'enfance est possible de par les caractéristiques épidémiologiques de l'infection par le virus de l'hépatite B en France
- Qu'aucune donnée complémentaire ne permet de modifier les recommandations formulées le 9 février 2001 par le CSHPF en matière d'utilisation préférentielle du vaccin à corps bactériens entiers pour la primo vaccination coquelucheuse.
-

Le Comité technique des vaccinations **recommande** :

- Pour les nourrissons dont les parents souhaitent qu'ils soient vaccinés contre l'hépatite B, l'utilisation du calendrier suivant :
 - 2 mois : vaccin hexavalent,
 - 3 mois : vaccin pentavalent,
 - 4 mois : vaccin hexavalent,
 - 16-18 mois : rappel hexavalent
- Aucun rappel de vaccination contre l'hépatite B n'est nécessaire par la suite.
- Pour les nourrissons dont les parents préfèrent surseoir à la vaccination contre l'hépatite B, d'utiliser **de préférence** pour la primo-vaccination un vaccin pentavalent à composante coquelucheuse à corps bactériens entiers, le rappel à 16-18 mois pouvant être effectué avec un vaccin pentavalent à composante coquelucheuse à corps bactériens entiers ou acellulaire. La vaccination contre l'hépatite B sera effectuée dans un temps ultérieur, avant l'âge de 13 ans, selon un schéma à 3 doses (0,1 mois, 6 mois), sans rappel.

Le **Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France** recommande d'autre part que la surveillance de la coqueluche en France continue d'explorer le statut vaccinal des cas, le nombre de doses reçues ainsi que la nature du vaccin coquelucheux utilisé. Enfin, il demande à la firme de fournir des données sur la réponse immunologique en anticorps HBs après la primo vaccination par vaccin hexavalent selon le schéma du calendrier vaccinal proposé ci-dessus, dans un délai de deux ans.

Cet avis ne peut être diffusé que dans son intégralité, sans suppression ni ajout)

4.4 Population cible

740 000 à 750 000 nourrissons sont susceptibles chaque année d'être vaccinés par les vaccins hexavalents en primo-vaccination et en vaccination de rappel .

4.5 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 des collectivités et divers services publics pour les populations et le schéma vaccinal recommandés par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France - Section des Maladies Transmissibles- le 16 mai 2002.

En tout état de cause, la Commission souligne la nécessité du maintien sur le marché des vaccins pentavalents et tétravalents à valence coquelucheuse à germes entiers et à valence coquelucheuse acellulaire et des vaccins tétravalents actuellement disponibles.

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

Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %