

AVIS DE LA COMMISSION

10 juillet 2002

**INFANRIX HEXA, poudre et suspension pour suspension injectable,  
vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, de l'hépatite B recombinant  
(adsorbé), poliomyélitique inactivé et de l'Haemophilus influenzae type b conjugué,  
adsorbé, seringue préremplie et flacon  
avec Bioset B/1 – B/10  
sans Bioset B/1 – B/10**

**Laboratoires GLAXOSMITHKLINE**

Anatoxine diphtérique

Anatoxine tétanique

Antigènes coquelucheux (Anatoxine pertussique, Hémagglutinine filamenteuse, Pertactine)

Antigène hépatite B

Virus poliomyélitiques inactivés (type 1, 2, 3)

Polyoside d'*Haemophilus influenzae* type b

Liste I

Date de l'AMM : 23 octobre 2000

Caractéristiques de la demande :

Présentations B/1 : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Présentations B/10 : inscription Collectivités



## 1 – CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1 Principe actif :

Anatoxine diphtérique  
Anatoxine tétanique  
Antigènes coquelucheux  
(Anatoxine pertussique, Hémagglutinine filamenteuse, Pertactine)  
Antigène hépatite B  
Virus poliomyélitiques inactivés (type 1, 2, 3)  
Polyoside d'*Haemophilus influenzae* type b

### 1.2 Originalité :

INFANRIX HEXA est le premier vaccin hexavalent à valence coqueluche acellulaire et incluant une 6<sup>ème</sup> valence : Hépatite B.

La valence coqueluche est composée de 3 fractions antigéniques.

La suspension injectable doit être reconstituée extemporanément avant utilisation.

### 1.3 Indication :

INFANRIX HEXA est indiqué pour la primovaccination et le rappel des nourrissons contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* type b.

### 1.4 Posologie :

Le schéma de primovaccination comporte 3 doses de 0,5ml (tels que 2, 3, 4 mois ; 3, 4, 5 mois ; 2, 4, 6 mois ; 3, 5 et 11 ou 12 mois). Un intervalle d'au moins 1 mois doit être respecté entre chaque dose.

Le schéma recommandé dans le cadre du « programme élargi de vaccination » (à l'âge de 6, 10, 14 semaines) ne peut être utilisé que si une dose de vaccin contre l'hépatite B a été administrée à la naissance.

Les recommandations nationales en vigueur pour la prophylaxie de l'hépatite B doivent être maintenues.

Lorsqu'une dose de vaccin contre l'hépatite B a été administrée à la naissance, INFANRIX HEXA peut être utilisé pour la seconde injection dès l'âge de six semaines. Si une seconde dose du vaccin contre l'hépatite B est nécessaire avant cet âge, un vaccin monovalent contre l'hépatite B doit être utilisé.

### Rappel :

L'administration d'une dose de rappel doit se baser sur les recommandations officielles. Infanrix Hexa peut être utilisé en dose de rappel sous réserve que le nourrisson ait reçu la totalité des injections du schéma de primovaccination pour chacun des antigènes contenus dans Infanrix Hexa, que ceux-ci aient été administrés comme vaccin monovalent ou comme vaccin combiné.

D'autres combinaisons d'antigènes ont été étudiées dans des études cliniques après primovaccination par Infanrix Hexa et peuvent être utilisées pour l'injection de rappel : vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire (DTCa), vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, *Haemophilus influenzae* type b (DTCa/Hib), vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, poliomyélitique inactivé, *Haemophilus influenzae* type b (DTCa-P/Hib) et DTCa-HepB-P.

*Mode d'administration :*

Infanrix Hexa doit être injecté par voie intramusculaire profonde, de préférence en des sites distincts à chaque injection.

## 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

HEXAVAC (Aventis Pasteur MSD) 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 :

INFANRIX QUINTA 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

▪ primovaccination

L'évaluation du vaccin INFANRIX Hexa administré en trois doses de primovaccination, repose notamment sur 4 études cliniques comparatives, évaluant l'efficacité et la tolérance du nouveau vaccin INFANRIX Hexa suivant différents schémas de primovaccination : 2,3,4 mois (n=411) – 3,4,5 mois (n=359) - 2,4,6 mois (n=268).

▪ *rappel*

Au total cinq études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité et de la tolérance d'INFANRIX Hexa administré en rappel de vaccination :

- deux études évaluant l'efficacité et la tolérance d'une 4<sup>ème</sup> dose d'INFANRIX Hexa au cours de la deuxième année de vie réalisées chez des enfants ayant reçu une primovaccination complète mais sans INFANRIX Hexa.
- Trois études évaluant l'efficacité et la tolérance d'une 4<sup>ème</sup> dose d'INFANRIX Hexa au cours de la deuxième année de vie réalisée chez des enfants ayant reçu une primovaccination complète avec INFANRIX Hexa. Les deux principales études correspondent au rappel de vaccination de deux études de primovaccination.

- schéma en 3 injections

Une étude évaluant l'immunogénicité d'INFANRIX HEXA (n=140) en 3 injections à 3, 5, 12 mois

• *Critères d'efficacité / immunogénicité*

Les titres en anticorps de chaque fraction antigénique ont été mesurés avant chaque injection et un mois après. Les critères d'évaluation de la réponse immunitaire ont été les suivants :

- le pourcentage des sujets séropositifs avec des titres en anticorps :
  - ≥ 0,1 UI/ml pour les anatoxines diphtérique et tétanique,
  - ≥ 5 unités ELISA/ml pour les antigènes coquelucheux (PT, FHA, PRN),
  - ≥ 8 en inverse de dilution en séroneutralisation 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 dans le cas de vaccins non conjugués anti *Haemophilus influenzae* b et arbitrairement extrapolés aux vaccins conjugués,
  - ≥ 10 mIU/ml pour les anticorps anti-HBs,
- les moyennes géométriques des titres en anticorps
- l'efficacité protectrice

**Résultats obtenus pour chacune des valences dans des études cliniques :**

• **Diphtérie - Tétanos - Coqueluche :**

Données immunologiques :

Un mois après l'administration des 3 doses de primovaccination, 98,5 à 100 % des nourrissons vaccinés avec Infanrix Hexa avaient des titres en anticorps ≥ 0,1 UI/ml pour le tétanos et la diphtérie.

Après l'administration d'une 4<sup>ème</sup> dose d'Infanrix Hexa au cours de la deuxième année de vie, 100% des nourrissons présentaient des titres en anticorps  $\geq 0,1$  UI/ml pour le tétanos et la diphtérie.

Un mois après l'administration des 3 doses de primovaccination, le taux de réponse global pour chacun des trois antigènes coquelucheux (anatoxine pertussique, hémagglutinine filamenteuse, pertactine) était compris respectivement entre 97,2 et 99,3 %, 95,2% et 100 % et 95,9 et 99,3 %.

Après l'administration d'une 4<sup>ème</sup> dose d'Infanrix Hexa au cours de la deuxième année de vie, les taux de réponse après rappel était respectivement d'au moins 97,2 %, 94,1 % et 100 % pour chacun des antigènes coquelucheux.

Il n'existe pas de corrélation entre la sérologie et la protection contre la coqueluche, l'efficacité du composant coquelucheux a été évaluée à partir d'études d'efficacité protectrice :

#### Données d'efficacité protectrice :

L'efficacité protectrice du composant DTCa, vis-à-vis de la coqueluche typique telle que définie selon les critères de l'OMS ( $\geq 21$  jours de toux paroxystique) a été évaluée dans 3 études:

- une étude prospective en aveugle menée en Allemagne chez des sujets exposés dans leur entourage (schéma 3, 4, 5 mois)

D'après les données recueillies à partir de sujets exposés dans l'entourage d'un cas index de coqueluche typique, l'efficacité protectrice du vaccin a été de 88,7 % 12 mois après vaccination.

- dans une étude d'efficacité menée sous l'égide du NIH en Italie (schéma 2, 4, 6 mois),

l'efficacité du vaccin a été de 84 % 12 mois après vaccination. Dans un suivi de cette cohorte, l'efficacité a été confirmée jusqu'à 60 mois après la fin du schéma de primovaccination sans l'administration d'une dose de rappel de vaccin coquelucheux.

#### Hépatite B :

Après primovaccination par Infanrix Hexa, 98,5 à 100 % des nourrissons ont développé des titres protecteurs en anticorps  $\geq 10$  mUI/ml.

Un mois après la dose de rappel, 97 à 100 % de ces nourrissons ont développé des titres protecteurs  $\geq 10$  mUI/ml.

#### . Poliomyélite

Un mois après la primovaccination, les taux de séroprotection pour chacun des trois sérotypes (types 1, 2 et 3) étaient respectivement compris entre 99,2 et 100 %, 94,5 et 100 % et 98,8 et 100%.

Après l'administration de la dose de rappel, plus de 98,5 %, 98,5 % et 100 % des nourrissons étaient protégés respectivement contre chacun des trois sérotypes.

#### . Haemophilus :

Un mois après la fin du schéma de primovaccination, la moyenne géométrique en anticorps était comprise entre 1,52 et 3,53  $\mu\text{g/ml}$ , soit 93,5 à 100 % des sujets présentant des titres en anticorps  $\geq 0.15$   $\mu\text{g/ml}$ .

Un mois après l'injection du rappel au cours de la deuxième année, la moyenne\* était comprise entre 19,1 et 94,0  $\mu\text{g/ml}$ , soit 99,5 à 100 % des sujets présentant des titres en anticorps  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/ml}$ .

Ces moyennes géométriques sont inférieures à celles constatées lors de l'administration séparée de Hib, mais ne sont pas différentes de celles constatées avec les vaccins enregistrés DTCa/Hib et DTCa-P/Hib.

La réponse humorale (mesurée par les taux sériques d'anticorps) est complétée par l'induction d'une réponse immunitaire cellulaire (ou mémoire immunitaire), qui a été constatée dès le quatrième mois suivant la fin du schéma de primovaccination par Infanrix Hexa. Des données obtenues lors d'études pragmatiques réalisées au Royaume-Uni ont montré que l'efficacité du vaccin Hib reste élevée pendant au moins 6 ans après la primovaccination, malgré un taux d'anticorps faible et l'absence de dose de rappel. Au vu de ces études, la mémoire immunitaire a été proposée comme un mécanisme important dans la protection à long terme contre les infections invasives à Hib.

L'efficacité du composé Hib de SmithKline Beecham Biologicals (lorsque combiné avec DTCa ou DTCa-P) a été et continue d'être étudiée dans le cadre d'une large étude de surveillance post-marketing menée en Allemagne. Après un suivi de 2 ans l'efficacité après trois doses de primovaccination par DTCa/Hib ou DTCa-P/Hib était de 98,8 %.

Des études de surveillance sont en cours et fourniront des informations complémentaires sur la durée de la protection.

### 3.2 Effets indésirables

#### Primovaccination :

Dans deux études contrôlées randomisées, les nourrissons inclus ont reçu en primovaccination 3 doses d'Infanrix hexa (n=2121) ou des injections séparées de vaccins commercialisés DTCa-P/Hib et hépatite B (HepB) administrés simultanément en des sites d'injection distincts (n=708). Au cours de ces études, Infanrix hexa a été aussi bien toléré que les vaccins administrés en sites séparés.

Effets indésirables *très fréquents* :

Réactions locales : douleur, rougeur, œdème au point d'injection.

Réactions générales : perte d'appétit, fièvre, somnolence, irritabilité.

#### Rappel :

Comme cela a été observé avec les vaccins DTCa et les vaccins combinés DTCa une augmentation de la réactogénicité a été rapportée après rappel avec Infanrix Hexa par rapport à la primovaccination, cependant la fréquence des symptômes considérés comme sévères a été faible. Une fièvre >39,5°C a été rapportée chez 3,3 % des nourrissons.

## 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.

INFANRIX HEXA, 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 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,

Avis 2

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 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 %