

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 mai 2014

IXIARO, suspension injectable

B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL (CIP : 34009 393 959 7 5)

Laboratoire NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS S.A.S

DCI	virus de l'encéphalite japonaise inactivé, souche SA(14)-14-2
Code ATC (2013)	J07BA02 (vaccins contre l'encéphalite)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Ixiaro est indiqué pour l'immunisation active contre l'encéphalite japonaise chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson de plus de 2 mois. »

SMR	Important pour l'immunisation active contre l'encéphalite japonaise chez les enfants de 2 mois à 18 ans uniquement dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.
ASMR	Compte tenu : - de la gravité des infections dues au virus de l'encéphalite japonaise, - de l'absence d'alternative ayant une AMM, et en dépit de données d'immunogénicité particulièrement limitées en zone non endémique, IXIARO apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prévention de l'encéphalite japonaise chez l'enfant (de 2 mois à 18 ans) dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	IXIARO est le seul vaccin désormais indiqué à partir de 2 mois pour l'immunisation active contre l'encéphalite japonaise. La Commission de la transparence souligne que les données d'immunogénicité et de tolérance disponibles en pédiatrie sont limitées chez les nourrissons de moins de 12 mois. Ce vaccin doit être utilisé selon les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique. Cette vaccination doit être complétée par des mesures individuelles de protection contre les piqûres de moustiques (répulsifs cutanés, vêtements couvrants, surtout le soir, et imprégnés d'insecticide et moustiquaire imprégnée d'insecticide).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Dates : 31/03/2009, 18/02/2010 (dose de rappel chez l'adulte) et 01/02/2013 (extension d'indication à partir de 2 mois)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2013 J J07 J07A J07AB J07AB02	Anti-infectieux généraux à usage systémique Vaccins Vaccins viraux Vaccins contre les encéphalites Encéphalite japonaise, virus entier inactivé

02 CONTEXTE

IXIARO dispose d'une AMM centralisée pour l'immunisation active contre l'encéphalite japonaise chez l'adulte. Dans cette indication, la Commission de la Transparence a octroyé le 23 septembre 2009 à IXIARO un SMR important et une ASMR II avec l'argumentaire suivant :

«Compte tenu :

- de la gravité des infections dues au virus de l'encéphalite japonaise,
- du pouvoir immunogène de ce vaccin,
- de l'absence d'alternative ayant une AMM,

IXIARO apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prévention de l'encéphalite japonaise chez l'adulte dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.»

Depuis l'évaluation par la Commission en 2009, le RCP a été modifié pour recommander une dose de rappel chez l'adulte dans la deuxième année après la primo-vaccination (rectificatif de l'AMM du 18/02/2010 et calendrier vaccinal de 2011).

Dans le cadre du programme d'investigation pédiatrique, ce vaccin a obtenu une extension d'indication le 1^{er} février 2013 chez les nourrissons à partir de 2 mois, les enfants et les adolescents qui fait l'objet du présent avis.

Le laboratoire sollicite une inscription aux Collectivités afin que ce vaccin puisse être disponible dans les centres agréés de vaccinations internationales.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« IXIARO est indiqué pour l'immunisation active contre l'encéphalite japonaise chez l'adulte, **l'adolescent, l'enfant et le nourrisson de plus de 2 mois.**

L'administration d'IXIARO doit être envisagée chez les sujets exposés à un risque d'infection par le virus lors d'un voyage ou dans le cadre de leur activité professionnelle. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

Adultes

La primovaccination consiste en deux injections séparées de 0,5 ml chacune, administrées selon le schéma suivant:

Première dose: jour 0.

Seconde dose: 28 jours après la première dose.

Il est recommandé aux personnes ayant reçu la première dose d'IXIARO de terminer le schéma de primovaccination en 2 doses avec IXIARO.

Chez les sujets n'ayant reçu qu'une seule dose en primovaccination, une protection totale contre la maladie pourrait ne pas être obtenue. Certaines données montrent, après une seconde injection administrée jusqu'à 11 mois après la première, des taux élevés de séroconversion (voir section 5.1).

Dose de rappel (adultes)

Une dose de rappel (troisième dose) doit être administrée dans la deuxième année (c.-à-d. 12-24 mois) après la primo-immunisation recommandée, avant une exposition éventuelle au virus de l'encéphalite japonaise (VEJ). Les personnes à risque continu d'infection par le virus de l'encéphalite japonaise (personnel de laboratoire ou personnes résidant dans une zone endémique) doivent recevoir une injection de rappel 12 mois après primo-immunisation (voir rubrique 5.1). Les données sur la nécessité de rappels ultérieurs ne sont pas disponibles.

Enfants et adolescents âgés de 3 à 18 ans :

La primovaccination consiste en deux injections séparées de 0,5 ml chacune, administrées selon le schéma suivant :

- Première dose : jour 0.
- Seconde dose : 28 jours après la première dose.

Enfants âgés de 2 mois à 3 ans :

La primovaccination consiste en deux injections séparées de 0,25 ml chacune, administrées selon le schéma suivant :

- Première dose : jour 0.
- Seconde dose : 28 jours après la première dose.

Voir la rubrique 6.6 du RCP pour les consignes de préparation de la dose de 0,25 ml pour les enfants âgés de 2 mois à moins de 3 ans.

Il est recommandé aux personnes ayant reçu la première dose d'IXIARO de terminer le schéma de primovaccination en 2 doses avec IXIARO.

Enfants âgés de moins de 2 mois :

La sécurité et l'efficacité d'IXIARO chez les enfants âgés de moins de 2 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Dose de rappel (enfants et adolescents)

Les données relatives au moment de l'administration de la dose de rappel et à la réponse chez les enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans) ne sont pas disponibles.

Mode d'administration :

Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire dans le muscle deltoïde. Chez les nourrissons, la région antérolatérale de la cuisse peut être utilisée comme site d'injection. IXIARO ne doit jamais être injecté par voie intravasculaire.

Exceptionnellement, IXIARO peut également être administré par voie sous-cutanée chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un risque d'hémorragies en raison de l'apparition possible d'un saignement lors de l'administration par voie intramusculaire. L'administration sous-cutanée peut entraîner une réponse insuffisante au vaccin (cf "Mises en garde, Précautions d'emploi"). Il convient toutefois de noter que l'on ne dispose pas de données d'efficacité clinique appuyant l'administration par voie sous-cutanée. »

05 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES VACCINS

Des données sur l'administration d'IXIARO avec les vaccins inclus dans le calendrier vaccinal ne sont pas disponibles. En effet, il est mentionné dans le RCP qu'aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'enfant et l'adolescent. Des études évaluant la co-administration d'IXIARO avec d'autres vaccins sont en cours (cf paragraphe 10.4 Programme d'études).

06 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

L'encéphalite japonaise est une maladie virale, due à l'infection par un flavivirus (famille du virus de la dengue, de la fièvre jaune, du chikungunya) transmis par piqûre du moustique du genre *Culex*, dont l'activité est nocturne, avec des pics d'activité au crépuscule et à l'aube.

Cette infection virale est majoritairement présente en Asie. Le réservoir viral est constitué par des oiseaux sauvages. Le porc est le principal hôte amplificateur et l'homme reste un hôte accidentel, principalement piqué lorsque les populations de moustiques infectés se développent de manière importante.

Dans les zones d'endémie, l'infection survient principalement chez les jeunes enfants. En effet, les enfants plus âgés et les adultes ayant déjà été infectés ont acquis une immunité définitive.

La maladie est exceptionnelle chez les voyageurs et peut survenir quel que soit l'âge. Toutefois, chez les expatriés et les voyageurs qui séjournent pendant des périodes prolongées dans des zones rurales où la transmission du virus de l'encéphalite japonaise est active, le risque d'encéphalite japonaise peut atteindre des proportions similaires à celles de la population locale.

Le tropisme principal de l'encéphalite japonaise est le système nerveux central. Les formes asymptomatiques prédominent. Il se produit en moyenne un cas symptomatique pour 250 infections. Les enfants et les jeunes adultes sont principalement touchés. Après une période d'incubation de 5 à 15 jours, le tableau clinique comporte de la fièvre, des signes méningés (nausées, vomissements, raideur de nuque, photophobie) et des signes d'encéphalite aiguë (stupeur, désorientation, coma, tremblements, convulsions, paralysies). Les enfants malades sont plus à risque de développer des convulsions focales ou généralisées (50-85% des cas contre 10% chez les adultes). La maladie, quand elle est symptomatique, peut laisser des séquelles neurologiques ou psychiatriques permanentes (mouvements anormaux, convulsions, paralysies, retard mental) dans 30 à 50% des cas et conduit au décès dans 20 à 30% des cas. Les séquelles paraissent plus sévères chez les enfants⁴.

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'encéphalite japonaise. Les mesures individuelles de protection contre les piqûres de moustiques (répulsifs cutanés, vêtements couvrants et moustiquaires imprégnés d'insecticide) sont importantes à respecter.

¹ Orphanet, encéphalite japonaise

² Centers for Disease Control and Prevention. Chapter 3. Infectious Diseases Related to travel. In: Health Information for International Travel 2014. New-York, Oxford University Press, 2014.

<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/japanese-encephalitis>

³ Avis relatif aux recommandations de la vaccination contre l'encéphalite japonaise par le vaccin IXIARO, HCSP, 20 septembre 2013 <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=381>

⁴ Halstead SB, Thomas SJ. Japanese Encephalitis: New Options for Active Immunization. Clin Infect Dis. 2010; 50(8): 1155-64

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Aucun autre vaccin ne dispose d'une AMM dans la prévention de l'encéphalite japonaise en Europe.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	OUI/NON	Populations
Etats-Unis	Oui (30/03/2009 et 05/2013)	A partir de 2 mois
Singapour	Oui (16/02/2012)	
Hong Kong	Oui (08/10/2010)	
Australie	Oui (23/01/2009)	Chez l'adulte à partir de 18 ans (spécialité JESPECT, laboratoire CSL)
Canada	Oui (30/10/2009)	Chez l'adulte à partir de 18 ans
Israël	Oui (29/05/2011)	
Macau	Non (autorisation temporaire d'importation, 01/2011)	
Suisse	Oui (06/05/2010)	
Nouvelle Zélande	Oui (18/10/2012)	

09 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 23 septembre 2009 (Inscription aux Collectivités)
Indication	IXIARO est indiqué chez l'adulte pour l'immunisation active contre l'encéphalite japonaise. L'administration d'IXIARO doit être envisagée chez les sujets exposés à un risque d'infection par le virus lors d'un voyage ou dans le cadre de leur activité professionnelle.
SMR	SMR important Le service médical rendu par ce vaccin est important dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique, à savoir, dans les régions où le virus circule, pour : • toutes les personnes âgées de 18 ans et plus, expatriées ou devant résider plus de 30 jours, • tous les voyageurs âgés de 18 ans et plus, avec une activité extérieure importante, plus particulièrement dans les zones de rizières ou de marécages, pendant la période de transmission du virus, notamment pendant la saison des pluies, quelle que soit la durée du séjour. Les activités suivantes sont considérées comme à risques : nuit à la belle étoile sans moustiquaire, camping, travail à l'extérieur, cyclisme, randonnée, ... en particulier dans des zones où l'irrigation par inondation est pratiquée.
ASMR	ASMR II Compte tenu : - de la gravité des infections dues au virus de l'encéphalite japonaise, - du pouvoir immunogène de ce vaccin - de l'absence d'alternative ayant une AMM, IXIARO apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prévention de l'encéphalite japonaise chez l'adulte dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.

010 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a présenté les résultats de deux études de phases III évaluant la tolérance et l'immunogénicité d'IXIARO chez des enfants âgés entre 2 mois et 18 ans (cf tableau 1) :

- en zone endémique : étude comparative IC51-323
- en zone non endémique : étude non comparative IC51-322.

Tableau 1 : résumé des 2 études de phase III en pédiatrie

Etude	Critère principal	Groupes de vaccination	N total / N IXIARO	Pays
IC51-323 comparative ouverte	tolérance	IXIARO 0,5 ml 2 injections IM (J0 et J28) pour les <u>sujets ≥ 3 ans</u> ou IXIARO 0,25 ml 2 injections IM (J0 et J28) pour les <u>sujets < 3 ans</u> Versus HAVRIX 720 UI 2 injections à J0 et M7 pour les sujets [1 an;18 ans[ou PREVENAR 0,5 ml 3 ou 4 injections selon l'âge : [2 mois;6 mois[: J0, J28, J56 et M7 [6mois;1an[: J0, J56 et M7	1869 / 1411	Zone endémique : Philippines
IC51-322 non comparative ouverte Résultats intermédiaires	tolérance	IXIARO 0,5 ml 2 injections IM (J0 et J28) pour les <u>sujets ≥ 3 ans</u> ou IXIARO 0,25 ml 2 injections IM (J0 et J28) pour les <u>sujets < 3 ans</u>	60 / 60	Zone non endémique : EU, USA, Australie

010.1 Tolérance et immunogénicité

10.1.1 Etude IC51-323 en zone endémique⁵

Etude randomisée, ouverte dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance du vaccin IXIARO (2 injections) par rapport à PREVENAR (vaccin pneumococcique conjugué 7-valent) ou HAVRIX 720 (vaccin de l'hépatite A) chez 1 869 enfants ayant un âge compris entre 2 mois et 18 ans vivants dans des régions endémiques (Philippines). L'immunogénicité d'IXIARO a été évaluée dans un sous-groupe de sujets (496/1 869). Un objectif additionnel était d'établir le dosage d'IXIARO approprié (0,25 ou 0,50 mL) dans la tranche d'âge 3-12 ans.

Schéma vaccinal (cf tableau 2) :

La randomisation a été stratifiée selon l'âge à l'inclusion.

Les sujets ont été randomisés dans l'un des groupes suivants :

- groupe IXIARO : deux injections I.M. de 0,25 mL ou 0,50 mL à J0 et J28

A noter que le conditionnement pour lequel le laboratoire sollicite la demande d'inscription aux Collectivités (seringue préremplie avec une graduation pour indiquer une demi-dose) n'a pas

⁵ Réalisée entre mars 2010 et juillet 2011

été testé dans cette étude, la dose de 0,25 mL ayant été administrée à l'aide d'une seringue tuberculine.

- groupe contrôle : PREVENAR⁶ (3 ou 4 doses) ou HAVRIX 720⁷ (2 doses à J0 et à 7 mois).

En l'absence d'étude de recherche de dose de phase II chez les enfants ayant un âge compris entre 3 et 12 ans, une sous-étude de recherche de dose a été réalisée afin de déterminer la dose d'IXIARO appropriée (0,25 ou 0,50 mL) préalablement à la randomisation IXIARO versus HAVRIX 720. Il est à noter qu'une étude de recherche de dose (étude IC51-221) réalisée en zone endémique (Inde) avait permis de retenir la dose de 0,25 mL d'IXIARO pour les enfants âgés de 1 à 3 ans.

Tableau 2 : schéma vaccinal (étude IC21-323)

Age	2 mois - 1 an		1 an - 3 ans	3 ans - 12 ans		12 ans - 18 ans
Nb de sujets prévus	195		852	200**	300	320
Randomi-sation	2 : 1		3 : 1	1 : 1	2 : 1	3 : 1
Groupes de vaccination	IXIARO 0,25 mL		IXIARO 0,25 mL	IXIARO 0,25 mL	IXIARO (dose appropriée en fonction de l'âge) N=200	IXIARO 0,5 mL
	N=131		N=640	N=100		N=240
	[2 - 6 mois] PREVENAR 0,5 mL 4 doses : J0, J28, J56 et entre 7 et 13 mois*	[6 - 12 mois] PREVENAR 0,5 mL 3 doses : J0, J56 et à 7 mois	HAVRIX 720 0,5 mL	IXIARO 0,5 mL	HAVRIX 720 0,5 mL	HAVRIX 720 0,5 mL
	N=64		N=213	N=101	N=100	N=80

* tel que les enfants soient âgés de 12 à 15 mois au moment de la 4^{ème} dose

** sous-étude de recherche de dose réalisée afin de déterminer la dose d'IXIARO appropriée (0,25 ou 0,50 mL)

Critère principal : pourcentage de sujets ayant des événements indésirables graves ou des événements indésirables médicalement attendus, définis par tout événement indésirable nécessitant des soins médicaux (consultation d'un médecin, aux urgences ou à l'hôpital) jusqu'au 56^{ème} jour après la première vaccination.

Parmi les critères secondaires à J56 et au 7^{ème} mois :

- pourcentage de séroconversion (SCR) défini comme la proportion de sujets atteignant un titre en anticorps anti-virus de l'encéphalite japonaise $\geq 1/10$ selon le PRNT₅₀⁸ ;
- moyenne géométrique des titres (MGT) : moyenne des titres en anticorps neutralisants déterminée à l'aide d'un test de neutralisation par réduction de plages.

⁶ Le vaccin contre les infections invasives à pneumocoque désormais recommandé en France est un vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (PREVENAR 13) avec un schéma vaccinal en 3 doses selon le nouveau calendrier vaccinal 2013 :

- pour les enfants âgés de 2 à 6 mois : une dose à 2 mois et 4 mois avec une dose de rappel à 11 mois ;
- pour les enfants âgés de 7 à 11 mois non vaccinés antérieurement : deux doses à deux mois d'intervalle et un rappel un an plus tard.

⁷ Selon les recommandations sanitaires pour les voyageurs de 2013, le vaccin contre l'hépatite A dosé à 720 unités est utilisable de 1 à 15 ans et celui dosé à 1 440 unités chez les plus de 15 ans.

⁸ PRNT₅₀ (test de neutralisation par réduction de plages) : responsable d'une inhibition de 50% des plages de virus

Résultats

Un total de 1 869 sujets a été randomisé. Les effectifs par groupe de traitement sont présentés dans le tableau 2 ci-dessus.

Résultats sur le critère principal : tolérance (n=1 869)

Les pourcentages de sujets ayant des événements indésirables graves ou médicalement attendus à J56 (critère principal) ont été similaires entre les différents groupes :

- 2 mois à 1 an : IXIARO 0,25 mL : 38,2% et PREVENAR : 42,2%
- 1 à 3 ans : IXIARO 0,25 mL : 26,7% et HAVRIX 720 : 22,1%
- 3 à 12 ans : IXIARO 0,25 mL : 7%, IXIARO 0,50 mL : 8% et HAVRIX 720 : 5,9%
- 12 à 18 ans : IXIARO 0,50 mL : 1,7% et HAVRIX 720 : 3,8%.

Un total de 11 sujets (0,6%) a rapporté un événement indésirable grave à J56 : 6 sujets dans le groupe IXIARO 0,25 mL, 1 dans le groupe PREVENAR et 4 dans le groupe HAVRIX 720. Le plus fréquemment rapporté a été des convulsions fébriles (5 sujets). Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme lié au vaccin. Les événements indésirables médicalement attendus ont été rapportés chez 339 sujets ; les plus fréquents ont été des infections des voies respiratoires supérieures et des gastroentérites.

Par ailleurs, les pourcentages d'événements indésirables ont été comparables entre les groupes de vaccination pour chaque tranche d'âge. La majorité a été d'intensité légère. Le profil de tolérance chez les enfants ayant un âge compris entre 12 et 18 ans a été similaire à celui des adultes.

Résultats sur les critères secondaires : immunogénicité dans un sous-groupe de sujets (n=496 parmi 1 869 sujets)

Les pourcentages de séroconversion ont été compris entre 99,2% et 100% à J56 et entre 77,1% et 100% au 7^{ème} mois selon la dose d'IXIARO et la tranche d'âge considérées (cf tableau 3).

Toutes tranches d'âge confondues, les pourcentages de séroconversion ont été comparables entre les 2 doses d'IXIARO à J56 (0,25 mL : 98% IC_{95%} [95,9-98,6]) et 0,50 mL : 100% IC_{95%} [98,4-100]). Au 7^{ème} mois, le pourcentage de séroconversion avec la demi-dose a été moins élevé (83,9% IC_{95%} [80,6-86,1]) qu'avec la dose à 0,50 mL (94,5% IC_{95%} [91,9-95,7]).

Les moyennes géométriques des titres ont été comprises entre 113,89 et 457,93 à J56 et entre 28,76 et 88,63 au 7^{ème} mois selon la dose et la tranche d'âge considérées (cf tableau 3).

Toutes tranches d'âge confondues, les moyennes géométriques des titres ont été comparables entre les 2 doses d'IXIARO à J56 (0,25 mL : 199,39 et 0,50 mL : 190,77). Au 7^{ème} mois, la diminution des moyennes géométriques des titres a été plus prononcée avec la demi-dose (37,99) qu'avec la dose à 0,50 mL (64,83).

Dans la tranche d'âge 3-12 ans pour laquelle 2 doses d'IXIARO ont été évaluées, une différence en termes de séroconversion et de moyenne géométrique des titres a été observée en faveur de la dose à 0,50 mL. De ce fait et au regard de données de tolérance comparables, la dose de 0,50 mL a été celle retenue par l'AMM dans cette tranche d'âge.

Tableau 3 : pourcentage de séroconversion et moyennes géométriques des titres par dose et par âge, ITT, (étude IC51-323)

		IXIARO 0,25 mL			IXIARO 0,5 mL	
		2 mois – 1 an N=28	1 an – 3 ans N=120	3 ans – 12 ans N=98	3 ans – 12 ans N=100	12 ans – 18 ans N=137
Séroconversion						
J56	n (%)	28 (100%)	119 (99,2%)	94 (95,9%)	100 (100%)	137 (100%)
	IC _{95%}	87,9 - 100	95,4 - 99,9	90,0 - 98,4	96,3 - 100	97,3 - 100
M7	n (%)	28 (100%)	106 (85,5%)	74 (77,1%)	91 (91%)	133 (97,1%)
	IC _{95%}	87,9 - 100	78,2 - 90,6	67,7 - 84,4	83,8 - 95,2	92,7 - 98,9
Moyennes Géométriques des Titres (MGT)						
J56	MGT	457,93	258,90	113,89	213,67	175,63
	IC _{95%}	283,53 - 739,61	214,43 - 312,59	89,9 - 144,26	175,58 - 260,03	147,79 - 208,71
M7	MGT	88,63	38,91	28,76	43,60	86,61
	IC _{95%}	61,49 - 127,77	31,75 - 47,67	22,64 - 36,54	35,58 - 53,43	70,74 - 106,04

Dans cette étude réalisée en zone endémique, des analyses en sous-groupes ont été réalisées en fonction du statut immunitaire à l'inclusion vis-à-vis des virus de l'encéphalite japonaise et de la dengue. A l'inclusion, 20,2% (100/496) des sujets vaccinés par IXIARO étaient considérés comme étant séropositifs pour le virus de l'encéphalite japonaise : 7,5% (19/255) dans le groupe IXIARO 0,25 mL et 33,6% (81/241) dans le groupe IXIARO 0,5 mL. De plus, 46,6% des sujets vaccinés par IXIARO étaient considérés comme étant séropositifs pour le virus de la dengue : 29,8% (76/255) dans le groupe IXIARO 0,25 mL et 64,3% (155/241) dans le groupe IXIARO 0,5 mL.

A titre informatif, dans ces analyses exploratoires, par rapport aux sujets naïfs à l'inclusion, une immunité pré-existante pour le virus de l'encéphalite japonaise a été associée à :

- une moyenne géométrique des titres plus faible à J56 (pour les groupes IXIARO à 0,50 mL)
- un pourcentage de séroconversion plus élevé au 7^{ème} mois.

En revanche, la séropositivité pour le virus de la dengue a semblé impacter négativement les réponses en anticorps après l'administration de la deuxième dose mais pas au 7^{ème} mois.

10.1.2 Etude IC51-322 – Zone non endémique

Etude de phase III non comparative réalisée en zone non endémique (Etats-Unis, Europe, Australie) chez des enfants et adolescents ayant prévu de voyager dans des zones où le virus de l'encéphalite japonaise est endémique et où la vaccination contre le virus de l'encéphalite japonaise est recommandée.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité d'IXIARO administré en 2 injections I.M. (J0 et J28) à la dose de 0,25 mL pour les enfants ayant un âge compris entre 2 mois et 3 ans ou 0,50 mL pour les enfants et adolescents âgés entre 3 et 18 ans.

Les sujets inclus devaient avoir prévu de voyager dans une zone endémique pour l'encéphalite japonaise après la fin du schéma vaccinal complet en 2 doses. L'exposition à l'encéphalite japonaise devait être évitée jusqu'à 1 semaine après l'administration de la seconde dose d'IXIARO et les sujets devaient retourner en zone non endémique avant la visite à 7 mois. Le voyage en zone endémique devait avoir lieu entre J35 et J56 ou entre J56 et le 7^{ème} mois.

Seule une analyse intermédiaire non prévue au protocole est disponible et sera présentée ci-après à titre informatif.

Initialement, il était prévu d'inclure 100 enfants et adolescents mais en raison de l'étalement des inclusions, il a été décidé de réaliser une analyse avec les données des 60 sujets inclus dans l'étude au 30 septembre 2011.

Critère principal : pourcentage de sujets ayant des événements indésirables graves ou des événements indésirables médicalement attendus définis par tout événement indésirable nécessitant des soins médicaux (consultation d'un médecin, aux urgences ou à l'hôpital) jusqu'au 56^{ème} jour après la première vaccination. Dans le protocole initial, le critère principal était l'immunogénicité. Suite à un amendement au protocole le 20 septembre 2011 (juste avant la clôture de la base), ce critère principal a été remplacé par un critère de tolérance.

Co-critères secondaires à J56 :

- pourcentage de séroconversion (SCR) défini comme la proportion de sujets atteignant un titre en anticorps anti-virus de l'encéphalite japonaise $\geq 1/10$ selon le PRNT₅₀⁸ ;
- moyenne géométrique des titres (MGT) : moyenne des titres en anticorps neutralisants déterminée à l'aide d'un test de neutralisation par réduction de plages.

Résultats :

L'âge médian des sujets à l'inclusion était de 15,2 ans : 1,1 an dans le groupe IXIARO 0,25 mL (n=5) et 15,5 ans dans le groupe IXIARO 0,5 mL (n=55). Seuls 5 enfants avaient un âge compris entre 2 mois et 3 ans et 14 entre 3 et 14 ans.

Résultats sur le critère principal : tolérance

A la date de l'analyse non prévue au protocole, une dose d'IXIARO a été administrée à 60 sujets et la deuxième dose à 56 sujets (93,3%).

A titre informatif, aucun événement indésirable grave n'a été observé à J56. Trois enfants (5%) ont rapporté des événements indésirables médicalement attendus d'intensité légère ou modérée.

Les données disponibles sont très limitées, particulièrement pour le dosage d'IXIARO à 0,25 mL ce qui ne permet pas de tirer de conclusion sur la tolérance d'IXIARO chez les enfants de moins de 3 ans en zone non endémique.

Résultats sur les critères secondaires

Les données d'immunogénicité obtenues lors de cette analyse non prévue au protocole sont présentées à titre informatif dans le tableau suivant. A noter que les données en ITT ne sont disponibles que pour 51 sujets à J56 et pour 18 au 7^{ème} mois.

Tableau 4 : pourcentage de séroconversion (SCR) et moyenne géométrique des titres (MGT) en fonction de la dose, ITT (étude IC51-322)

Groupe	Temps	SCR	MGT [IC à 95 %]
IXIARO 0, 25 ml 2 mois - 3 ans	J56	5/5 (100%)	216,2 [106 - 441]
	Mois 7	2/2 (100%)	48,0 [0 - 3214485,7]*
IXIARO 0,5 ml 3 ans - 18 ans	J56	46/46 (100%)	332,1 [251,2 - 439,0]
	Mois 7	16/16 (100%)	84,0 [56,3 - 125,4]

* seulement 2 sujets du groupe IXIARO 0,25 mL avaient des données disponibles au 7^{ème} mois, avec des MGT de 20 et 115.

010.2 Autres données de tolérance

Il est stipulé dans le RCP que : « La sécurité d'IXIARO a été évaluée dans des études cliniques contrôlées et non contrôlées menées sur 4 248 adultes sains (de pays non endémiques) et sur 1371 enfants et adolescents (de pays endémiques).

Des effets indésirables systémiques ont été rapportés chez environ 40% des sujets vaccinés et des réactions au niveau du site d'injection ont été rapportées chez environ 54% des sujets vaccinés. Ils surviennent habituellement dans les trois premiers jours suivant la vaccination, sont généralement légers et disparaissent au bout de quelques jours. Aucune augmentation du nombre d'effets indésirables n'a été constatée entre l'administration de la première dose et l'administration de la seconde ou à la suite de la dose de rappel.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les céphalées et les myalgies, observées chez environ 20% et 13% des sujets, respectivement. »

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (>10%) ont été :

- chez les enfants (de 2 mois à 3 ans) ayant reçu la dose de 0,25 mL : pyrexie (28,9%), diarrhée (11,8%), syndrome pseudo-grippal (11,2%), irritabilité (11%). Ces événements indésirables ont été observés plus fréquemment que chez les enfants âgés de plus de 3 ans, les adolescents et les adultes ;
- chez les enfants et adolescents (de 3 à 18 ans) ayant reçu la dose de 0,50 mL : douleur au point d'injection (12,2%), pyrexie (11,3%).

Les événements indésirables particulièrement surveillés dans le cadre du PGR sont les suivants :

- réactions allergiques :
 - risque important identifié : dermatite, dyspnée, érythème, prurit oculaire, rougeur, hypersensibilité, prurit, rash, urticaire ;
 - risque important potentiel : conjonctivite, hypotension.
- événements indésirables d'ordre neurologique :
 - risque important identifié : convulsion ;
 - risque important potentiel : encéphalomyélite aiguë disséminée, encéphalite aiguë, myélite aiguë, inflammation du système nerveux central, syndrome de Guillain-Barré.

Enfin, le Haut Conseil de la santé publique recommande qu'un suivi renforcé de pharmacovigilance soit mis en place par l'ANSM.

010.3 Résumé & discussion

Les données disponibles à l'appui de l'extension d'indication d'IXIARO en pédiatrie (à partir de 2 mois) pour la prévention l'encéphalite japonaise sont limitées, en particulier chez les nourrissons de moins de 12 mois. Elles reposent principalement sur l'étude IC51-323 réalisée en zone endémique.

Cette étude randomisée, ouverte dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance du vaccin IXIARO (2 injections) par rapport à PREVENAR (vaccin pneumococcique conjugué 7-valent) ou HAVRIX 720 (vaccin de l'hépatite A) a été réalisée chez 1 869 enfants ayant un âge compris entre 2 mois et 18 ans et vivants dans des régions endémiques (Philippines).

Les pourcentages des événements indésirables graves ou médicalement attendus à J56 (critère principal) ont été similaires entre IXIARO et les vaccins PREVENAR ou HAVRIX 720, pour chaque tranche d'âge. La majorité des événements indésirables a été d'intensité légère.

L'immunogénicité a été évaluée en tant que critère secondaire dans un sous-groupe de 496 sujets parmi 1 869. En dépit du faible niveau de preuve, la réponse immunitaire induite par 2 injections d'IXIARO à la dose appropriée selon l'âge (0,25 ou 0,50 mL) a été bonne en termes de pourcentage de séroconversion ($\geq 99,2\%$) et de moyenne géométrique des titres (allant de 175,63 à 457,93), à J56 et quel que soit l'âge des sujets. Au 7^{ème} mois, une diminution des pourcentages de séroconversion ($\geq 85,5\%$) et des moyennes géométriques des titres (de 38,91 à 88,63 en fonction de l'âge) a été observée. La persistance de l'immunité dans la population pédiatrique

après l'administration de 2 doses à un mois d'intervalle n'est pas connue. En effet, des données complémentaires permettant d'évaluer l'intérêt d'une dose de rappel sont attendues.

Les données chez des enfants et adolescents ayant prévu de voyager dans des zones endémiques où la vaccination contre le virus de l'encéphalite japonaise est recommandée sont encore plus restreintes.

Des données concernant l'administration d'IXIARO simultanément avec d'autres vaccins pédiatriques et recommandés pour les voyageurs ne sont pas disponibles.

010.4 Programme d'études

Plusieurs études, organisées à l'initiative du laboratoire, notamment sur la tolérance à long terme, sont en cours :

Etudes	Objectifs	Délais
IC51-401	Etude de surveillance de la tolérance : programme du département américain de Défense : tolérance d'IXIARO chez 20 000 soldats américains + surveillance des cas de grossesses	Début : 2011 Résultats : Q3 2014
V59-38	Co-administration MENVEO/IXIARO	Débuté en Q1 2012 Résultats : 2014
V49-23	Co-administration vaccin de la rage / IXIARO, incluant un schéma vaccinal court	Début : Août 2012 Résultats : Q3 2014
IC51-324	Immunité à long terme [persistance] en zone endémique : sujets ayant terminé l'étude IC51-322 / suivi de 3 ans	Début : 2011 Résultats : Q2 2015
C51-325	Immunité à long terme [persistance] et immunogénicité d'une dose de rappel en zone endémique	Début : 2011 Résultats : Q3 2014

011 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon l'avis actualisé du 20 septembre 2013 relatif à la vaccination contre l'encéphalite japonaise par le vaccin IXIARO³, le Haut Conseil de la santé publique :

- « ne recommande pas la vaccination systématique contre l'encéphalite japonaise pour tous les voyageurs qui se rendent en Asie ou en Océanie ;
- recommande la vaccination par le vaccin IXIARO pour les personnes âgées de 2 mois et plus, dans les circonstances suivantes :
 - séjour (quelle qu'en soit la durée) avec exposition en milieu extérieur⁹, dans une région endémique (cf. carte), plus particulièrement dans les zones rurales¹⁰ ;
 - expatriation dans un pays situé dans la zone de circulation du virus¹¹ ;
 - toute autre situation jugée à risque par le médecin vaccinateur.

⁹ Activités à risque : camping, cyclisme, randonnée, travail à l'extérieur, en particulier dans des zones où l'irrigation par inondation est pratiquée.

¹⁰ Zones où l'irrigation par inondation est pratiquée (rizières), à proximité d'élevages de porcs, en période d'épidémie (ou de circulation accrue du virus chez l'animal dans les pays à couverture vaccinale élevée chez l'homme).

¹¹ Les pays concernés actuellement (tout ou partie du territoire) (cf. carte et tableau ci-après) sont les suivants : Bangladesh, Cambodge, Chine continentale et l'île de Haïnan, Corée du Sud, Corée du Nord, Hong Kong (SAR), Inde, Japon, Laos, Malaisie, Myanmar, Népal, Russie (Sibérie orientale), Sri Lanka, Taïwan, Thaïlande, Vietnam et plus récemment, extrême nord de l'Australie, Indonésie, Papouasie-Nouvelle Guinée, Pakistan, Philippines, Timor oriental.

Le HCSP rappelle par ailleurs l'importance des mesures individuelles de protection contre les piqûres de moustiques (répulsifs cutanés, moustiquaires imprégnées d'insecticide et vêtements imprégnés d'insecticide).

De rares cas chez des voyageurs n'ayant a priori pas quitté le milieu urbain ayant été rapportés, le HCSP souhaite que ces recommandations soient révisées régulièrement, en fonction de l'évolution de l'épidémiologie de la maladie.

Le HCSP souhaite également que les données sur l'administration simultanée d'IXIARO avec les vaccins inclus dans le calendrier vaccinal de l'enfant lui soient communiquées dès qu'elles seront disponibles.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande enfin qu'un suivi renforcé de pharmacovigilance soit mis en place par l'ANSM pour le vaccin IXIARO. »

Place d'IXIARO dans la stratégie thérapeutique

IXIARO est le seul vaccin désormais indiqué à partir de 2 mois pour l'immunisation active contre l'encéphalite japonaise. La Commission de la transparence souligne que les données d'immunogénicité et de tolérance disponibles en pédiatrie sont limitées chez les nourrissons de moins de 12 mois. Ce vaccin doit être utilisé selon les recommandations du Haut Conseil de la santé publique³. Cette vaccination doit être complétée par des mesures individuelles de protection contre les piqûres de moustiques (répulsifs cutanés, vêtements couvrants, surtout le soir, et imprégnés d'insecticide et moustiquaire imprégnée d'insecticide).

012 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

012.1 Service Médical Rendu

► Les infections par le virus de l'encéphalite japonaise sont des infections pouvant, dans les formes graves entraîner la mort dans un tiers des cas ou laisser des séquelles neurologiques ou psychiatriques permanentes chez 50% des survivants. Les formes asymptomatiques sont fréquentes, il se produit en moyenne un cas symptomatique pour 250 infections. Les enfants sont principalement concernés dans les zones d'endémie. La maladie est exceptionnelle chez les voyageurs et peut survenir quel que soit l'âge.

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

► Intérêt de santé publique :

Malgré la gravité de l'encéphalite japonaise, son poids sur la santé publique en France est faible en raison du nombre limité de cas rapportés parmi les expatriés et les voyageurs en zone de circulation du virus, y compris dans la population des enfants âgés de 2 mois à 18 ans.

La lutte anti-vectorielle reste le principal moyen de réduire la transmission de l'encéphalite japonaise en région endémique. En France, la prévention de cette maladie ne s'inscrit pas dans le cadre d'une priorité de santé publique établie. La vaccination individuelle associée aux autres mesures préventives contre les piqûres de moustiques demeure une composante essentielle de la stratégie de prévention de l'encéphalite japonaise dans les populations définies par le HCSP.

Au vu des données disponibles, limitées chez les moins de 18 ans et reposant principalement sur une étude de tolérance et d'immunogénicité réalisée en zone endémique, l'impact sur la morbi-mortalité de la spécialité IXIARO ne peut être établi.

En conséquence, du fait du très faible nombre de cas rapportés en France, il n'est pas attendu d'impact de ce vaccin dans cette tranche d'âge sur la santé publique.

- Le rapport efficacité (immunogénicité) / effets indésirables est important.
- Il n'existe pas d'alternative vaccinale disposant d'une AMM en Europe.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IXIARO est important pour l'immunisation active contre l'encéphalite japonaise chez les enfants de 2 mois à 18 ans, uniquement dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la gravité des infections dues au virus de l'encéphalite japonaise,
 - de l'absence d'alternative ayant une AMM,
- et en dépit de données d'immunogénicité particulièrement limitées en zone non endémique, IXIARO apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prévention de l'encéphalite japonaise chez l'enfant (de 2 mois à 18 ans) dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.

012.3 Population cible

La population cible de IXIARO chez les enfants et adolescents est représentée par les personnes âgées de 2 mois et plus, dans les circonstances suivantes :

- séjour (quelle qu'en soit la durée) avec exposition en milieu extérieur⁹, dans une région endémique, plus particulièrement dans les zones rurales¹⁰ ;
- expatriation dans un pays situé dans la zone de circulation du virus¹¹ ;
- toute autre situation jugée à risque par le médecin vaccinateur.

Les données épidémiologiques permettant d'estimer le nombre de personnes âgées de moins de 18 ans (nouveaux expatriés et voyageurs) relevant de la vaccination ne sont pas disponibles.

Par ailleurs, environ 13 000 doses de vaccin IXIARO ont été vendues en 2012 pour les adultes. Ces données de vente correspondent approximativement à la vaccination de 4 300 à 6 500 voyageurs ou expatriés (considérant ou non la dose de rappel qui peut être administrée dans le pays d'expatriation). Toutes destinations confondues, la proportion d'enfants vaccinés dans un centre de vaccination est estimée à 15 à 20% (sur avis d'expert). Néanmoins, la vaccination contre l'encéphalite japonaise n'étant pas recommandée systématiquement à tous les voyageurs qui se rendent dans les régions où le virus circule, la proportion d'enfants éligibles à la vaccination n'est pas connue.

Considérant l'ensemble de ces éléments, la population cible ne peut être calculée précisément.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication, aux posologies de l'AMM et dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.

► **Conditionnement**

Chez les enfants de 2 mois à 3 ans : le conditionnement n'est pas adapté. En effet, un conditionnement spécifiquement adapté à la posologie chez l'enfant de moins de 3 ans (0,25 mL) n'a pas été développé (en accord avec le plan d'investigation pédiatrique¹²). Ainsi, seule une seringue préremplie à 0,5 mL est disponible, ce qui excède largement les besoins pour une injection de 0,25 mL. Une graduation spécifique (ligne rouge) permet de visualiser le volume excédentaire à éliminer avant l'injection de la demi-dose. Le risque d'erreur d'administration d'une double dose (0,5 mL) ne peut ainsi être écarté.

Chez les enfants de 3 ans à 18 ans : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription selon le schéma vaccinal recommandé par le HCSP.

¹² EPAR IXIARO du 13 décembre 2012, page 4/73