

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Salmonella enterica sérovar typhi, souche
Ty21a****VIVOTIF,
gélule gastro-résistante
Primo-inscription****Adopté par la Commission de la transparence le 10 janvier 2024**

- Vaccin anti typhoïdique vivant atténué
- Adulte / Enfant (≥ 5 ans)
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement pour l'immunisation active par voie orale contre la fièvre typhoïde causée par *Salmonella enterica* sérovar *typhi* (*S. typhi*) chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant de février 2020

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) se distingue des autres vaccins anti typhoïdiques disponibles par sa présentation sous forme de gélules gastro-résistantes qui implique une auto-administration du vaccin et une bonne observance de la personne vaccinée pour obtenir une protection optimale. Pour rappel, la vaccination complète repose sur la prise de 3 gélules. Une gélule de VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) doit être prise les jours 1, 3 et 5.

Par ailleurs, la HAS souligne que si une prophylaxie antipaludique est nécessaire, il est recommandé d'effectuer la vaccination avec VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) avant de commencer le traitement antipaludéen. La co-administration du vaccin VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) avec le vaccin contre la fièvre jaune, le vaccin anticholérique CVD 103-HgR et le vaccin antipolyomyélite oral est possible, sans précaution particulière.

Pour rappel, la HAS rappelle que deux départements français, la Guyane et Mayotte, présentent une incidence relativement élevée de la typhoïde, et dans ce contexte, la HAS fait siennes les recommandations du HCSP précisant qu'en situation épidémique, et sur un foyer particulier, la vaccination de personnes âgées de plus de 2 ans de la zone géographique d'où proviennent les cas pourra être envisagée, de manière exceptionnelle, et dans les conditions mentionnées dans le présent document. En conséquence, VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a), au même titre que les autres vaccins anti typhoïdiques, pourra être utilisé dans ces situations particulières, cependant uniquement à partir de 5 ans.

La Commission de la transparence considère que VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur (HAS 2020 et HCSP 2023). Il doit être utilisé dans l'immunisation active par voie orale contre la fièvre typhoïde causée par

	<i>Salmonella enterica</i> sérovar <i>typhi</i> (<i>S. typhi</i>) chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus. Pour rappel, ce vaccin atténué est contre-indiqué chez les personnes en déficit immunitaire congénital ou acquis (y compris traitement par des médicaments immunosuppresseurs ou antimitotiques). En cas de syndrome fébrile aigu ou maladie gastro-intestinale aiguë, la vaccination doit être différée jusqu'à la guérison. Il est important de rester vigilant chez les enfants âgés entre 5 et 6 ans car ils peuvent présenter des difficultés avaler des gélules, ce d'autant qu'elles ne peuvent être croquées.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès par rapport aux autres vaccins contre la fièvre typhoïde déjà disponibles. Compte tenu : - des données en zones endémiques disponibles et prises en compte par les recommandations de la HAS de février 2020, qui suggèrent une efficacité et une tolérance similaire aux autres vaccins polysaccharidique Vi disponibles chez les adultes, adolescents et enfants de plus de 5 ans ; - de sa forme orale en gélules gastro-résistantes qui étoffe l'offre thérapeutique, du fait de la non-utilisation d'aiguille pouvant avoir un potentiel impact positif sur la couverture vaccinale ; mais : - du risque de mésusage qui ne peut être exclu au vu d'une administration répétée en 3 prises (J1, J3 et J5) qui implique, pour obtenir une protection optimale, une auto-administration et une bonne observance des personnes ; - de l'absence de données comparatives robustes par rapport aux autres vaccins polysaccharidiques Vi disponibles notamment en termes d'acceptabilité et/ou d'observance ; la Commission considère que VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a), gélule gastro-résistante n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans l'immunisation active par voie orale contre la fièvre typhoïde causée par <i>Salmonella enterica</i> sérovar <i>typhi</i> (<i>S. typhi</i>) chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant de février 2020.
Population cible	La population cible est estimée à 600 000 patients au maximum.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	6
2.3	Couverture du besoin médical	8
3.	Synthèse des données	8
3.1	Données disponibles	8
3.2	Profil de tolérance	11
3.3	Modification du parcours de soins	11
3.4	Programme d'études	12
4.	Discussion	12
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	13
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique ^{4,5}	13
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	13
5.3	Service Médical Rendu	14
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	14
5.5	Population cible	15
5.6	Autres recommandations de la Commission	16
6.	Annexe : Recommandations de la HAS de 2020 sur l'utilisation de VIVOTIF	16

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « VIVOTIF est indiqué pour l'immunisation active par voie orale contre la fièvre typhoïde causée par <i>Salmonella enterica</i> sérovar <i>typhi</i> (<i>S. typhi</i>) chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus. Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations officielles ».
DCI (code ATC) Présentation concernée	<i>Salmonella enterica</i> serovar <i>typhi</i> (<i>S. typhi</i>), souche Ty21a (J07AP01) VIVOTIF, gélule gastro-résistante – plaquette(s) PVC polyéthylène PVDC aluminium de 3 gélule(s) (CIP : 34009 301 661 2 3)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	IMAXIO
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure décentralisée) : 20/11/2018 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	Une gélule de VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) doit être prise les jours 1, 3 et 5 (pour plus de précision, se référer au RCP en vigueur). La protection contre la fièvre typhoïde début environ 7 à 10 jours après la prise de la troisième dose du vaccin. Le schéma vaccinal complet doit être terminé au moins une semaine avant un voyage dans une zone endémique.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un vaccin bactérien vivant atténué contenant la souche mutante vaccinale Ty21a, qui induit une immunisation orale active contre la fièvre typhoïde causée par la bactérie <i>Salmonella enterica</i> sérovar <i>typhi</i> .
Mécanisme d'action	Contrairement aux souches virulentes de <i>S. typhi</i> qui peuvent provoquer une maladie systémique, la souche vaccinale Ty21a est atténuée du fait de l'absence du facteur de virulence polysaccharidique capsulaire Vi et de la mutation du gène <i>galE</i> qui provoque des modifications irréversibles de la biosynthèse de la paroi cellulaire. La mutation de <i>galE</i> limite la réplication <i>in vivo</i> en raison d'une accumulation de métabolites toxiques, ce qui provoque la lyse de la cellule bactérienne. La souche vaccinale Ty21a reste ainsi localisée dans l'intestin et ne peut pas être détectée au niveau systémique ou dans les selles après la prise de la dose habituelle. La souche vaccinale Ty21a déclenche une réponse immunitaire cellulaire et humorale tant au niveau local que systémique. En particulier, elle induit la formation d'IgA dirigées contre l'antigène O des <i>Salmonella</i> ainsi que l'activation de cellules productrices d'anticorps (CPA) et de lymphocytes T CD4+ et CD8+ polyfonctionnels ayant un phénotype d'écotaxie (<i>homing</i>) intestinale. Les réponses en IgA et en lymphocytes CD8+ peuvent être détectées dans l'appareil gastro-intestinal jusqu'à deux ans après la vaccination avec la souche Ty21a.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : ➔ AMM aux Etats-Unis

	VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) est enregistré aux Etats-Unis depuis le 15 décembre 1989 avec une posologie différente : elle est de 4 gélules (1 gélule tous les 2 jours). ➔ Prise en charge dans l'Union européenne Les vaccins du voyageur ne sont pas pris en charge par les systèmes publics de santé.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 10 janvier 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie¹

La fièvre typhoïde est due à une bactérie de la famille des salmonelles (*Salmonella typhi*), transmise par ingestion d'eau et/ou d'aliments contaminés par des matières fécales (selles). La fièvre typhoïde est causée par la bactérie *Salmonella enterica* sérotype *typhi*. Elle est endémique dans les pays en développement à faible niveau d'hygiène (Asie, Afrique, Amérique du Sud) et est rare et majoritairement sporadique en France métropolitaine où la plupart des cas sont importés après un séjour en zone d'endémie. En revanche, la fièvre typhoïde est endémique à Mayotte et en Guyane, avec des épidémies fréquentes.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Pour la fièvre typhoïde, environ 10 % des patients non traités continuent à être excréteurs pendant 3 mois après le début des symptômes et 2 à 5 % deviennent des porteurs chroniques avec persistance de *Salmonella typhi* dans la vésicule biliaire. La transmission est dite féco-orale, soit directe par ingestion des bactéries provenant des selles d'individus contaminés, soit le plus souvent indirecte par ingestion d'eau ou d'aliments consommés crus et souillés par les selles de personnes infectées. La durée d'incubation est le plus souvent de 7 à 14 jours mais peut varier de 3 jours à 1 mois, selon les individus et les quantités de bactéries ingérées.

La fièvre typhoïde se manifestent classiquement par une fièvre prolongée, des maux de tête, une anorexie, une splénomégalie, une éruption cutanée sur le tronc ou l'abdomen, une somnolence, une diarrhée ou plus fréquemment une constipation chez les adultes. L'expression clinique peut aussi être atypique ou modérée voire inapparente surtout en zone d'endémie.

En l'absence de traitement, dans environ 10 % des cas, des complications peuvent survenir avec atteintes digestives (hémorragies, perforations), cardiaques, pulmonaires, neurologiques. La létalité peut atteindre 10 % sans traitement. En France, elle est voisine de 1 ‰ avec une antibiothérapie adaptée.

Le diagnostic repose sur l'isolement de la bactérie responsable (*Salmonella typhi*) dans le sang, la moelle osseuse, les urines ou les selles.

¹ Santé publique France. Fièvre typhoïde et paratyphoïde. Fièvres typhoïde et paratyphoïde (santepubliquefrance.fr). Site consulté le 14/09/2023

Épidémiologie²

Selon l'OMS, 9 millions de personnes sont touchées chaque année par la fièvre typhoïde dans le monde, dont environ 110 000 cas mortels. Le risque est plus élevé dans les populations n'ayant pas accès à l'eau potable, et plus particulièrement chez les enfants.

Depuis 2012, 100 à 150 cas d'infections à *S. typhi*, isolées en France, mais contractées en zone d'endémie, ont été répertoriés chaque année par le centre national de référence (CNR) des *Salmonella*. Ces souches proviennent presque exclusivement de cas importés (Afrique, Asie et Amérique latine). L'incidence annuelle des cas, en France, est environ de 0,2 pour 100 000 habitants. Elle est en constante diminution depuis le dernier pic épidémique observé en 1949, et est inférieure à 1 cas pour 100 000 habitants depuis la fin des années 1980. En 2018, 157 souches de *S. enterica* sérotype *typhi*, isolées chez 149 patients, ont été répertoriées par le CNR. La fièvre typhoïde est endémique en Guyane et à Mayotte, et a une incidence particulièrement élevée sur l'île de Mayotte, où cette pathologie est un enjeu de santé publique. En effet, entre 2011 et 2017, une trentaine de cas de fièvre typhoïde ont été observés, en moyenne, à Mayotte.

2.2 Prise en charge actuelle^{3,4}

Les fièvres typhoïde et paratyphoïde sont des maladies à déclaration obligatoire. La prise en charge d'une fièvre typhoïde peut nécessiter une hospitalisation. Le traitement repose sur les antibiotiques.

Depuis 2022, la vaccination contre la fièvre typhoïde n'est plus mentionnée dans le calendrier vaccinal.

La vaccination contre la typhoïde concerne essentiellement :

- **les personnels exposés professionnellement à la bactérie ; Il est à noter qu'elle n'est plus exigée pour les personnes exerçant une activité professionnelle dans un laboratoire de biologie médicale depuis le décret n°2020-28 du 14 janvier 2020 ;**
- **les militaires susceptibles d'être exposés dans le cadre de leurs missions à l'étranger pour qui elle est réglementaire ;**
- **les voyageurs (adultes et enfants de 2 ans et plus) devant effectuer un séjour prolongé (plus de 1 mois) ou dans de mauvaises conditions dans des pays où l'hygiène est précaire et la maladie endémique, particulièrement dans le sous-continent indien et l'Asie du Sud-Est.** La vaccination doit être réalisée 15 jours avant le départ en voyage ;
- **les habitants des zones d'habitat insalubre et d'incidence élevée⁵ (> 100 cas/100 000 habitants) ;** deux départements français, la Guyane et Mayotte, présentent une incidence relative élevée de la typhoïde. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé, dans son avis relatif à l'adaptation des recommandations et du calendrier vaccinal du département de Mayotte, « qu'en situation épidémique, et sur un foyer particulier, la vaccination des personnes âgées de plus de 2 ans de la zone géographique d'où proviennent les cas pourra être envisagée ». Dans ce cadre et dans un contexte de pénurie d'eau potable à Mayotte, le HCSP a émis, à la demande de la DGS en juin 2023, des recommandations relatives à l'opportunité de mise en place de campagnes de vaccination à Mayotte qui précise que « malgré la situation de crise d'approvisionnement en eau potable qui découle de la sécheresse prolongée sur le territoire de Mayotte, la situation épidémiologique actuelle pour le choléra, la fièvre typhoïde,

² Vaccination info service.fr. Fièvre typhoïde | Vaccination Info Service (vaccination-info-service.fr). Site consulté le 14/02/2023.

³ Haut Conseil de la Santé Publique. Recommandations sanitaires aux voyageurs. Mai 2023

⁴ HAS. Recommandations Vaccinales. Utilisation du vaccin anti typhoïdique VIVOTIF chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus. Février 2020

⁵ Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à l'opportunité de mise en place de campagnes de vaccination à Mayotte dans un contexte de pénurie d'eau potable. 22 juin 2023

l'hépatite A et la poliomyélite ne justifie pas une campagne de vaccination en anticipation de l'ensemble de la population de Mayotte vis-à-vis de ces 4 maladies infectieuses. Pour la seule fièvre typhoïde, une vaccination anticipée ciblée pourrait être proposée aux habitants des zones d'habitat insalubre et d'incidence élevée (> 100 cas/100 000 habitants) ».

Selon les recommandations de Santé publique France datant de septembre 2023, les schémas de vaccination de rappel en cas de nouveau séjour en zone d'exposition sont les suivants :

- **Adultes et enfants à partir de 2 ans** : 1 dose puis 1 rappel tous les trois ans avec le vaccin TYPHIM VI. Une seule injection assure la protection. Si l'exposition au risque est maintenue et en fonction du niveau d'exposition, une revaccination sera pratiquée tous les 2 à 3 ans.
- **Adultes et enfants à partir de 5 ans** : 3 doses par voie orale avec le vaccin VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) avec une prise de gélule à J1, J3 et J5. Une revaccination est recommandée 3 ans après la dernière vaccination par VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a). La vaccination complète consiste en la prise de trois gélules : la réponse immunitaire optimale peut ne pas être obtenue si le schéma vaccinal complet n'est pas terminé.
- **Adultes et enfants à partir de 16 ans** : 1 dose puis 1 rappel tous les trois ans avec le vaccin TYAVAX.

La vaccination n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 2 ans, en raison d'un risque de réponse insuffisante en anticorps.

Pour rappel, l'OMS a annoncé en mars 2018⁶ que « parmi les vaccins anti typhoïdiques, le vaccin anti typhoïdique conjugué est à privilégier, à tous les âges, en raison de ses meilleures propriétés immunologiques, de son aptitude à être utilisé chez les jeunes enfants, et de la durée de protection plus longue escomptée. Ce vaccin, TYPBAR TCV, est un vaccin anti typhoïdique conjugué à une protéine porteuse d'anatoxine tétanique, il possède un statut de préqualification de l'OMS, il est homologué pour un usage privé dans plusieurs pays, mais n'est encore inclus dans aucun programme national de vaccination. L'OMS précise également que les pays pourront envisager une administration systématique du vaccin ViPS (polyosidique) chez les sujets âgés de 2 ans ou plus, et du vaccin Ty21a après l'âge de 6 ans » (cf. Annexe).

Les recommandations vaccinales de la HAS de 2020 ont pris en considération les données d'efficacité, d'immunogénicité et de tolérance disponibles pour VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a), chez les adultes, adolescents et enfants de plus de 5 ans. Bien que l'efficacité contre la typhoïde chez les voyageurs ne soit pas spécifiquement documentée, les résultats des études menées en zones endémiques ont montré une bonne tolérance du vaccin, et une efficacité de la souche vaccinale Ty21a contre la typhoïde dans les populations en zone endémique.

Si aucun essai clinique n'a comparé directement l'efficacité du vaccin VIVOTIF aux autres vaccins anti typhoïdiques commercialisés en France, une revue Cochrane, publiée en 2018, a mis en évidence, par comparaison indirecte, une efficacité vaccinale de la souche Ty21a semblable à celle du vaccin polysaccharidique TYPHIM Vi (actuellement utilisé en France).

VIVOTIF a été homologué au cours des années 1980 en Europe et aux États-Unis, ce qui permet d'avoir un recul important sur la sécurité de ce vaccin. En effet, la surveillance post-commercialisation, depuis plus de 20 ans, confirme que les effets secondaires sont généralement peu fréquents et légers. De plus, le vaccin VIVOTIF fait l'objet de plusieurs recommandations dans des pays européens, au Canada et aux États-Unis.

⁶ Organisation mondiale de la santé. Vaccins antityphoïdiques : note de synthèse de l'OMS – mars 2018. Relevé Épidémiol Hebdo 2018;93(13):153-72.

Comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
TYPHIM Vi, solution injectable (vaccin typhoïdique polysidique) Sanofi Pasteur Europe	TYPHIM Vi est indiqué pour l'immunisation active contre la fièvre typhoïde causée par <i>Salmonella enterica</i> serovar <i>typhi</i> (<i>S. typhi</i>), à partir de l'âge de deux ans.	Inscription nouvelle présentation 07/06/2023 Inscription 29/03/1989	Important	Sans objet
TYAVAX, suspension injectable en seringue pré-remplie (vaccin combiné typhoïdique (polysidique Vi purifié) et de l'hépatite A (inactivé)) Sanofi Pasteur Europe	TYAVAX est indiqué pour l'immunisation active conjointe contre la fièvre typhoïde causée par <i>Salmonella enterica</i> sérovar <i>typhi</i> (<i>S. typhi</i>), et l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A chez les sujets âgés de 16 ans et plus.	Inscription 14/01/2004	Important	ASMR V

Il est à noter que le vaccin TYPHERIX indiqué pour l'immunisation active contre la fièvre typhoïde a eu son AMM abrogée le 20 mars 2018.

➔ Traitements non-médicamenteux

Les comparateurs non médicamenteux sont les gestes barrières (mesures hygiéniques vis-à-vis des maladies à transmission oro-fécale, comme le lavage des mains après l'utilisation des toilettes et avant la préparation de nourriture, ainsi que la mise en place de systèmes d'assainissement).

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement couvert par les alternatives vaccinales disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin de disposer de nouveaux vaccins ou stratégies vaccinales pour adapter l'efficacité vaccinale en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique et pour étoffer l'offre vaccinale notamment en cas de tension d'approvisionnement.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

A l'appui de sa demande le laboratoire a soumis des données prises en compte dans les recommandations de la HAS de 2020^{Erreur ! Signet non défini.} et dans le RCP en vigueur de VIVOTIF (cf. Tableau et Annexe) :

- plusieurs études publiées^{7,8,9,10,11,12,13} et réalisées en zone endémiques et non endémiques ; il s'agit essentiellement d'études réalisées chez des enfants scolarisés de pays endémiques, ainsi qu'une étude d'infection expérimentale menée aux États-Unis. À noter que parmi ces études, les seules études contrôlées par placebo qui reprennent le schéma vaccinal correspondant à celui de l'AMM de VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) sont celles de Levine et al., de 1987, menée dans la région Ouest de Santiago du Chili, chez 109 594 sujets de 6 à 21 ans et de Levine et al., de 1990, menée dans la région Sud-Est et la région Nord de Santiago du Chili chez 81 621 personnes de 5 à 19 ans ;
- une revue systématique de la littérature Cochrane¹⁴, publiée en 2018, ayant sélectionné des essais contrôlés randomisés évaluant l'efficacité des vaccins contre la fièvre typhoïde chez l'adulte et l'enfant. Cette méta-analyse comportait 5 essais avec le vaccin oral de souche Ty21a, et concluait aux résultats suivants : 3 doses du vaccin Ty21a permettent une protection des cas de fièvre typhoïde au cours des 3 premières années post-vaccination dans près de la moitié des cas : efficacité vaccinale à 3 ans de 56 %, IC_{95%} [24 ; 75] (selon 4 essais cliniques regroupant 76 296 sujets), et une efficacité vaccinale entre 2,5 et 3 ans de 50 %, IC_{95%} [35 ; 61] (selon 4 essais cliniques regroupant 235 239 sujets âgés de 3 à 44 ans). En l'absence d'essais cliniques comparant le vaccin oral Ty21a et le vaccin polysaccharidique Vi, il est difficile de comparer l'efficacité de ces deux stratégies vaccinales. Néanmoins, les auteurs de la revue ont proposé une comparaison indirecte de l'efficacité vaccinale de ces deux types de vaccin entre 2,5 ans et 3 ans. L'efficacité cumulée de 2,5 ans à 3 ans du vaccin oral Ty21a (3 doses) et du vaccin polysaccharidique Vi était respectivement de 50 %, IC_{95%} [35 ; 61] et de 55 %, IC_{95%} [30 ; 70] ;

Il est à noter que l'administration de VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) pendant la grossesse n'a pas été évaluée dans des études cliniques.

Tableau 2. Résumé des données d'efficacité du vaccin Ty21a issues des recommandations de la HAS de 2020.

Études	Nombre de prises, dosage, schéma vaccinal	Efficacité* (temps de la période de suivi après vaccination)	Forme galénique	Nombre de sujets inclus, âge, catégorie
Gilman et al., 1977 Étude non randomisée, non contrôlée États-Unis	5 à 8 prises (3-10*1010 UFC/prise) (tous les 2 à 3 jours)	87 % (8 semaines)	En sachet (forme liquide)	71 adultes (sous-groupes de l'étude portant sur la souche vaccinale cultivée avec du galactose)
Wahdan et al., 1980, Wahdan et al., 1982 ERC en grappes Égypte	3 prises (1-8*109 UFC/prise) (J1, J3 et J5)	96 % (3 ans)	En sachet (forme liquide)	32 388 enfants de 6 à 7 ans

⁷ Gilman et al. Evaluation of a UDP-glucose-4-epimeraseless mutant of *Salmonella typhi* as a liver oral vaccine. J Infect Dis 1977;136(6):717-23.

⁸ Wahdan et al. A controlled field trial of liver oral typhoid vaccine Ty21a. Bull World Health Organ 1980;58(3):469-74.

⁹ Black et al. Efficacy of one or two doses of Ty21a *Salmonella typhi* vaccine in enteric-coated capsules in a controlled field trial. Vaccine 1990;8(1):81-4.

¹⁰ Levine MM. et al. Duration of efficacy of Ty21a, attenuated *Salmonella typhi* live oral vaccine. Vaccine 1999;17(Suppl 2):S22-7.

¹¹ Ferreccio C et al. Comparative efficacy of two, three, or four doses of TY21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsules: a field trial in an endemic area. J Infect Dis 1989;159(4):766-9.

¹² Levine MM et al. Comparison of enteric-coated capsules and liquid formulation of Ty21a typhoid vaccine in randomised controlled field trial. Lancet 1990;336(8720):891-4.

¹³ Simanjuntak et al. Oral immunisation against typhoid fever in Indonesia with Ty21a vaccine. Lancet 1991;338(8774):1055-9.

¹⁴ Milligan R et al. Vaccines for preventing typhoid fever. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018; Issue 5:CD001261.

Black et al., 1990 ERC en grappes Chili, Santiago région Nord	1 ou 2 prises (2-5*109 UFC/prise)	59 % (2 ans) Absence d'efficacité (5 ans)	Gélules gastro-résistantes	82 543 enfants scolarisés à partir de 5 ans
Levine et al., 1987 Levine et al., 1999 ERC en grappes Chili, Santiago région Ouest	3 prises (1-3*109 UFC/prise) (J1, J3 et J5)	Gélules gastro-résistantes : 71 % (1 an) 67 % (3 ans) 62 % (7 ans) Gélules (gélatine) : 19 % (3 ans)	Gélules gastro-résistantes Gélules à base de gélatine + NaHCO ₃	109 594 personnes de 6 à 21 ans (plusieurs bras de comparaison selon la formulation et le schéma d'administration)
Ferreccio et al., 1989 ERC en grappes Chili, Santiago région Sud et Centre	2, 3 ou 4 prises (2-4*109 UFC/prise) (J1, J3, J5 et J7)	13 % (3 doses)** 48 % (4 doses) (3 ans)	Gélules gastro-résistantes	189 819 enfants scolarisés
Levine et al., 1990 ERC en grappes Chili, Santiago région Sud-Est et région Nord	3 prises (1-3*109 UFC/prise) (J1, J3 et J5)	Gélules gastro-résistantes : 33 % (3 ans) En sachet : 77 % (3 ans)	En sachet Gélules gastro-résistantes	81 621 personnes de 5 à 19 ans
Simanjuntak et al., 1991 ERC Indonésie	3 prises (3-5*109 UFC/prise) (J1, J8 et J15)	Gélules gastro-résistantes : 42 % En sachet : 53 % (2,5 ans)	En sachet Gélules gastro-résistantes	20 543 personnes de 3 à 44 ans

*Critère de jugement principal : efficacité vaccinale, seuls les cas confirmés bactériologiquement (c.-à-d. ceux pour lesquels *S. typhi* a été isolée du sang, de la moelle osseuse ou du liquide biliaire duodénal) ont été retenus pour le calcul de l'efficacité.

**Efficacité relative avec le bras recevant 2 doses de vaccin (résultat non significatif).

Par ailleurs, le laboratoire a également soumis des données antérieures à 2020 non prises en compte dans l'argumentaire des recommandations de la HAS et qui ne seront pas détaillés dans cet avis :

- Quatre études observationnelles^{15,16,17,18,19} réalisées chez le voyageur de faible niveau de preuve ;
- Des données de co-administration et interactions²⁰ ; aussi sur la durée de protection et de re-vaccination ;
- Une publication d'une étude réalisée chez les sujets immunodéprimés²¹.

Aucune nouvelle donnée postérieure à 2020 n'a été soumise.

¹⁵ Hirschel et al. Inefficacy of the Commercial Live Oral Ty 21a Vaccine in the Prevention of Typhoid Fever. *European Journal of Clinical Microbiology* 4 (3): 295-98.

¹⁶ Cobelens Frank G.J. 2000. « cobelens-2000.pdf ».

¹⁷ Schwartz et al. The Effect of Oral and Parenteral Typhoid Vaccination on the Rate of Infection With *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* A Among Foreigners in Nepal. 1990

¹⁸ Meltzer, Sadik, et Schwartz Enteric. Fever in Israeli Travelers: A Nationwide Study. *Journal of Travel Medicine* 12 (5): 275-81.

¹⁹ Ferreccio et al. Comparative Efficacy of Two, Three, or Four Doses of TY21a Live Oral Typhoid Vaccine in Enteric-Coated Capsules: A Field Trial in an Endemic Area. *Journal of Infectious Diseases* 199. 159 (4): 766-69.

²⁰ Cryz et al. 1995; H Kollaritsch et al. 1996; Herwig Kollaritsch et al. 1997; Pakkanen et al. 2015; Suzuki et Oshitani 1999

²¹ Banda et al. Safety of Live, Attenuated Oral Vaccines in HIV-Infected Zambian Adults. *Vaccine*. 2012. 30 (38): 5656-60

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études des données disponibles d'efficacité et de tolérance.

3.2 Profil de tolérance

Les données prises en compte dans les recommandations de la HAS de 2020^{Erreur ! Signet non défini.} (cf. annexe)

« Une surveillance active de la tolérance a été réalisée au cours de 3 essais cliniques randomisés en double aveugle contrôlés contre placebo, effectués au Chili et en Indonésie, auprès d'environ 325 000 enfants scolarisés (utilisant différentes formes galéniques). Aucune différence notable de la fréquence des diarrhées, des vomissements, de la fièvre et des éruptions cutanées n'a été observée entre les groupes vaccinés et les groupes témoins.

Depuis la première autorisation de mise sur le marché, le nombre de doses distribuées est supérieur à 100 millions. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants : douleurs abdominales, nausées, céphalées, fièvre, diarrhée, vomissements et éruptions cutanées. La plupart des effets indésirables ont été de sévérité légère. Un cas isolé de choc anaphylactique non fatal, considéré comme une réaction allergique au vaccin, a été rapporté ».

Les données du PGR

Le résumé des risques du PGR de VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) (version 1.0, 25/06/2018) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Réactions allergiques et anaphylactiques
Risques importants potentiels	-
Informations manquantes	-

3.3 Modification du parcours de soins

La HAS a souligné en 2020 que VIVOTIF se distingue des autres vaccins anti typhoïdiques disponibles par sa présentation sous forme de gélules gastro-résistantes qui implique une auto-administration du vaccin. La vaccination complète repose sur la prise de 3 gélules. Une gélule de VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) doit être prise les jours 1, 3 et 5. Une gélule doit être prise avec de l'eau froide ou tiède, à jeun, et au moins 1 heure avant le prochain repas. La gélule du vaccin ne doit pas être croquée et doit être avalée rapidement après avoir été placée dans la bouche. Les gélules doivent être conservées au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Si une prophylaxie antipaludique est nécessaire, il est recommandé d'effectuer la vaccination avec VIVOTIF avant de commencer le traitement antipaludéen. VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) peut être administré avec le vaccin contre la fièvre jaune, le vaccin anticholérique CVD 103-HgR et le vaccin antipoliomyélitique oral.

3.4 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucun programme est en cours.

4. Discussion

Les données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles pour le vaccin VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a), ont été prises en compte dans les recommandations de la HAS datant de 2020, les résultats des études menées en zones endémiques ont mis en évidence une bonne tolérance du vaccin, et une efficacité de la souche vaccinale Ty21a contre la typhoïde dans les populations en zone endémique.

Cependant, l'efficacité contre la typhoïde chez les voyageurs n'est pas spécifiquement documentée. Aucun essai clinique n'a comparé directement l'efficacité du vaccin VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) aux autres vaccins anti typhoïdiques commercialisés en France. Une revue Cochrane, publiée en 2018, a mis en évidence, par comparaison indirecte, une efficacité vaccinale de la souche Ty21a semblable à celle du vaccin polysaccharidique TYPHIM Vi (actuellement utilisé en France).

La surveillance post-commercialisation, depuis plus de 20 ans, a confirmé que les effets secondaires sont généralement peu fréquents et de d'intensité légère.

Selon les recommandations de 2020, la HAS a souligné que VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) se distingue des autres vaccins anti typhoïdiques injectables par sa présentation sous forme orale (gélules gastro-résistantes), ce qui implique une auto-administration du vaccin et une bonne observance de la personne vaccinée pour obtenir une protection optimale. Pour rappel, la vaccination complète repose sur la prise de 3 gélules. Une gélule de VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) doit être prise les jours 1, 3 et 5.

La HAS a considéré que le vaccin VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) peut être utilisé, selon son AMM, à partir de l'âge de 5 ans, et dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la fièvre typhoïde ciblant spécifiquement les voyageurs exposés au risque. La HAS rappelle que deux départements français, la Guyane et Mayotte, présentent une incidence relativement élevée de la typhoïde, et dans ce contexte, la HAS fait siennes les recommandations du HCSP précisant qu'en situation épidémique, et sur un foyer particulier, la vaccination des personnes âgées de plus de 2 ans de la zone géographique d'où proviennent les cas pourra être envisagée, de manière exceptionnelle, et dans les conditions préétablies.

En conséquence, VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a), au même titre que les autres vaccins anti typhoïdiques, pourra être utilisé dans ces situations particulières, cependant uniquement à partir de l'âge de 5 ans.

Compte tenu des données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance prises en compte dans les recommandations en vigueur, il est attendu un impact de VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) sur la morbi-mortalité.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique^{4,Erreur ! Signet non défini.}

VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) se distingue des autres vaccins anti typhoïdiques disponibles par sa présentation sous forme de gélules gastro-résistantes qui implique une auto-administration du vaccin et une bonne observance de la personne vaccinée pour obtenir une protection optimale. Pour rappel, la vaccination complète repose sur la prise de 3 gélules. Une gélule de VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) doit être prise les jours 1, 3 et 5.

Par ailleurs, la HAS souligne que si une prophylaxie antipaludique est nécessaire, il est recommandé d'effectuer la vaccination avec VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) avant de commencer le traitement antipaludéen. La co-administration du vaccin VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) avec le vaccin contre la fièvre jaune, le vaccin anticholérique CVD 103-HgR et le vaccin antipolyomyélitique oral est possible, sans précaution particulière.

Pour rappel, la HAS rappelle que deux départements français, la Guyane et Mayotte, présentent une incidence relativement élevée de la typhoïde, et dans ce contexte, la HAS fait siennes les recommandations du HCSP précisant qu'en situation épidémique, et sur un foyer particulier, la vaccination de personnes âgées de plus de 2 ans de la zone géographique d'où proviennent les cas pourra être envisagée, de manière exceptionnelle, et dans les conditions mentionnées dans le présent document. En conséquence, VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a), au même titre que les autres vaccins anti typhoïdiques, pourra être utilisé dans ces situations particulières, cependant uniquement à partir de 5 ans. **La Commission de la transparence considère que VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur (HAS 2020 et HCSP 2023). Il doit être utilisé dans l'immunisation active par voie orale contre la fièvre typhoïde causée par *Salmonella enterica* sérovar *typhi* (*S. typhi*) chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus.**

Pour rappel, ce vaccin atténué est contre-indiqué chez les personnes en déficit immunitaire congénital ou acquis (y compris traitement par des médicaments immunosuppresseurs ou antimitotiques). En cas de syndrome fébrile aigu ou maladie gastro-intestinale aiguë, la vaccination doit être différée jusqu'à la guérison.

Il est important de rester vigilant chez les enfants âgés entre 5 et 6 ans car ils peuvent présenter des difficultés avaler des gélules, ce d'autant qu'elles ne peuvent être croquées.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- La fièvre typhoïde est une maladie rare en France (hors Guyane et Mayotte) pouvant exposer à un risque de complications sévères, à la dissémination dans l'entourage et au portage chronique.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité (immunogénicité) /effets indésirables est important dans le cadre de la prévention contre les infections dues à *Salmonella typhi*.
- VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur (HAS 2020, HCSP 2023). Il doit être utilisé dans l'immunisation active par voie orale contre la fièvre typhoïde causée par *Salmonella enterica* sérovar *typhi* (*S. typhi*) chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son potentiel épidémique,
- de l'objectif de santé publique visant à réduire la morbidité et la mortalité de cette infection dans les zones endémiques en particulier en Guyane et Mayotte,
- du fait que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la fièvre typhoïde,
- du besoin médical à étoffer l'offre afin de pouvoir assurer la vaccination et en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique,
- de l'impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins dans les situations où le recours à la vaccination est envisagé,

VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique au même titre que les autres vaccins disponibles.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a), gélule gastro-résistante est important dans l'immunisation active par voie orale contre la fièvre typhoïde causée par *Salmonella enterica* sérovar *typhi* (*S. typhi*) chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant de février 2020.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a), gélule gastro-résistante sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour l'immunisation active par voie orale contre la fièvre typhoïde causée par *Salmonella enterica* sérovar *typhi* (*S. typhi*) chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant de février 2020 et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données en zones endémiques disponibles et prises en compte par les recommandations de la HAS de février 2020, qui suggèrent une efficacité et une tolérance similaire aux autres vaccins polysaccharidique Vi disponibles chez les adultes, adolescents et enfants de plus de 5 ans ;

- de sa forme orale en gélules gastro-résistantes qui étoffe l’offre thérapeutique, du fait de la non-utilisation d’aiguille pouvant avoir un potentiel impact positif sur la couverture vaccinale ;

mais :

- du risque de mésusage qui ne peut être exclu au vu d’une administration répétée en 3 prises (J1, J3 et J5) qui implique, pour obtenir une protection optimale, une auto-administration et une bonne observance des personnes ;
- de l’absence de données comparatives robustes par rapport aux autres vaccins polysaccharidiques Vi disponibles notamment en termes d’acceptabilité et/ou d’observance ;

la Commission considère que VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a), gélule gastro-résistante n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans l’immunisation active par voie orale contre la fièvre typhoïde causée par *Salmonella enterica* sérovar typhi (*S. typhi*) chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant de février 2020.

5.5 Population cible

La population cible de VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a), gélule gastro-résistante correspond aux personnes âgées de 5 ans et plus, dans l’immunisation active par voie orale contre la fièvre typhoïde causée par *Salmonella enterica* sérovar typhi (*S. typhi*), conformément aux recommandations nationales en vigueur.

Les sujets pour lesquels une vaccination contre la fièvre typhoïde est recommandée, sont :

- Les voyageurs devant effectuer un séjour prolongé ou dans de mauvaises conditions dans des pays où l’hygiène est précaire et la maladie endémique, particulièrement dans le sous-continent indien et l’Asie du Sud-Est (HAS 2020) ;
- Les habitants de deux départements français, la Guyane et Mayotte, car ils présentent une incidence relativement élevée de la typhoïde. Dans ce contexte, le HCSP a recommandé en 2012, dans son avis relatif à l’adaptation des recommandations et du calendrier vaccinal du département de Mayotte, « qu’en situation épidémique, et sur un foyer particulier, la vaccination des personnes âgées de plus de 2 ans de la zone géographique d’où proviennent les cas pourra être envisagée ». Le Conseil supérieur d’hygiène publique de France (CSHPF) a émis en 2007 un avis relatif à une situation épidémiologique proche en Guyane ;
- Les militaires susceptibles d’être exposés dans le cadre de leurs missions à l’étranger (Calendrier vaccinal armées 2023).

Il est à noter que les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes sont à exclure au vu de ses contre-indications.

Selon les données de l’INSEE, au 1^{er} janvier 2023, 310 000 français vivent à Mayotte²² et 287 355 français vivent en Guyane²³.

La population cible de VIVOTIF (vaccin typhoïdique, Ty21a) est difficilement estimable mais elle sera au maximum de 600 000 sujets âgés de 5 ans et plus.

²² INSEE. L’essentiel sur Mayotte. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4632225#:~:text=Au%201er%20janvier%202023,des%20naissances%20sur%20les%20d%C3%A9partements%20de%20la%20Guyane>. [Consulté le 20/12/2023].

²³ INSEE. Populations légales en vigueur à compter du 1er janvier 2023. Guyane. Disponible sur : <file:///C:/Users/r.dumont/Downloads/dep973.pdf> [Consulté le 20/12/2023].

La population cible est estimée à 600 000 patients au maximum.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

6. Annexe : Recommandations de la HAS de 2020 sur l'utilisation de VIVOTIF



utilisation_du_vacci
n_antityphoïdique_