

AVIS DE LA COMMISSION

21 mars 2001

18 avril 2001

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

Laboratoires AVENTIS PASTEUR MSD

Anatoxine diphtérique

Anatoxine tétanique

Anatoxine coquelucheuse purifiée

Hémagglutinine filamenteuse purifiée

Antigène de surface du virus de l'hépatite B

Virus poliomyélitiques inactivés de type 1,2,3

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

Liste I

Date de l'AMM : 23 octobre 2000

Caractéristiques de la demande :

B/1 : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

B/10 : inscription Collectivités

I – CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif :

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

Originalité :

HEXAVAC et INFANRIX HEXA sont les premiers vaccins hexavalents à valence coqueluche acellulaire et incluant une 6^{ème} valence : Hépatite B.

La valence coqueluche est composée de 2 fractions antigéniques.

Ce vaccin est présenté en seringue prête à l'emploi.

Indication :

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

- en primo-vaccination chez le nourrisson (âgé de 2 à 12 mois)
- en rappel chez les jeunes enfants (âgés de 12 à 18 mois), à condition qu'ils aient reçu une primo-vaccination complète avec chacun des antigènes contenus dans HEXAVAC, administrés sous forme de vaccins monovalents ou de vaccins combinés produits par Aventis Pasteur MSD.

Mode d'administration :

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

Posologie :

Primo-vaccination :

Le schéma de vaccination comporte 3 doses de 0,5 ml administrées à un ou deux mois d'intervalle, à partir de l'âge de 2 mois, en fonction des recommandations officielles.

Rappel :

Une quatrième dose est administrée 6 mois à 14 mois après la troisième dose de primo-vaccination chez les jeunes enfants (âgés de 12 à 18 mois) à condition qu'ils aient reçu une primo-vaccination complète avec chacun des antigènes contenus dans HEXAVAC, administrés sous forme de vaccins monovalents ou de vaccins combinés produits par Aventis Pasteur MSD.

La dose de rappel doit être impérativement administrée pour que le schéma de vaccination soit complet, en se référant aux recommandations officielles.

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

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

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

Classement dans la nomenclature ACP

J : Antiinfectieux
C6 : Prévention des infections
P1-3 : Vaccins bactériens et vaccins associés

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

Médicament de comparaison :

INFANRIX HEXA (SB) : non inscrit, non commercialisé

Médicaments à même visée thérapeutique :

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

INFANRIX Polio-Hib Nourrissons associé à HB-VAX-DNA 5 ou ENGERIX B10 ou GenHevac B

- Vaccins à 5 valences incluant une valence coquelucheuse à germes entiers

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

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Immunogénicité

En primo-vaccination :

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

En rappel :

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

Les titres d'anticorps protecteurs sont :

- ≥ 10 mUI/ml pour AgHBs,
- ≥ 0,15 µg/ml pour PRP,
- ≥ 0,01 UI/ml pour D et T,
- ≥ > 5 (en inverse de dilution) pour P,
- ≥ multiplication par 4 des titres d'anticorps anti PT et anti FHA

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

Réponse immunitaire 1 mois après primo-vaccination

Diphtérie et tétanos

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

Coqueluche

91,8 % et 90,5 % des nourrissons ont respectivement multiplié par 4 leur titre d'anticorps anti-PT et anti-FHA. La multiplication par un facteur de quatre des titres post-vaccinaux d'anticorps après vaccination est considérée comme le témoin d'une séroconversion dont la signification clinique est inconnue en l'absence de corrélation sérologique avec la protection.

Hépatite

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

Poliomyélite

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

Haemophilus

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

(* moyenne géométrique)

Réponse immunitaire après dose de rappel

Diphtérie et tétanos

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

Coqueluche,

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

Hépatite

96,6 % des jeunes enfants ont développé des titres d'anticorps anti-HBs supérieurs ou égaux à 10mUI/ml. Les titres d'anticorps anti-HBs ont été multipliés en moyenne par 20,5 après la dose de rappel

Poliomyélite

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

Haemophilus

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

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

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

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

Tolérance

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

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

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

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

Calendrier vaccinal français / Recommandations du Conseil Supérieur d'hygiène publique de France :

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

1-1 Primovaccination

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

1-2 Premier rappel (16-18 mois)

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

2 - Hépatite B

Les recommandations pour la vaccination contre l'hépatite B ont fait l'objet d'une actualisation au cours de l'année 1998 dans un avis du Comité Technique des Vaccinations et du Conseil Supérieur d'hygiène publique de France publié au Bulletin Officiel Solidarité-Santé n° 98/31 du 17 août 1998.

La vaccination est recommandée pour les nourrissons, pour les adolescents et pour les personnes qui présentent des risques individuels de contamination par le virus de l'hépatite B, soit en fonction de leurs comportements, soit en fonction d'une exposition particulière (cf. recommandations particulières).

Un schéma vaccinal unique en 3 injections, du type 0-1-6, qui respecte un intervalle d'au moins un mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle compris entre cinq et douze mois entre la deuxième et la troisième injection, est recommandé.

Un schéma adapté à certains cas particuliers, incluant 3 doses rapprochées et une quatrième dose 1 an plus tard, peut être proposé lorsqu'une immunité doit être rapidement acquise.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Le schéma de vaccination proposé dans l'autorisation de mise sur le marché européenne doit être adapté à la situation épidémiologique et permettre de suivre les recommandations officielles de chaque Etat membre.

La vaccination anti hépatite B étant optionnelle, les familles doivent pouvoir choisir entre un vaccin pentavalent (D, T,C, P, Hib) et un vaccin hexavalent (D, T, C, P, Hib, Hépatite B).

Le schéma de vaccination proposé pour HEXAVAC comprend 4 injections (3 doses à 1 ou 2 mois d'intervalle à partir de l'âge de 2 mois ; une 4^{ème} dose 6 à 14 mois après la 3^{ème} dose). Le calendrier vaccinal français ne comporte que 3 injections de la valence hépatite B et 4 injections des 5 autres valences.

Sans mettre en cause l'intérêt des vaccins hexavalents, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France et le Comité Technique des Vaccinations souhaitent disposer de données complémentaires concernant en particulier des schémas d'administration pour les différentes valences compatibles avec les recommandations nationales.

SURSIS A STATUER dans l'attente d'un nouvel avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France.

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

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