

AGENCE DU MEDICAMENT COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

-
3 mars 1999

ENGERIX B 10 µg/0,5 ml, suspension injectable en seringue pré-remplie (B/1 - B/20)

Laboratoires SMITHKLINE BEECHAM LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES

antigène de surface recombinant de l'hépatite B (Ag HBs)

Date de l'AMM : 12 octobre 1994 - Modificatif : 3 décembre 1998

B/1 : Spécialité inscrite Sécurité Sociale et Collectivités

B/20 : Spécialité inscrite Collectivités

Caractéristiques de la demande :

Extension d'indications thérapeutiques aux porteurs du virus de l'Hépatite C non immunisés contre l'Hépatite B.

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

Principe actif :

antigène de surface recombinant de l'hépatite B (Ag HBs)

Originalité :

Les indications thérapeutiques de ce vaccin actuellement commercialisé ont été étendues aux porteurs du virus de l'Hépatite C non immunisés contre l'Hépatite B.

Indications thérapeutiques :

Ce vaccin est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite B causée par tous les sous-types connus chez les sujets de tout âge considérés à risque d'exposition au virus.

L'hépatite D, provoquée par le virus delta, n'apparaît pas en l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B. En conséquence, la vaccination avec ce vaccin protège indirectement contre l'infection par le virus delta.

Rappel

*Populations identifiées à risque d'infection :

Enfants recevant fréquemment des produits sanguins : enfants recevant des transfusions sanguines fréquentes ou des concentrés de facteurs de la coagulation, enfants des services d'hémodialyse et de cancérologie, enfants thalassémiques, drépanocytaires, hémophiles, greffés d'organe.

Nouveau-nés de mères AgHBs positif.

Enfants résidents d'institutions : enfants résidents des établissements pour handicapés mentaux.

Enfants voyageurs dans des zones de haute endémicité de l'hépatite virale B.

Enfants originaires de zones de haute endémicité : adoptés, immigrants, réfugiés.

Autres groupes à risque : enfants exposés par leur mode de vie au virus de l'hépatite B.

Ainsi que toute personne de l'entourage des groupes cités ci-dessus et/ou en contact avec des patients ayant une hépatite B chronique ou aiguë.

EXTENSION D'INDICATION : Porteurs du virus de l'hépatite C, non immunisés contre l'hépatite B.

*Populations désignées dans le cadre d'une politique vaccinale nationale, en vue d'une généralisation de la vaccination.

Posologie et mode d'administration :

Posologie

Enfant (jusqu'à 16 ans), nourrisson, nouveau-né.

La dose recommandée pour chaque injection est de 10 µg jusqu'à 15 ans.

Deux schémas de vaccination peuvent être utilisés :

-soit (schéma 0-1-2-12) :

3 injections à 1 mois d'intervalle, suivies d'un rappel 12 mois après la première injection. Ce schéma s'intègre en particulier dans le calendrier vaccinal des nourrissons ;

-soit (schéma 0-1-6) :

2 injections à 1 mois d'intervalle, suivies d'une troisième dose 6 mois après la première injection.

La vaccination selon ce schéma est particulièrement utile au cours d'une année scolaire.

Ces schémas d'immunisation peuvent être adaptés pour tenir compte des recommandations de politique vaccinale nationale.

Rappel :

Il n'est pas encore établi si les sujets immunocompétents ayant répondu à la vaccination contre l'hépatite B devront recevoir une dose de rappel pour assurer une immunité à long terme ou si des rappels naturels surviendront quand les sujets vaccinés seront exposés au virus.

Bien que la persistance de la protection ne soit pas encore connue, il est généralement accepté qu'un titre en anticorps ≥ 10 UI/l est protecteur. Il semble donc conseillé de recommander l'administration d'une dose de rappel pour les sujets à risque quand le titre en anticorps anti-HBs devient inférieur à 10 UI/l.

Le délai pour l'administration d'une dose de rappel de vaccin contre l'hépatite B dépendra du titre en anticorps anti-HBs atteint après la fin du schéma de primovaccination. A partir des données disponibles, les recommandations suivantes peuvent être faites pour l'administration d'une dose de rappel :

Après le schéma de primovaccination de 0,1,2 mois, une dose de rappel est recommandée 12 mois après la première dose.

L'extrapolation des données disponibles suggèrent que la dose de rappel suivante ne sera probablement pas requise avant au moins 8 ans, après l'initiation du programme de primovaccination.

Après l'initiation du programme de primovaccination sur la base d'un schéma 0,1,6 mois, une dose de rappel ne sera probablement pas requise avant 5 ans.

Cas particuliers

Nouveau-nés d'une mère antigène Hbs positif :

- à la naissance, une injection d'immunoglobulines anti-hépatite B (dans les 24

heures) ;

- une première injection du vaccin doit être pratiquée au cours des 7 premiers jours et peut être donnée à la naissance au même moment que l'injection d'immunoglobulines anti-hépatite B mais doit être alors administrée en un site d'injection séparé.

Les injections ultérieures de vaccin doivent être faites selon le schéma vaccinal recommandé.

Le schéma 0-1-2-12 mois donne des taux d'anticorps anti-HBs plus rapidement (4 mois) et plus tardivement (13 mois) que le schéma 0-1-6 mois.

- *Mode d'administration*

Ce vaccin doit être injecté par voie intra-musculaire. Chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants du premier âge, l'injection se fera dans la partie antéro-latérale de la cuisse. Chez les enfants plus âgés, elle se fera dans la région deltoïdienne.

Exceptionnellement, le vaccin peut être administré par voie sous-cutanée chez des patients ayant une thrombocytopénie ou chez des patients sujets à des hémorragies.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

J : Anti-infectieux généraux à usage systémique

07 : Vaccins

B : Vaccins viraux

C : Vaccins contre l'hépatite

01 : Hépatite B, antigène purifié

Classement dans la nomenclature ACP

J : Anti-infectieux

C6 : Prévention de l'infection

P1 : Vaccins

P1-2 : Vaccins viraux

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Gen Hevac B - ENGERIX B Enfants et nourrissons 10 mcg - ENGERIX B 20 mcg -

HB-VAX DNA 10 mcg - HB-VAX DNA 5 mcg.

Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus

ENGERIX B Enfants et nourrissons 10 mcg

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Chez les patients atteints d'une hépatite C, une surinfection par le virus de l'hépatite B peut entraîner des complications hépatiques sévères et augmente la mortalité.

A la suite d'une recommandation du National Institute of Health en 1997 conseillant de vacciner ce type de patients contre l'hépatite A et l'hépatite B, la firme a réalisé une étude entre 1994 et 1995 aux Etats Unis, en Allemagne et en Suède.

478 patients ont été inclus répartis en 5 groupes. Un seul groupe de 67 patients atteints d'hépatite C a été vacciné par Engerix B. Les résultats en termes d'efficacité sérologique et de tolérance sont comparés à ceux d'une étude antérieure comportant des sujets sains non atteints d'hépatite C.

L'efficacité de la vaccination a été évaluée chez 28 patients. Tous les sujets avaient un titre supérieur à 10 UI. Les moyennes géométriques des anticorps anti HBs des sujets atteints de maladie chronique du foie et des sujets sains ne sont pas différentes.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les suivants: douleur au point d'injection, rougeur, oedème, céphalées, fatigue et nausées.

A l'occasion de l'examen de ce dossier, la Commission rappelle les recommandations actuelles d'utilisation des vaccins contre l'hépatite B :

Au vu des différentes études de pharmacovigilance et épidémiologiques disponibles et des connaissances sur l'efficacité des vaccins contre l'hépatite B, ces vaccins ont fait l'objet d'un communiqué de presse le 8 juillet 1998 faisant état de l'actualisation des recommandations concernant la stratégie vaccinale à l'égard de l'hépatite B.

Dans le cadre de ce communiqué, il est précisé notamment que :

-en premier lieu, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France ne remet pas en cause la vaccination des nourrissons et des adolescents et redéfinit les groupes à risques pour lesquels une vaccination est recommandée,

-en deuxième lieu, les experts proposent de modifier le schéma de vaccination en préconisant l'adoption d'un schéma unique en trois doses et de ne plus recommander de , rappels systématiques de vaccin contre l'hépatite B au-delà des 3 injections initiales. Les rappels seront donc supprimés, sauf cas particuliers.

Par ailleurs, il est rappelé que si, en l'état des données, aucun lien épidémiologique entre la vaccination et la survenue d'incidents graves n'a pu être établi, il n'a pas été formellement exclu. C'est la raison pour laquelle des études épidémiologiques et de pharmacovigilance sont en cours. Elles visent à comparer la fréquence de certaines maladies (atteintes démyélinisantes du système nerveux central, maladies auto-immunes) chez les personnes vaccinées et celles qui ne le sont pas. Les résultats de ces études seront rendus publics.

Le 8 octobre 1998, le Secrétaire d'Etat à la Santé a adressé une lettre d'information notamment aux médecins en précisant que la vaccination reste recommandée chez le nourrisson, l'adolescent et l'adulte à risque. La définition des groupes à risque a été précisée en juillet 1998 par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France qui a par ailleurs considéré que les rappels vaccinaux étaient inutiles. Cette vaccination n'est obligatoire que pour les personnels de santé. La campagne de vaccination a été suspendue provisoirement dans les collèges. Il a été rappelé que la vaccination contre l'hépatite B demeure un acte médical et volontaire qui doit comprendre un entretien à la recherche d'antécédents (antécédents personnels ou familiaux de maladie démyélinisante ou d'affection auto-immune) et d'éventuelles contre-indications. La surveillance épidémiologique a été renforcée.

Les éléments d'information qui fondent cette décision prise à partir de l'analyse, par des experts français et internationaux, des différentes études épidémiologiques et les données de pharmacovigilance, dont les résultats ont été rendus publics le 1^{er} octobre 1998 sont les suivants :

Les données de pharmacovigilance :

Depuis le milieu des années 90, des cas d'atteinte démyélinisante du système nerveux central (ADSNC) ont été notifiés aux services de pharmacovigilance, chez des adultes vaccinés contre l'hépatite B. Une enquête nationale de pharmacovigilance a été entreprise en 1994.

En 1995, à la suite d'un premier avis de la commission de pharmacovigilance, une précaution d'emploi du vaccin chez les personnes atteintes de sclérose en plaques a été introduite. Cette information a été communiquée aux prescripteurs par l'Agence du Médicament.

L'enquête se poursuit et a été renforcée en juin 1997. L'Agence du Médicament a entrepris une collaboration étroite avec les associations de malades. Le point est fait régulièrement. Au 31 mars 1998, 2 millions d'enfants âgés de moins de 5 ans ont été vaccinés. Aucun cas d'ADSNC n'a été rapporté. Chez les 6 millions d'adolescents vaccinés, 27 cas d'ADSNC ont été rapportés. Au total à cette date, la pharmacovigilance faisait état de 249 cas d'ADSNC pour près de 26 millions de vaccinés. Ces cas surviennent avec la même fréquence et selon la même répartition en fonction de l'âge et du sexe, que les manifestations de sclérose en plaques observées dans la population non vaccinée. Toutefois, il doit être tenu compte d'une sous-notification, difficile à évaluer, mais très probable.

Les études scientifiques :

Trois études épidémiologiques (étude cas-témoins) ont été menées en 1996 et 1997. Elles ont été analysées par un comité réunissant certains des meilleurs experts internationaux le 21 septembre. Elles montrent, selon les analyses, un odds ratio (équivalent au risque relatif) compris entre 1,4 et 1,7 qui n'est pas statistiquement significatif (l'intervalle de

confiance incluant 1). Ceci veut dire que ces études ne démontrent pas de lien entre la vaccination contre l'hépatite B et une ADSNC. Néanmoins, ces trois résultats sont concordants. Ils peuvent traduire une tendance. L'imputabilité de la vaccination contre l'hépatite B dans la survenue des ADSNC chez l'adolescent et l'adulte n'est donc pas entièrement à exclure.

Le rapport bénéfice/risque :

Même en tenant compte d'une sous-notification possible des ADSNC au système de pharmacovigilance, le rapport bénéfice/risque de la vaccination qui vient d'être actualisé par le Réseau national de santé publique, reste très favorable à la vaccination. Le risque d'être atteint d'une complication d'une hépatite B (cirrhose ou cancer vingt ans plus tard), reste largement supérieur au risque éventuel d'ADSNC que pourrait induire la vaccination.

Service médical rendu

L'hépatite B peut évoluer vers une forme chronique et présenter des complications mortelles.

L'immunogénicité de ce vaccin est bien démontrée. La tolérance est satisfaisante.

Des alternatives thérapeutiques sont commercialisées.

La vaccination contre l'hépatite B est recommandée chez le nourrisson, l'adolescent et l'adulte à risque. Elle représente un service médical important chez les sujets porteurs du virus de l'hépatite C compte tenu du risque majoré d'insuffisance hépatique aiguë potentiellement mortelle chez ces sujets en cas d'infection par le virus de l'hépatite B.

Stratégie thérapeutique recommandée

Concernant la vaccination contre l'hépatite B, la Commission rappelle qu'elle est recommandée dans les populations ciblées et selon les schémas d'administration figurant dans l'avis du comité technique des vaccinations et de la section des maladies transmissibles du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (séances du 17 et du 23 juin 1998) en l'attente des modifications du libellé de l'AMM actuelle.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication thérapeutique de l'AMM, sous réserve de l'avis du comité technique de vaccinations.

Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %.