

**A G E N C E** COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES

**PRODUITS DE SANTE****AVIS DE LA COMMISSION**

-

**18 avril 2001**

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

-

**laboratoires SMITHKLINE BEECHAM LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES**

Suite aux observations du Laboratoire, l'avis de la Commission du 21 mars 2001 est modifié selon le texte ci-après.

**A G E N C E** COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES

**PRODUITS DE SANTE****AVIS DE LA COMMISSION**

-

**21 mars 2001****18 avril 2001**

**INFANRIX HEXA, poudre et suspension pour suspension injectable, vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, de l'hépatite b recombinant (adsorbé), poliomyélitique inactivé et de l'Haemophilus influenzae type B conjugué, adsorbé, seringue pré-remplie et flacon**

**avec Bioset B/1 - B/10****sans Bioset B/1 - B/10**

-

**laboratoires SMITHKLINE BEECHAM LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES**

Anatoxine diphtérique

Anatoxine tétanique

Antigènes coquelucheux

(Anatoxine pertussique, Hémagglutinine filamenteuse, Pertactine)

Antigène hépatite B

Virus poliomyélitiques inactivés (type 1, 2, 3)

Polyoside *d'Haemophilus influenzae* type b

Liste I

Date de l'AMM : 23 octobre 2000

Caractéristiques de la demande :

Présentations B/1 : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Présentations B/10 : inscription Collectivités

## 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

Antigènes coquelucheux

(Anatoxine pertussique, Hémagglutinine filamenteuse, Pertactine)

Antigène hépatite B

Virus poliomyélitiques inactivés (type 1, 2, 3)

Polyoside d' *Haemophilus influenzae* type b

### **Originalité :**

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

La valence coqueluche est composée de 3 fractions antigéniques.

La suspension injectable doit être reconstituée extemporanément avant utilisation.

### **Indication :**

INFANRIX HEXA est indiqué pour la primovaccination et le rappel des nourrissons contre la

diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* type b.

### **Posologie :**

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

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

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

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

### Rappel :

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

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

### *Mode d'administration :*

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

## **III - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON ICA COMMISSION**

### **Classement dans la classification ATC**

J : Anti-infectieux généraux à usage systémique

07 : Vaccins

C : Vaccins bactériens et viraux associés

A : Vaccins bactériens et viraux associés

### **Classement dans la nomenclature ACP**

J : Anti-infectieux

C6 : Prévention des infections

P1 : Vaccins

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

#### **Médicament de comparaison**

HEXAVAC (Aventis Pasteur MSD) 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**

*.primovaccination*

L'évaluation du vaccin INFANRIX Hexa administré en trois doses de primovaccination, repose notamment sur 4 études cliniques comparatives, évaluant l'efficacité et la tolérance du nouveau vaccin INFANRIX Hexa suivant différents schémas de primovaccination : 2, 3, 4 mois (n=411) - 3, 4, 5 mois (n=359) - 2, 4, 6 mois (n=268) et 3, 5, 11 (n=312) mois.

*.rappel*

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

-deux études évaluant l'efficacité et la tolérance d'une 4ème dose d'INFANRIX Hexa au cours de la deuxième année de vie réalisées chez des enfants ayant reçu une primovaccination complète mais sans INFANRIX Hexa.

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

*.Critères d'efficacité / immunogénicité*

Les titres en anticorps de chaque fraction antigénique ont été mesurés avant chaque injection et un mois après.

Les critères d'évaluation de la réponse immunitaire ont été les suivants :

-le pourcentage des sujets séropositifs avec des titres en anticorps :

≥ 0,1 UI/ml pour les anatoxines diphtérique et tétanique,

≥ 5 unités ELISA/ml pour les antigènes coquelucheux (PT, FHA, PRN),

≥ 8 en inverse de dilution en séroneutralisation pour les antigènes poliomyélitiques,

≥ 0, 15  $\mu\text{g/ml}$  indiquant une protection à court terme et ≥ 1  $\mu\text{g/ml}$  indiquant une protection à long terme pour les anticorps anti-PRP dans le cas de vaccins non conjugués anti *Haemophilus influenzae* b et arbitrairement extrapolés aux vaccins conjugués,

≥ 10 mIU/ml pour les anticorps anti-HBs,

-les moyennes\* des titres en anticorps

-l'efficacité protectrice

(\*moyennes géométriques )

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

**.Diphtérie - Tétanos - Coqueluche :**

Données immunologiques :

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

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

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

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

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

#### Données d'efficacité protectrice :

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

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

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

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

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

#### Hépatite B

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

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

#### Poliomyélite

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

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

### Haemophilus

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

(\*moyenne géométrique)

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

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

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

(\*moyenne géométrique)

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

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

-

### **Tolérance**

#### Primovaccination :

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

que les vaccins administrés en sites séparés.

Effets indésirables *très fréquents* :

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

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

Rappel :

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

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

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

#### 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.

#### 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 CTV et du CSHPF 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 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 INFANRIX HEXA comprend 4 injections (3 doses à 1 ou 2 mois d'intervalle à partir de l'âge de 2 mois ; une 4ème dose 6 à 14 mois après la 3ème dose). Le calendrier vaccinal français ne comporte que 3 injections de la valence hépatite B et 4 injections des 5 autres valences.

La seule étude versée au dossier réalisée selon le schéma 3, 5, 11 mois est proche du calendrier vaccinal français pour la valence hépatite B mais supprime une injection des valences D, T, C, Polio, Hib et retarde d'un mois la protection coquelucheuse des nourrissons.

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.

SURIS 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.**