

**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

-

-

Nouvel examen

-

**INFANRIX Polio HIB Nourrissons, poudre et suspension pour suspension injectable en seringue pré-remplie vaccin diphtérique, tétanique, pertussique acellulaire, poliomyélitique inactivé, adsorbé et vaccin Haemophilus influenzae type b conjugué B/1 -B/20**

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**

-

18 avril 2001

-

-

Nouvel examen

-

**INFANRIX Polio HIB Nourrissons, poudre et suspension pour suspension injectable en seringue pré-remplie vaccin diphtérique, tétanique, pertussique acellulaire, poliomyélitique inactivé, adsorbé et vaccin Haemophilus influenzae type b conjugué B/1 -B/20**

Laboratoires SMITHKLINE BEECHAM LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES

-Anatoxine diphtérique

-Anatoxine tétanique

-Antigènes de Bordetella pertussis (anatoxine, hémagglutinine filamenteuse, pertactine)

-Virus poliomyélitique inactivés (type 1, 2, 3)

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

Liste I

Date de l'AMM : 20 novembre 2000

*B/1* : Spécialité inscrite sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités

*B120* : Spécialité inscrite sur la liste Collectivités

Motif : modification du schéma d'administration: administration possible dès la primo-vaccination.

Le vaccin coquelucheux acellulaire est :

- recommandé pour rappel tardif (11-13 ans)
- optionnel pour rappel 16-18 mois
- préconisé en primo-vaccination par les AMM européennes

## 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 de *Bordetella pertussis* (anatoxine, hémagglutinine filamenteuse, pertactine)
- Virus poliomyélitique inactivés (type 1, 2, 3)
- Polyoside *Haemophilus influenzae* type b conjugué à l'anatoxine tétanique

### Originalité :

Premier vaccin pentavalent incluant une valence coquelucheuse acellulaire ayant obtenu

l'indication en primovaccination.

La valence coquelucheuse acellulaire est composée de 3 fractions antigéniques.

La suspension injectable doit être reconstituée extemporanément avant utilisation.

### **Propriétés pharmacodynamiques :**

Ce vaccin associe les anatoxines diphtérique et tétanique, trois antigènes coquelucheux [la toxine pertussique (PT), l'hémagglutinine filamenteuse (FHA), la pertactine (protéine de la membrane externe 69 kDa)], les trois types de virus poliomyélitiques, le polyside *Haemophilus influenzae* type b conjugué à la protéine tétanique (PRT-T).

### **Indication :**

Ce vaccin est indiqué dans la prévention conjointe des infections invasives à *Haemophilus influenzae* type b (méningites, septicémies, cellulites, arthrites, épiglottites, ...), de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche et de la poliomyélite, en primovaccination et en rappel à l'âge de 16-18 mois un an après primovaccination.

Ce vaccin ne protège pas contre les infections dues aux autres types d'*Haemophilus influenzae*, ni contre les méningites dues à d'autres micro-organismes.

### **Posologie :**

Primovaccination : 3 injections espacées d'un mois soit, en suivant le calendrier officiel, à l'âge de 2, 3, 4 mois.

Rappel : 1 injection un an après la primo-vaccination soit, en général, entre 16 et 18 mois.

## **II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA 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

06 : Diphtérie, *Haemophilus influenzae* b, Coqueluche, Poliomyélite, Tétanos

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

J : Anti-infectieux

C6 : Prévention des infections

P1 : Vaccins

P1-3 : Vaccins bactériens et viraux associés

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

#### ***Médicaments de comparaison***

Aucun autre vaccin pentavalent à valence coquelucheuse acellulaire n'a obtenu la primo-vaccination.

#### ***Médicaments à même visée thérapeutique***

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

PENTACOQ- PENTHIBEST

Vaccins à 4 valences incluant une valence coquelucheuse acellulaire et associé à un vaccin *haemophilus*

TETRAVAC associé à Act-Hib ou HIBest

INFANRIX Polio Enfant associé à Act-Hib ou HIBest

(TETRAVAC et INFANRIX Polio Enfant n'ont pas l'indication en primovaccination)

### **III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

-

#### **Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives**

Le dossier clinique comprend :

- 3 études (n=1084) évaluant l'immunogénicité et la tolérance d'INFANRIX Polio Hib nourrisson (injection combinée ou séparée de la valence haemophilus)
- une étude comparative évaluant l'immunogénicité versus Pentacoq (n=201)
- 3 études évaluant l'immunogénicité anti-coquelucheuse administré en rappel au cours de la 2ème année de vie dont une versus Pentacoq (n=179)
- une étude évaluant la persistance de l'immunogénicité à long terme :  
des vaccins à valence coquelucheuse acellulaire (n=129) INFANRIX Polio Hib ou INFANRIX Hexa versus les vaccins pentavalents à valence coquelucheuse à germes entiers (n=102) Pentacoq ou PentHIBest jusqu'à 5 ans après la primovaccination.

### ***Immunogénicité***

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 µg/ml indiquant une protection à court terme et ≥ 1 µg/ml indiquant une protection à long terme pour les anticorps anti-PRP

-les moyennes\* des titres en anticorps (\*moyennes géométriques)

#### 1 - Un mois après la primovaccination selon le schéma 2, 3, 4 mois

100% des enfants ont présenté des titres protecteurs en anticorps dirigés contre la diphtérie (≥ 0,1 UI/ml), le tétanos (≥ 0,1 UI/ml) et au moins 94,3% contre les virus de la poliomyélite (> 8 en inverse de dilution en séroneutralisation)

100% des enfants ont présenté des titres d'anticorps dirigés contre les 3 antigènes coquelucheux (≥ 5 unités Elisa/ml).

98,2% des enfants ont obtenu un titre en anticorps anti-PRP ≥ 0,15 µg/ml et au moins 67,1% un titre ≥ 1 µg/ml. Cependant, il est à noter que dans l'étude comparative, la réponse en anticorps anti-PRP est significativement inférieure dans le groupe vaccin à valence coquelucheuse acellulaire à celle du groupe à valence coquelucheuse à germe entier.

2- Après l'injection d'une dose de rappel de ce vaccin à 16-18 mois tous les enfants ont présenté :

- des titres protecteurs dirigés contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite
- des titres d'anticorps > 5 unités Elisa/ml pour chacun des antigènes coquelucheux.

La réponse immunitaire (doublement des titres pré-vaccinaux pour les enfants déjà immunisés avant rappel) a été en moyenne pour chacun des antigènes coquelucheux de 97,5% pour PT (EIA), 98,6% pour FHA (EIA) et 98,5% pour la pertactine (EIA).

- des titres d'anticorps antiPRP > 1 µg/ml

3- L'étude de suivi de l'immunogénicité anticoquelucheuse chez des enfants âgés de 2,5 à 5 ans a montré que les titres en anticorps anti-pertactine, anti-PT, et anti-FHA des enfants ayant reçu en primovaccination et en rappel les vaccins combinés acellulaires étaient comparables à ceux observés chez des enfants du même âge ayant été vaccinés par les vaccins combinés coquelucheux à germes entiers.

#### Données d'efficacité protectrice vis-à-vis de la coqueluche :

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 évalué 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.

- les données recueillies lors d'une étude réalisée au Sénégal, comparant un vaccin incluant une valence coquelucheuse acellulaire composée de deux fractions antigéniques versus un vaccin incluant une valence coquelucheuse à germes entiers a montré que le pouvoir protecteur 12 mois après vaccination était plus élevé après administration d'un vaccin à germes entiers.

L'immunité induite par les vaccins à valence coqueluche à germes entiers et acellulaire semblent du même ordre.

En revanche 12 mois après la vaccination, l'immunité humorale induite par les vaccins à valence coqueluche à germes entiers semble supérieure à celle induite par les vaccins à valence coqueluche acellulaire.

## **Tolérance**

Ce vaccin est mieux toléré que le vaccin à germes entiers (Pentacoq) avec des différences significatives en terme de fréquence sur les réactions de type douleur, rougeur, gonflement au point d'injection, fièvre >38°C

### **Service médical rendu**

Ce vaccin prévient des infections graves. La vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, les infections à *Haemophilus influenzae* type b répond à des objectifs de santé publique et est intégrée au calendrier vaccinal.

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

Le rapport immunogénicité/tolérance de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est important.

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

#### **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.

### **Stratégie thérapeutique recommandée :**

La réduction de la fréquence des effets indésirables observée avec les vaccins à valence coquelucheuse acellulaire est contrebalancée par une efficacité protectrice inférieure à celle obtenue par les vaccins à germes entiers (essentiellement en terme de durée de protection).

Le niveau de couverture vaccinale des nourrissons pour la coqueluche est actuellement très élevé (96 à 98 %). Le meilleur profil de tolérance des vaccins à valence acellulaire ne semble pas pouvoir conduire à un gain en terme de couverture vaccinale.

### Population cible

740 000 à 750 000 nourrissons sont susceptibles chaque année d'être vaccinés par INFANRIX Polio HIB Nourrissons en primovaccination.

### **Amélioration du service médical rendu**

INFANRIX Polio Hib Nourrissons incluant une valence coqueluche acellulaire ne présente pas d'amélioration du service médical rendu dans le cadre de la primo-vaccination par rapport aux vaccins pentavalents incluant une valence coqueluche à germes entiers (PENTACOQ - PENTHIBEST).

### **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 et posologie de l'AMM.

Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %