

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} octobre 2014

HBVAXPRO 5 microgrammes, suspension injectable en seringue pré-remplie. Vaccin de l'hépatite B (ADNr)

B/1 (CIP : 34009 369 242 9 1)

HBVAXPRO 10 microgrammes, suspension injectable en seringue pré-remplie. Vaccin de l'hépatite B (ADNr)

B/1 (CIP : 34009 369 246 4 2)

Laboratoire SANOFI PASTEUR MSD

DCI	Antigène de surface recombinant du virus de l'hépatite B (AgHBs)
Code ATC (2014)	J07BC01 (Vaccin - hépatite B, antigène purifié)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p><u>HBVAXPRO 5 microgrammes :</u> « HBVAXPRO est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par tous les sous-types connus du virus de l'hépatite B chez les sujets de la <u>naissance jusqu'à l'âge de 15 ans</u> considérés à risque d'exposition au virus de l'hépatite B. »</p> <p><u>HBVAXPRO 10 microgrammes :</u> « HBVAXPRO est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par tous les sous-types connus du virus de l'hépatite B chez les sujets <u>à partir de l'âge de 16 ans</u> considérés à risque d'exposition au virus de l'hépatite B. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : 27/04/2001 Principaux rectificatifs : 21/08/2006, 21/12/2007 et 26/08/2011 (modifications des sections 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 effets indésirables - cf. paragraphe 04.2 du présent avis).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription médicale

Classement ATC	2014 J Anti-infectieux J07 Vaccins J07B Vaccins viraux J07BC Vaccins de l'hépatite B J07BC01 hépatite B, antigène purifié
----------------	--

02 CONTEXTE

Examen des spécialités HBVAXPRO 5 µg et 10 µg réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 27 juin 2011.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

HBVAXPRO est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par tous les sous-types connus du virus de l'hépatite B chez les sujets* considérés à risque d'exposition au virus de l'hépatite B.

Les groupes à risque devant être vaccinés sont déterminés sur la base des recommandations officielles.

On peut s'attendre à ce que la vaccination avec HBVAXPRO confère une protection également contre l'hépatite D, puisque l'hépatite D (provoquée par l'agent delta) ne survient pas en l'absence d'hépatite B.

* **HBVAXPRO 5 µg** : sujets de la naissance jusqu'à l'âge de 15 ans.

HBVAXPRO 10 µg : sujets âgés de 16 ans et plus.

03.2 Posologie

Sujet de la naissance jusqu'à l'âge de 15 ans : 1 dose (0,5 ml) de HBVAXPRO 5 µg pour chaque injection.

Sujets âgés de 16 ans et plus : 1 dose (1 ml) de HBVAXPRO 10 µg pour chaque injection.

HBVAXPRO 5 et 10 microgrammes :

« Primo-vaccination :

Le schéma vaccinal doit inclure au moins trois injections.

Deux schémas de primo-vaccination peuvent être recommandés :

0, 1, 6 mois : deux injections à un mois d'intervalle, suivies d'une troisième dose six mois après la première injection.

0, 1, 2, 12 mois : trois injections à un mois d'intervalle, suivies d'une quatrième dose 12 mois après la première injection.

Il est recommandé d'administrer le vaccin selon l'un des schémas indiqués. Les nourrissons recevant le schéma à intervalle court (0, 1, 2 mois) doivent recevoir une dose de rappel à 12 mois pour obtenir des taux élevés d'anticorps.

Rappel :

Sujets immunocompétents

La nécessité d'une dose de rappel chez les sujets immunocompétents ayant bénéficié d'une primo-vaccination complète n'a pas été établie. Cependant, certains schémas de vaccination locaux comportent actuellement une recommandation pour une dose de rappel et ils doivent être respectés.

Sujets immunodéprimés (ex. sujets dialysés, sujets transplantés, patients ayant le SIDA)

Chez les sujets immunodéprimés vaccinés, des doses supplémentaires de vaccin doivent être recommandées si le titre d'anticorps contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (anti-AgHBs) est inférieur à 10 UI/l.

Revaccination des sujets non-répondeurs

Quand des sujets non-répondeurs après la primo-vaccination sont revaccinés, 15-25 % d'entre eux produisent une réponse en anticorps satisfaisante après l'administration d'une dose supplémentaire et 30-50 % après l'administration de trois doses supplémentaires.

Cependant, en raison de données insuffisantes de tolérance du vaccin hépatite B quand le nombre de doses administrées excède le nombre de doses recommandées, la revaccination des sujets ayant bénéficié d'une primo-vaccination complète n'est pas systématiquement recommandée. La revaccination doit être envisagée pour les sujets à haut risque, après avoir évalué les bénéfices de la vaccination et les risques potentiels d'augmentation d'effets secondaires locaux et généraux.

Recommandations spéciales :

Recommandations pour une exposition connue ou présumée au virus de l'hépatite B (par exemple piqûre avec une aiguille contaminée) :

- Administration d'immunoglobulines anti-hépatite B dès que possible après l'exposition (dans les 24 heures).

- L'injection d'une première dose de vaccin doit être pratiquée dans les 7 jours qui suivent l'exposition. Elle peut être faite au même moment que l'injection d'immunoglobulines anti-hépatite B, mais en un site d'injection séparé.
- Un contrôle sérologique est également recommandé, avec les injections ultérieures du vaccin, si nécessaire (c'est-à-dire selon le statut sérologique du patient), pour une protection à court et long terme.
- Chez les personnes non vaccinées ou incomplètement vaccinées, les injections supplémentaires doivent être faites selon les schémas de vaccination recommandés. Le schéma accéléré incluant la dose de rappel à 12 mois peut être proposé. »

Uniquement mentionné dans le RCP de HBVAXPRO 5 microgrammes :

« Recommandations pour les nouveau-nés de mères porteuses du virus de l'hépatite B:

- A la naissance, une injection d'immunoglobulines anti-hépatite B (dans les 24 heures).
- La première injection de vaccin doit être pratiquée dans les 7 jours après la naissance. Elle peut être faite dès la naissance, au même moment que l'injection d'immunoglobulines anti-hépatite B, mais en un site d'injection séparé.

Les injections ultérieures de vaccin doivent être administrées conformément aux recommandations locales de vaccination. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité protectrice ou d'immunogénicité relative aux vaccins HBVAXPRO.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► A la suite de signalements de plusieurs cas d'atteintes démyélinisantes centrales (sclérose en plaques) en 1993, l'Afssaps (aujourd'hui ANSM) a initié en juin 1994 une enquête officielle de pharmacovigilance. L'objectif initial de cette enquête était d'assurer le suivi des atteintes neurologiques par le CRPV de Strasbourg, étendu en 1999 au suivi des affections auto-immunes par le CRPV de Nancy et à celui des atteintes hématologiques par le CRPV de Brest et, en 2002, au suivi des scléroses latérales amyotrophiques par le CRPV de Strasbourg.

Des points réguliers sur ces suivis, ainsi que les résultats de plusieurs études internationales évaluant ces différents risques post-vaccinaux, ont été régulièrement présentés en Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) depuis 1994.

Le dernier bilan des données de pharmacovigilance recueillies pour plus de 36 millions de personnes vaccinées en France, depuis la mise sur le marché des vaccins contre le VHB jusqu'au 31 décembre 2010, a été examiné par la Commission nationale de pharmacovigilance le 27 septembre 2011^{1,2}. L'ANSM a conclu que ces données confirmaient l'absence de mise en évidence de lien entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue des effets indésirables surveillés. Ces données sont cohérentes avec celles issues de la surveillance internationale et des études réalisées.

La CNPV a donc décidé de clore officiellement en janvier 2012 l'enquête de pharmacovigilance relative au suivi national des atteintes démyélinisantes périphériques, des affections auto-immunes, des scléroses latérales amyotrophiques et des atteintes hématologiques survenues au décours d'une vaccination contre le VHB. Seul le suivi national renforcé des atteintes démyélinisantes centrales (sclérose en plaques, myélite, névrite,...) assuré par le CRPV de Strasbourg et initié depuis juin 1994 est maintenu.

► Les données de pharmacovigilance recueillies depuis le dernier examen par la Commission de la transparence ont conduit à mettre à jour certaines sections du RCP relatives à la tolérance (rectificatifs d'AMM du 21/08/2006, 21/12/2007 et 26/08/2011) :

- Section 4.8 effets indésirables : ajout du risque d'uvéïte, de périartérite noueuse, d'eczéma et d'apnée chez les grands prématurés (nés \leq 28 semaines de grossesse). Leur fréquence est $< 1/10\ 000$.
- Section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : ajout du libellé « Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48 à 72h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire (voir rubrique 4.8). En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée. »

¹ ANSM. Compte rendu de la Commission nationale de pharmacovigilance du 27 septembre 2011. Mis en ligne le 16 janvier 2012.

² ANSM. Bilan de pharmacovigilance et profil de sécurité d'emploi des vaccins contre l'hépatite B. Février 2012.

Le risque d'apnée chez les prématurés est un « effet classe » ajouté au RCP de tous les vaccins pédiatriques suite à une décision du CHMP de juillet 2007.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel printemps 2014), HBVAXPRO 5 µg a fait l'objet de 20 578 prescriptions et le dosage à 10 µg de 7 225 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative de ces données.

En pratique, pour la primovaccination des nourrissons, l'utilisation du vaccin hexavalent INFANRIX HEXA (DTCaPHib + hépatite B) est privilégiée par rapport à l'administration séparée d'un vaccin pentavalent (DTCaPHib) et d'un vaccin monovalent hépatite B. A titre informatif, sur la même période INFANRIX HEXA a fait l'objet de plus de 2,3 millions prescriptions (dont 95 % chez les moins de 2 ans).

04.4 Stratégie thérapeutique

- La politique de vaccination contre l'hépatite B en France repose sur deux stratégies :
- l'identification et la vaccination des personnes à risque élevé d'exposition ;
 - et, dans la perspective de contrôle à plus long terme de l'hépatite B, la vaccination des nourrissons et le rattrapage des enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus.

Ainsi, à la suite de plusieurs avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP)³, la vaccination reste actuellement recommandée en priorité chez :

- **tous les nourrissons** ;
- **les personnes à risque** telles que définies dans le calendrier vaccinal en vigueur⁴.

Un rattrapage vaccinal est recommandé chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus.

En milieu professionnel, l'article L.3111-4 du Code de la santé publique (CSP) rend obligatoire l'immunisation contre l'hépatite B pour les personnes exerçant une activité professionnelle les exposant à des risques de contamination et pour les élèves ou étudiants se préparant à l'exercice de certaines professions de santé. Cette immunisation vise en premier lieu à protéger ces personnels. Elle permet également de protéger les patients vis-à-vis de la transmission de ce virus par un soignant. La liste des établissements ou organismes de soins ou de prévention, publics ou privés où l'obligation s'applique est précisée par l'arrêté du 15 mars 1991

- Les schémas vaccinaux actuellement recommandés et inscrits au calendrier vaccinal 2014 sont les suivants⁴ :

« **En population générale** : le schéma préférentiel comporte trois injections : chez le nourrisson pour qui le vaccin hexavalent est utilisé, la vaccination sera ainsi effectuée à l'âge de 2 mois (8 semaines), 4 mois et 11 mois (intervalle de 0, 2, 7 mois). En cas d'utilisation d'un vaccin autre que l'hexavalent, un intervalle d'au moins 5 mois devra être respecté entre la deuxième et la troisième injection (intervalle de 0, 1 à 2 mois, 6 mois).

Au-delà des trois injections de ce schéma initial, les rappels systématiques de vaccin contre l'hépatite B ne restent recommandés que dans des situations particulières.

³ Avis du HCSP relatif aux recommandations de vaccination contre l'hépatite B en France. 14 décembre 2007.

Avis du HCSP relatif à la vaccination contre l'hépatite B. 2 octobre 2008.

Avis du HCSP relatif à la vaccination de rattrapage contre l'hépatite B chez l'adolescent utilisant un schéma à deux doses. 13 février 2009.

⁴ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2014 après avis du Haut Conseil de la santé publique. Mis à jour le 15/05/2014. Consultable sur le site www.sante.gouv.fr.

Pour les adolescents âgés de 11 à 15 ans révolus, non antérieurement vaccinés, la vaccination est réalisée en suivant :

- soit le schéma classique à trois doses (cf. ci-dessus) ;
- soit un schéma à deux doses, avec un des deux vaccins ayant l'AMM pour cette indication (ENGERIX B 20 µg ou GENHEVAC B Pasteur 20 µg) en respectant un intervalle de six mois entre les deux doses, et en l'absence de risque élevé d'infection par le virus de l'hépatite B dans les six mois qui séparent les deux injections.

Pour les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs, la vaccination doit être pratiquée impérativement à la naissance, selon un schéma en trois injections (une dose à la naissance, puis à 1 et 6 mois) et avec un vaccin autre que HBVAXPRO 5 µg, la première dose étant associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs. **Un schéma à quatre doses** (une dose à la naissance, puis à 1, 2 et 6 mois) est recommandé pour les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg.

Pour certains cas particuliers⁵ où l'obtention très rapide d'une protection vaccinale est souhaitable (personnes détenues, personnes en situation de départ imminent en zone d'endémie moyenne ou forte...), un schéma accéléré peut être proposé. Il comporte l'administration en primovaccination de 3 doses en 21 jours (J0, J7, J21 ou J0, J10, J21 selon l'AMM des 2 vaccins concernés)⁶, suivies d'un rappel 12 mois après, indispensable pour assurer une protection au long cours. *(Si un contrôle d'anticorps postimmunisation est jugé nécessaire du fait d'un risque élevé d'exposition, celui-ci devra être effectué 1 mois après l'administration de la dose de rappel à 12 mois). »*

En pratique, pour la primovaccination des nourrissons, l'utilisation du vaccin hexavalent (DTCaPHib + hépatite B) est privilégiée par rapport à l'administration séparée d'un vaccin pentavalent (DTCaPHib) et d'un vaccin monovalent hépatite B tel que HBVAXPRO 5 µg. Le nombre d'injections nécessaire est ainsi réduit de 6 à 3, contribuant à faciliter l'acceptabilité de la vaccination et par conséquent la couverture vaccinale.

Il est à noter que HBVAXPRO ne peut être utilisé ni pour la primovaccination selon un schéma « accéléré » (désormais sur 21 jours et non plus sur 2 mois⁵), ni pour la vaccination des adolescents âgés de 11 à 15 ans selon le schéma à 2 doses, en l'absence d'AMM dans ces indications. De même, le HCSP recommande l'utilisation d'un autre vaccin que HBVAXPRO 5 µg chez les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs, bien que le RCP de ce vaccin mentionne son utilisation dans cette situation.

⁵ Avis du HCSP du 20 février 2014 relatif aux schémas vaccinaux accélérés contre l'hépatite B par les vaccins Engerix B 20 µg et Genhevac B 20 µg.

⁶ Pour le vaccin Engerix B 20 µg : schéma J0, J7, J21 et M12 ; pour le Genhevac B 20 µg : schéma J0, J10, J21 et M12.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

► L'hépatite B a une expression aiguë asymptomatique dans la majorité des cas. Dans de rares cas (moins de 1 %) l'hépatite B aiguë évolue vers une hépatite fulminante avec une létalité supérieure à 80 % en l'absence de transplantation hépatique d'urgence.

L'évolution vers une forme chronique, observée chez 5 à 10 % des adultes immunocompétents et environ 90 % des nourrissons infectés à la naissance, expose au risque de complications tardives graves (cirrhose et carcinome hépatocellulaire).

► Ces vaccins entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces vaccins est important.

► D'autres vaccins monovalents indiqués pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par tous les sous-types connus du virus de l'hépatite B sont disponibles (ENGERIX 10 µg et 20 µg, VACCIN GENHEVAC B PASTEUR 20 µg). Il existe par ailleurs un vaccin hexavalent (INFANRIX HEXA) contenant une valence hépatite B, indiqué pour la vaccination des nourrissons.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ces vaccins reste important dans l'indication de l'AMM, uniquement dans les populations recommandées par le HCSP dans le calendrier vaccinal en vigueur.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM, uniquement dans les populations recommandées par le HCSP dans le calendrier vaccinal en vigueur.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.