

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
26 juin 2013

**INFANRIX hexa, poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin diphtérique(D), tétanique(T), coquelucheux (acellulaire, multicomposé)(Ca), de l'hépatite B (ADNr)(HepB), poliomyélitique(inactivé)(P) et de l'Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugué (adsorbé)**

1 flacon en verre – 1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml + 2 aiguilles (CIP : 34009 354 958 3 9)

10 flacons en verre – 10 seringues préremplies en verre de 0,5 ml + 20 aiguilles (CIP : 34009 562 112 6 5)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

DCI	Polyoside d'Haemophilus influenzae type b Antigène de Bordetella pertussis : anatoxine Antigène de Bordetella pertussis : hemagglutinine filamenteuse Antigène de Bordetella pertussis: pertactine Anatoxine diphtérique Anatoxine tétanique Antigène de surface de l'hépatite b recombinant Virus poliomyélitique souche mahoney de type 1 inactive Virus poliomyélitique souche mef-1 de type 2 inactive Virus poliomyélitique souche saukett de type 3 inactive
Code ATC (2012)	J07CA09 (Vaccins combinés viraux et bactériens)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« 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 ».</b>

<b>SMR</b>	<b>important dans les populations recommandées.</b>
<b>ASMR</b>	<b>selon les données portées à la connaissance de la Commission, l'amélioration du service médical rendu d'INFANRIX HEXA reste mineure (niveau IV) par rapport au vaccin pentavalent à valence coquelucheuse acellulaire (INFANRIX QUINTA – PENTAVAC) associé à un vaccin Hépatite B (HB-VAX-PRO 5 ou ENGERIX B10 ou GenHevacB).</b>
<b>ISP</b>	<b>l'impact de santé publique rendu par la spécialité INFANRIX HEXA est modéré.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	AMM initiale (procédure centralisée) : 23 octobre 2000
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2012 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J07 Vaccins J07C Vaccins bactériens et viraux associés J07CA Vaccins bactériens et viraux associés J07CA09 Diphtérie - <i>Haemophilus influenzae</i> b – Coqueluche – Poliomyélite – Tétanos – Hépatite B
--------------------	---

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 26 mars 2008 (JO du 26 mars 2008) et réévaluation de l'ASMR et de l'ISP à la demande du laboratoire.

INFANRIX HEXA est le seul vaccin hexavalent remboursé en France depuis mars 2008 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.

Le laboratoire a soumis un dossier de renouvellement d'inscription avec demande de maintien du SMR important et revendications d'une amélioration du service médical rendu de niveau III et d'un intérêt de santé publique rendu important au vu des nouvelles données disponibles.

Lors de l'inscription d'INFANRIX HEXA (avis du 10 juillet 2002) la Commission de la transparence avait attribué une ASMR mineure (de niveau IV) en termes de commodité d'emploi, par rapport au vaccin pentavalent à valence coquelucheuse acellulaire associé à un vaccin hépatite B.

Dans le cadre de la convention avec le CEPS, le laboratoire s'était engagé à mettre en place l'ensemble des études permettant la mesure de l'impact de santé publique de la vaccination par INFANRIX hexa en France. Pour répondre à cette demande, deux études ont été mises en place : l'étude PopCorn et l'étude PRALINE.

L'évaluation du dossier repose principalement sur ces 2 études ainsi que sur 3 enquêtes Vaccinoscopie, sur des données publiées par l'InVS et sur des données d'efficacité et de tolérance issues de la littérature.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« 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 ».

## 04 POSOLOGIE

---

Cf. RCP.

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Considérant les revendications du laboratoire, le besoin thérapeutique est décrit uniquement dans l'hépatite B.

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est une infection, transmissible sexuellement, par le sang, de la mère à l'enfant lors de l'accouchement et par contacts intrafamiliaux. Le mode de contamination par le VHB demeure inconnu dans près de 30% des cas.

Le plus souvent asymptomatique, elle peut évoluer vers des formes graves : cirrhose et carcinome hépatocellulaire (forme chronique)<sup>1</sup>. La forme aiguë dite fulminante peut être mortelle en l'absence de greffe de foie.

Augmenter la couverture vaccinale est l'objectif à atteindre pour diminuer l'incidence de l'hépatite B. Le plan de santé publique français a fixé l'objectif d'ici 2015 d'une couverture vaccinale de 80% à l'âge de 24 mois (schéma complet) concernant la vaccination contre l'hépatite B<sup>2,3</sup>.

En effet, la vaccination constitue la mesure de prévention la plus efficace contre l'infection par le virus de l'hépatite B<sup>4</sup>. Le Haut Conseil de la Santé Publique recommande que la vaccination contre l'hépatite B continue de s'appliquer en priorité à tous les nourrissons. Il recommande aussi que le rattrapage de la vaccination contre l'hépatite B soit poursuivi chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus<sup>5</sup>.

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. Les alternatives à ce vaccin pouvant être utilisés en primovaccination et en rappel chez les nourrissons sont décrits dans le chapitre suivant.

INFANRIX HEXA se distingue des autres vaccins dans la mesure où il est le seul vaccin hexavalent permettant une protection contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* type b.

Le schéma d'administration d'INFANRIX HEXA nécessite seulement 3 injections réparties comme suit:

- pour la primo vaccination: 2 injections d'INFANRIX HEXA à l'âge de 2 et 4 mois,
- et pour le rappel: 1 dose d'INFANRIX HEXA à l'âge de 11 mois.

En comparaison, l'administration séparée d'un vaccin pentavalent (DTCaPHib) et d'un vaccin monovalent hépatite B nécessitent la réalisation de 6 injections : 3 injections de vaccin pentavalent et 3 injections de vaccin monovalent hépatite B à l'âge de 2, 4 et 11 mois.

---

<sup>1</sup> BEH du 10 juillet 2012 – n°29-30

<sup>2</sup> HCSP. Objectifs de santé publique : Evaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004 et propositions. Avril 2010

<sup>3</sup> HCSP. Rapport du Haut Conseil de la Santé Publique. Principales recommandations et propositions en vue de la prochaine loi pour une politique de santé publique. Décembre 2009

<sup>4</sup> DGS-R12/12 janvier 2009. Plan National de Lutte contre les Hépatites B et C : 2009-2012

<sup>5</sup> BEH du 19 avril 2013 – N°14-15

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs pertinents sont les vaccins pentavalents (diphtérie, coqueluche, tétanos, poliomyélite et *Haemophilus influenzae* type b) contenant la valence coqueluche acellulaire et les vaccins monovalents contre l'hépatite B utilisés en pédiatrie :

NOM Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR
INFANRIX QUINTA GSK	Ce vaccin est indiqué dans la prévention conjointe des infections invasives à <i>Haemophilus influenzae</i> 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 à 18 mois, un an après la primovaccination. Ce vaccin ne protège pas contre les infections dues aux autres types d' <i>Haemophilus influenzae</i> , ni contre les méningites dues à d'autres micro-organismes. Ce vaccin n'a été étudié que chez les enfants de moins de 36 mois.	07/09/2011	important
PENTAVAC	Ce vaccin est indiqué dans la prévention conjointe de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche, de la poliomyélite et des infections invasives à <i>Haemophilus influenzae</i> type b (méningites, septicémies, cellulites, arthrites, épiglottites,...): <ul style="list-style-type: none"> <li>• En primovaccination chez les nourrissons à partir de l'âge de 2 mois.</li> <li>• En rappel, un an après la primovaccination au cours de la deuxième année de vie.</li> </ul> Ce vaccin ne protège pas contre les infections dues aux autres types d' <i>Haemophilus influenzae</i> , ni contre les méningites dues à d'autres micro-organismes.	04/01/2012	important
ENGERIX B10	ENGERIX B est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite B (VHB) causée par tous les sous-types connus chez les sujets non immunisés de tout âge. Les populations devant être immunisées sont déterminées sur la base des recommandations officielles. La survenue d'une hépatite D devrait être prévenue du fait de l'immunisation par ENGERIX B, l'hépatite D (provoquée par le virus delta) n'apparaissant pas en l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B.	05/10/2011	important
VACCIN GenHevac B PASTEUR	Ce vaccin est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection 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. Les groupes à risque devant être vaccinés sont déterminés sur la base des recommandations officielles. 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.	21/01/2009	important
HBVAXPRO 5 µg	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 naissance jusqu'à l'âge de 15 ans considérés à risque d'exposition au virus de l'hépatite B.	29/03/2006	important

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

### ► Conclusion

**INFANRIX hexa est le seul vaccin combiné à 6 valences commercialisé en France. Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents à condition d'associer un vaccin pentavalent avec un vaccin monovalent.**

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

---

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	10 juillet 2002 (inscription SS et Coll.)
<b>Indication</b>	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 <i>Haemophilus influenzae</i> type b.
<b>SMR</b> (libellé)	« Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est important ».
<b>ASMR</b> (libellé)	« L'administration des 6 valences en une injection unique facilitera le geste vaccinal. INFANRIX HEXA représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en terme de commodité d'emploi par rapport au vaccin pentavalent à valence coquelucheuse acellulaire (INFANRIX QUINTA – PENTAVAC) associé à un vaccin Hépatite B (HB-VAX-PRO 5 ou ENGERIX B10 ou GenHevacB). Cette commodité d'emploi (1 injection au lieu de 2) pourrait contribuer à faciliter l'acceptation par les parents de la vaccination contre l'Hépatite B qui demeure un important problème de santé publique ».
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Données de la littérature

##### Vaccination par INFANRIX HEXA

Le laboratoire a fourni les données publiées résumées dans le tableau ci-dessous et une étude<sup>6</sup> ayant comparé l'administration d'INFANRIX HEXA à un vaccin anti-coquelucheux à germes entiers. Les vaccins anti-coquelucheux à germes entiers n'étant plus disponibles en France, les résultats de cette étude ne sont pas présentés dans ce document.

---

<sup>6</sup> Guiso N, Njamkepo E, Vié le Sage F et al. Long-term humoral and cell-mediated immunity after acellular pertussis vaccination compares favourably with whole-cell vaccines 6 years after booster vaccination in the second year of life. *Vaccine* 2007 ; 25 : 1390-1397

Etude	Type d'étude et objectif	Effectifs	Schémas de vaccination	Critères d'évaluation	Résultats
<b>Zepp, 2004<sup>7</sup></b>	Deux études réalisées en Allemagne, randomisées, ouvertes, contrôlées ayant des plans expérimentaux similaires ont été poolées* pour évaluer la tolérance** (objectif principal), la réactogénicité** d'Infanrix hexa par rapport à la co-administration d'un vaccin pentavalent (DTPa-IPV/Hib) et d'un vaccin monovalent (HBV).  L'immunogénicité a été évaluée dans une des deux études chez des patients ayant tous reçu le vaccin hexavalent sans comparaison avec un groupe contrôle.	Au total, sur les 2 études, 2 883 patients ont été inclus.  L'immunogénicité a été évaluée chez 474 patients.	Infanrix hexa a été administré à l'âge de 3, 4 et 5 mois et les vaccins pentavalent et monovalent ont été co-administrés à l'âge de 3 et 5 mois.  L'immunogénicité a été évaluée chez des patients ayant tous reçu le vaccin hexavalent à l'âge de 3, 4 et 5 mois.	Evaluation de l'immunogénicité 1 mois après la 3 <sup>ème</sup> dose de vaccin hexavalent.	Les taux de protection obtenus sont supérieurs à 95% pour chacune des 6 valences du vaccin.
<b>Heininger, 2007<sup>8</sup></b>	Etude ouverte réalisée en Allemagne ayant pour objectif d'évaluer l'immunogénicité (et la réactogénicité**) d'une dose de rappel d'Infanrix hexa administrée à des enfants âgés de 12 à 18 mois et ayant reçu une primovaccination complète avec Infanrix hexa ou les 2 vaccins pentavalent (DTPa IPV/Hib) et monovalent (HBV). L'objectif était aussi d'analyser la persistance à long terme de la réponse immunitaire (anticorps) chez les patients âgés de 4 à 6 ans (inclus dans cette étude et dans une autre étude réalisée en Allemagne).	443 enfants inclus (341 dans le groupe du vaccin hexavalent et 102 dans le groupe des vaccins pentavalent (DTPa IPV/Hib) et monovalent (HBV).	- primovaccination à l'âge de 3, 4 et 5 mois - une dose de rappel à l'âge de 16-18 mois.	Evaluation de l'immunogénicité : le critère principal était le pourcentage de patients ayant des titres en anticorps anti-PRP $\geq 1$ $\mu\text{g/ml}$ (correspondant à la valence Hib) un mois après la dose de rappel. (les critères secondaires concernaient les taux de réponse et les titres en anticorps de toutes les valences).  Evaluation de la persistance à long terme de l'efficacité sur 89 patients (3,5 à 4 ans après le schéma complet de vaccination).	Sur le critère principal : le % de patients ayant des titres en anticorps anti-PRP $\geq 1$ $\mu\text{g/ml}$ un mois après la dose de rappel a été de 99% dans le groupe du vaccin hexavalent et de 100% dans le groupe contrôle. Persistance d'anticorps (3,5 à 4 ans après le schéma complet de vaccination) chez plus de 90% des patients des 2 groupes concernant la diphtérie, l'hépatite B, l'Hib, la poliomyélite et chez 76,4% des patients du groupe du vaccin hexavalent et 80,6% des patients du groupe contrôle pour le tétanos. Concernant la coqueluche, $\geq 98\%$ des patients avaient des anticorps anti-hémagglutinine filamenteuse et $\geq 87\%$ des anticorps anti pertactine. 34,5% des patients du groupe du vaccin hexavalent et 22,2% des patients du groupe contrôle avaient des anticorps anti toxine pertussis détectables.

<sup>7</sup> Zepp F, Knuf M, Heininger U et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. Vaccine 2004; 22 : 2226-2233

<sup>8</sup> Heininger U, Sanger R, Jacquet JM et al. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. Vaccine 2007; 25: 1055-1063

Etude	Type d'étude et objectif	Effectifs	Schémas de vaccination	Critères d'évaluation	Résultats
Zinke, 2010 <sup>9</sup>	<p>Evaluation à partir des données de 2 études ouvertes, réalisées en Allemagne de la persistance de l'immunité vis-à-vis des différentes valences du vaccin infanrix hexa chez des enfants âgés de 4 à 6 ans (étude A) et de 7 à 9 ans (étude B).</p> <p>Cette étude a été financée par GSK.</p>	392 enfants inclus (199 provenant de l'étude A et 193 provenant de l'étude B).	Les enfants avaient été vaccinés avec 3 doses du vaccin hexavalent en primovaccination et une dose de rappel durant leur seconde année de vie	Mesure du titre en anticorps pour chaque valence.	<p>Le délai moyen entre la quatrième dose du vaccin et le suivi sérologique variait entre 3,6 et 6,4 ans.</p> <p>Après la 4ème dose du vaccin, des taux d'anticorps ont persisté jusqu'à l'âge de 9 ans chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 90% des enfants pour la poliomyélite et l' Hib,</li> <li>- 86,3% des enfants pour la diphtérie,</li> <li>- 77,2% des patients pour l'hépatite B</li> <li>- et 64,7% des patients pour le tétanos.</li> </ul> <p>Concernant la coqueluche, 98,1% des patients avaient des anticorps anti-hémagglutinine filamenteuse et 87% des anticorps anti pertactine.</p> <p>Seuls 32,2% des patients avaient des anticorps anti toxine pertussis détectables.</p>

\* Il était prévu dans les protocoles des deux études de grouper les données.

\*\*La tolérance et la réactogénicité sont décrites dans le chapitre 08.2

<sup>9</sup> Zinke M, Disselhoff J, the DTPa-HBV-IPV-110 and -111 study groups et al. Immunological persistence in 4-6 and 7-9 year olds previously vaccinated in infancy with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib. Human vaccines 2010; 6:2: 189-193

## Vaccination par INFANRIX HEXA co-administré avec d'autres vaccins

Le laboratoire a fourni une étude publiée en 2006<sup>10,11</sup>. Il s'agit d'une étude randomisée, ouverte, contrôlée évaluant l'immunogénicité et la réactogénicité de deux schémas de vaccination. Au total, 350 patients ont reçu :

- soit INFANRIX HEXA à 2, 4 et 6 mois (n = 115)
- soit ENGERIX B (HBV) à la naissance, INFANRIX HEXA à 2 et 6 mois et INFANRIX QUINTA à 4 mois (n = 115).

Dans les 2 groupes, les patients recevaient aussi deux doses du vaccin conjugué MenC-TT (NEISVAC\*) à 2 et 4 mois.

Le groupe contrôle a reçu trois doses du vaccin conjugué MenC-CRM197 (MENINGITEC\*) et d'Infanrix hexa à 2, 4 et 6 mois (n = 120). L'immunogénicité a été évaluée en mesurant les concentrations en anticorps des différentes valences à 2, 6 et 7 mois.

Les taux de protection obtenus après la vaccination (après la 2ème ou 3ème dose selon les valences) sont compris entre 90 et 100% pour chacun des groupes. L'administration concomitante des vaccins INFANRIX HEXA ou INFANRIX QUINTA avec 2 doses de NEISVAC est bien immunogène.

*\* NEISVAC et MENINGITEC sont indiqués dans l'immunisation active des enfants à partir de l'âge de 2 mois, des adolescents et des adultes, pour la prévention des maladies invasives dues à Neisseria meningitidis du sérotype C.*

Le laboratoire a fourni quatre autres études :

- deux études<sup>12,13</sup> ayant évalué la co-administration du vaccin INFANRIX HEXA avec le vaccin conjugué pneumococcique à 7 valences.
- une étude<sup>14</sup> ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance du vaccin anti-pneumococcique conjugué à 13 valences par rapport au vaccin anti-pneumococcique à 7 valences co-administré avec INFANRIX HEXA.
- une étude<sup>15</sup> rassemblant les résultats de 2 études ayant évalué l'immunogénicité d'INFANRIX HEXA co-administré avec le vaccin anti-pneumococcique conjugué à 13 valences ou le vaccin anti-pneumococcique à 7 valences.

Le vaccin anti-pneumococcique à 7 valences n'étant plus recommandé en France<sup>16</sup>, les résultats de ces études ne seront pas présentés dans ce document.

D'après les recommandations du calendrier vaccinal 2013, INFANRIX HEXA peut être co-administré avec un vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (PREVENAR 13).

---

<sup>10</sup> Tejedor JC, Moro M, Ruiz-Contreras J et al. Immunogenicity and Reactogenicity of Primary Immunization with a Hexavalent Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis-Hepatitis B-Inactivated Polio-Haemophilus Influenzae Type B Vaccine Coadministered With Two Doses of a Meningococcal C-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006 ; 25: 713-20

<sup>11</sup> Cette étude a été financée par GSK.

<sup>12</sup> Knuf M, Habermehl P, Cimino C et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine* 2006 ; 24 : 4727-4736

<sup>13</sup> Reinert P, Dejos V, Clyti N et al. Immunogénicité et réactogénicité des vaccins DTCa-P-HepB/Hib et DTCa-P/Hib coadministrés avec le vaccin pneumococcique osidique conjugué, adsorbé, chez les nourrissons en primovaccination et en rappel selon le calendrier vaccinal Français. *Arch Pediatr* 2008 ; 15 : 263-70

<sup>14</sup> Esposito S, Tansey S, Thompson A et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clinical and vaccine immunology* 2010 ; 17: 1017-1026

<sup>15</sup> Gimenez-Sanchez F, Kieninger DM, Kueper K et al. Immunogenicity of a combination vaccine containing diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, and Haemophilus influenzae type b when given concomitantly with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2011 ; 29 : 6042-6048

<sup>16</sup> HCSP. Avis relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent. 11 décembre 2009

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni les données de la littérature suivantes :

- l'étude Zepp et al. 2004 (décrite dans le chapitre 8.1.1) dont l'objectif principal était de démontrer la non infériorité du vaccin hexavalent par rapport aux vaccins pentavalent (DTPa-IPV/Hib) et monovalent (HBV) co-administrés en termes de pourcentage de patients rapportant au moins un effet indésirable de grade 3 (effet indésirable nécessitant des soins médicaux et perturbant les activités quotidiennes normales).

La non infériorité était confirmée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90% de la différence du nombre d'effets indésirables de grade 3 n'était pas supérieure à 5%. L'analyse de la tolérance a porté sur 2829 patients. La différence observée entre le groupe ayant reçu le vaccin hexavalent par rapport au groupe contrôle a été de -1,97 (IC 90% de -3,89 à -0,52). La non infériorité a été démontrée. Par ailleurs, l'évaluation de la réactogénicité évaluée dans une des deux études a mis en évidence une incidence des événements sollicités similaires entre les groupes.

- l'étude Heininger et al. 2007 (décrite dans le chapitre 8.1.1) a évalué la tolérance et la réactogénicité en calculant le pourcentage de personnes vaccinées ayant un événement sollicité dans les 4 jours suivant la dose de rappel dans la seconde année de vie. Dans l'ensemble, les résultats obtenus pour le vaccin hexavalent étaient similaires à la co-administration des vaccins pentavalent (DTPa-IPV/Hib) et monovalent (HBV).

- l'étude Tejedor et al. 2006 (décrite à la page 10) a évalué la tolérance et la réactogénicité de différents schémas de vaccination. Il n'a pas été observé de différences en termes de réactogénicité entre les groupes. L'administration concomitante des vaccins INFANRIX HEXA ou INFANRIX QUINTA avec 2 doses de NEISVAC est bien tolérée.

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 23 octobre 2010 au 22 octobre 2011). Elles ne mettent pas en avant de nouveaux effets indésirables.

► Depuis l'inscription d'INFANRIX HEXA (cf. avis CT 10 juillet 2002), des modifications du RCP ont été apportées. Elles ont été notifiées dans le dernier avis de la Commission datant du 18 mars 2009.

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

## 08.3 Données d'utilisation/de prescription

### 8.3.1 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2012), cette spécialité a fait l'objet de 1 892 201 prescriptions. INFANRIX HEXA est prescrit à 44% par des médecins généralistes et à 56% par des pédiatres. Dans 95% des cas, les prescriptions concernent des patients de moins de 24 mois.

### 8.3.2 Etudes PopCorn et Praline

Dans le cadre de la convention signée entre le laboratoire et le CEPS le 22/02/2008, le laboratoire GSK s'est engagé « à mettre en place l'ensemble des études permettant la mesure en France de l'impact de santé publique de la vaccination par INFANRIX hexa ». Pour répondre à cette demande, le laboratoire a mis en place concomitamment deux études prospectives, nationales, transversales répétées : l'étude PopCorn réalisée en population générale auprès d'un échantillon représentatif de foyers ayant des nourrissons de 27 mois ou moins sélectionnés par la méthode des quotas et l'étude PRALINE réalisée auprès d'un échantillon représentatif de médecins généralistes libéraux et de pédiatres libéraux ou d'exercice mixte tirés au sort dans la base de sondage Cegedim.

L'objectif principal de l'étude dite étude PopCorn était d'évaluer l'évolution du taux de couverture vaccinale pour l'hépatite B des enfants de 12-15 mois et de 24-27 mois, entre une période avant remboursement du vaccin hexavalent et trois périodes successives après remboursement à intervalle d'un an.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'acceptabilité de la vaccination contre l'hépatite B, par les parents et son évolution au cours du temps ainsi que l'évolution des couvertures vaccinales des autres vaccins recommandés ou non dans ces tranches d'âge.

Les données étaient recueillies par interrogatoire en face-face des parents et à partir du carnet de santé sur les périodes T1<sup>17</sup> de mai à juillet 2009, T2<sup>18</sup> de mai à juillet 2010, T3<sup>19</sup> de mai à juillet 2011, T4<sup>20</sup> de mai à juillet 2012.

L'étude dite Praline, visait à évaluer l'évolution de l'acceptabilité de la vaccination contre l'hépatite B par les mêmes médecins à partir de la situation vaccinale des enfants âgés de 12 à 15 mois et de 24 à 27 mois soumis à leur pratique vaccinale du médecin participant depuis leur naissance (ou suivis au cours de leur 6<sup>es</sup> mois de vie) et vus en consultation au cours de deux périodes d'inclusion T1 de novembre 2009 à juin 2010 et T2 de novembre 2011 à février 2012.

Les objectifs secondaires étaient notamment de décrire les pratiques vaccinales des médecins généralistes et des pédiatres et de mesurer l'âge des enfants à l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin.

Les données étaient recueillies par interrogatoire téléphonique des médecins et à partir du carnet de santé.

Un indicateur quantitatif d'acceptabilité a été calculé comme la proportion d'enfants ayant eu au moins une première dose de vaccin contre l'hépatite B avant 6 mois parmi l'ensemble des enfants soumis à la pratique vaccinale des médecins participants. Cette proportion a été calculée uniquement pour les médecins ayant un seuil minimal de 7 enfants soumis à leur pratique vaccinale. A partir de cet indicateur d'acceptabilité, les médecins étaient considérés comme « pratiquant la vaccination contre l'hépatite B » dès lors que plus de la moitié des enfants inclus dans l'étude avaient reçu un primo-vaccination contre l'hépatite B avant l'âge de 6 mois.

Dans les 2 études, l'acceptabilité des parents et des médecins a été évaluée aux différents temps de mesure à partir :

- d'un questionnaire semi-qualitatif composé de 32 questions sur la vaccination dont 9 portaient sur l'acceptabilité vis-à-vis de la vaccination hépatite B pour l'étude PopCorn (population générale) et
- d'un questionnaire spécifique de pratique vaccinale composé de 25 questions dont 16 portaient sur l'acceptabilité vis-à-vis de la vaccination hépatite B pour l'étude Praline (médecins généralistes et pédiatres).

L'analyse de l'acceptabilité a été réalisée après une analyse des correspondances multiples et selon une classification mixte (nuées dynamiques et classification ascendante hiérarchique) qui a permis de regrouper 3 profils de réponse des parents (« favorable », « moyennement favorable », « défavorable ») à T1 et 2 profils de réponse des médecins (« favorable », « non favorable ») puis de les classer en termes d'acceptabilité aux autres temps de mesure (T2, T3 et T4 pour l'étude PopCorn et T2 pour l'étude Praline).

---

<sup>17</sup> Premier temps de mesure explorant les enfants nés en 2007 ayant entre 24 et 27 à T1 mi-2009 et nés en 2008 ayant entre 12 et 15 mois à T1 mi-2009

<sup>18</sup> Deuxième temps de mesure explorant les enfants nés en 2008 ayant entre 24 et 27 à T2 mi-2010 et nés en 2009 ayant entre 12 et 15 mois à T2 mi-2010

<sup>19</sup> Troisième temps de mesure explorant les enfants nés en 2009 ayant entre 24 et 27 à T3 mi-2011 et nés en 2010 ayant entre 12 et 15 mois à T3 mi-2011

<sup>20</sup> Quatrième temps de mesure explorant les enfants nés en 2010 ayant entre 24 et 27 à T4 mi-2012 et nés en 2011 ayant entre 12 et 15 mois à T4 mi-2012

### 8.3.3 Principaux résultats de l'étude PopCorn (Population générale) :

Près de 1200 enfants ont été inclus à chaque période de l'étude. Les carnets de santé étaient disponibles pour près de 96% des enfants inclus à chaque période analysée.

Les taux de couverture vaccinale contre l'hépatite B étaient chez les enfants de 24 à 27 mois de 33,0% à T1 (période pré-remboursement) et de 60,7% à T4 (soit 3 ans après le remboursement) pour un schéma vaccinal complet constitué de 2 doses plus une dose de rappel.

Le taux de couverture des enfants de 12 à 15 mois ayant reçu au moins 2 doses de vaccin hexavalent avant 6 mois étaient de 36,6% à T1 (période pré-remboursement) et de 64,5% à T4 (soit 4 ans après le remboursement).

L'augmentation de couverture vaccinale s'est produite dès la deuxième période pour les deux tranches d'âge considérées et la progression s'est poursuivie lors des deux dernières périodes (Tableau 1).

Tableau 1 : Estimation du taux de couverture vaccinale (%) contre l'hépatite B aux 4 temps de recueil (population redressée\*) :

		Proportion redressée* à T1 (N=1133)	Proportion redressée* à T2 (N=1190)	Proportion redressée* à T3 (N=1195)	Proportion redressée* à T4 (N=1201)
Au moins une dose de vaccin contre l'hépatite B avant l'âge de 6 mois	<b>Enfants de 24-27 mois</b>	20,72	49,88	71,87	72,77
	<b>Enfants de 12-15 mois</b>	47,04	70,67	73,86	72,77
Au moins deux doses de vaccin contre l'hépatite B avant l'âge de 6 mois	<b>Enfants de 24-27 mois</b>	7,21	39,61	61,79	59,04
	<b>Enfants de 12-15 mois</b>	36,58	57,99	60,53	64,53
<b>Schéma vaccinal complet**</b>	<b>Enfants de 24-27 mois</b>	32,95	42,51	58,52	60,73

\* Redressement sur les critères de région et de taille d'agglomération des 1 379 988 foyers avec au moins un enfant (ou petit enfant) de moins de 3 ans (INSEE 1999)

\*\* Au moins deux doses et une dose de rappel 5 mois après

En parallèle, une augmentation significative de l'utilisation d'INFANRIX HEXA pour la primo-vaccination contre l'hépatite B et pour les deux classes d'âge a été observée. Son taux d'utilisation était de 17% à T1 chez les enfants de 24-27 mois pour progresser jusqu'à plus de 90% d'utilisation 4 ans plus tard.

Cette évolution s'est accompagnée d'une diminution significative de l'âge médian d'administration de la première dose. Pour les 24-27 mois, l'âge médian est estimé à 6,3 mois à T1 contre 2,2 mois 3 ans plus tard.

Il n'y a pas eu de variation des autres couvertures vaccinales pédiatriques, recommandées ou non.

L'acceptabilité des parents a été évaluée au total sur les 4 temps de mesure chez 4360 foyers ayant acceptés de répondre au questionnaire sur les 4773 contactés (soit 91,3% de l'échantillon initial).

La proportion de parents dits « favorables à la vaccination contre le VHB » est restée stable au cours des 4 temps de mesure (entre 17 et 22%,  $p=0,09$ , test du Khi-2). Près de 70% des parents se sont ainsi définis comme « favorables » ou « moyennement favorables » à la vaccination contre l'hépatite B. Les craintes vis-à-vis de cette vaccination sont toutefois encore présentes, puisque la moitié des parents interrogés, quel que soit le temps de mesure, a « un peu » ou « énormément » de craintes vis-à-vis de cette vaccination.

A noter que près de 20% des parents déclaraient que leur enfant n'était pas vacciné contre l'hépatite B alors que le carnet de santé faisait état d'une vaccination contre l'hépatite B.

### 8.3.4 Principaux résultats de l'étude Praline (Médecins généralistes et Pédiatres) :

Au total, 325 médecins généralistes et 448 pédiatres ont participé à l'étude et ont été actifs.

Cent cinquante quatre (154) médecins généralistes étaient actifs au premier temps de mesure T1<sup>21</sup> (soit 66% de l'effectif des médecins ayant accepté de participer) et 171 au second temps de mesure T2<sup>22</sup> (soit 70%). L'âge moyen était de 50 ans; 1/3 étaient des femmes, et la quasi-totalité exerçait en secteur libéral.

Deux cent vingt trois (223) pédiatres actifs ont été actifs à T1 (soit 93% de l'effectif interrogé) et 225 à T2 (soit 94%); L'âge moyen était de 55-56 ans; les femmes étaient majoritaires, et la quasi-totalité exerçait en secteur libéral.

Au premier temps de mesure (T1), sur les 10 395 enfants inclus, 9 652 (soit 92,9%) ont été analysés dont 4 889 âgés de 12-15 mois et 4 763 âgés de 24-27 mois.

Au second temps de mesure (T2), sur les 10 404 enfants inclus, 9 904 (soit 95,2%) ont été analysés dont 5 086 âgés de 12-15 mois et 4 818 âgés de 24-27 mois.

Environ 66% étaient suivis par des pédiatres à chacun des temps de mesure et dans les deux classes d'âge.

Toutefois, en raison de la restriction de l'analyse aux médecins ayant un seuil minimal de 7 enfants soumis à leur pratique vaccinale, seules les pratiques de 90 des 154 médecins généralistes actifs à T1 (soit 58,4%) et des 100 / 171 actifs à T2 (soit 58,5%) ont pu être retenues dans l'analyse de l'indicateur d'acceptabilité. Pour les pédiatres, les pratiques de 221 des 223 pédiatres actifs à T1 (soit 99,1%) et des 207 sur 225 actifs à T2 (soit 97,3%) ont pu être analysées.

L'analyse a donc porté sur 5 959 enfants à T1 (soit 61,7% de l'effectif) dont 3 184 âgés de 12-15 mois et 2 775 âgés de 24-27 mois et 5 999 enfants à T2 (soit 60,6% de l'effectif) dont 3 218 âgés de 12-15 mois et 2 751 âgés de 24-27 mois.

La proportion de médecins généralistes dits « pratiquant la vaccination contre l'hépatite B » (au moins 50% des enfants suivis ayant reçu une dose de vaccin avant l'âge de 6 mois) était chez les enfants de 24 à 27 mois de 47% à T1 (période péri-remboursement) et de 79% à T2 pour la même classe d'âge (soit 2 ans après le remboursement).

La proportion de pédiatres dits « pratiquant la vaccination contre l'hépatite B » (au moins 50% des enfants suivis ayant reçu une dose de vaccin avant l'âge de 6 mois) était chez les enfants de 24 à 27 mois de 51% à T1 (période péri-remboursement) et de 94% à T2 pour la même classe d'âge (soit 2 ans après le remboursement).

La proportion de médecins dits « favorables à la vaccination contre le VHB » est resté stable au cours des 2 temps de mesure (entre 95 et 97%,  $p=0,12$ , test du Khi-2). L'acceptabilité de la vaccination contre l'hépatite B a évolué de manière statistiquement significative chez les 418 médecins généralistes (90% à T1 versus 95% à T2,  $p = 0,03$ ). Plus de 98% des 463 pédiatres ont été définis comme « favorables » à la vaccination contre l'hépatite B à T1 et T2.

Les taux de couverture vaccinale contre l'hépatite B (schéma vaccinal complet) chez les enfants de 24 à 27 mois étaient de 38% à T1 (période pré-remboursement) en médecine générale et de 58% en pédiatrie. A T2 (soit 2 ans après le remboursement), la proportion d'enfants avec un schéma vaccinal complet atteint 60% chez les médecins généralistes et 78% chez les pédiatres (Tableau 2 et 3).

Tableau 2 : Evolution du taux de couverture vaccinale (%) contre l'hépatite B en médecine générale (N=6 610) :

<sup>21</sup> T1 du 27/10/2009 au 30/06/2010 : premier temps de mesure explorant les enfants nés en 2007 ayant entre 24 et 27 mois à T1 et les enfants nés en 2008 ayant entre 12 et 15 mois à T1

<sup>22</sup> T2 du 08/09/2011 au 25/02/2012 : premier temps de mesure explorant les enfants nés en 2007 ayant entre 24 et 27 mois à T1 et les enfants nés en 2008 ayant entre 12 et 15 mois à T1

	À T1 Enfants de 24-27 mois N=1 634	À T1 Enfants de 12-15 mois N=1 634	À T2 Enfants de 24-27 mois N=1 584	À T2 Enfants de 12-15 mois N=1 758	p*1 p*2
Au moins une dose de vaccin contre l'hépatite B avant l'âge de 6 mois	40,7	60,6	70,7	76,9	<0,0001 <0,0001
Au moins deux doses de vaccin contre l'hépatite B avant l'âge de 6 mois	31,2	54,2	61,2	68,9	<0,0001 <0,0001
Schéma vaccinal complet**	38,0	-	59,8	-	<0,0001

\* test de Mac Nemar, p1 : p-value de la comparaison de la couverture vaccinale aux deux temps de mesure chez les 24-27 mois, p2 : p-value de la comparaison de la couverture vaccinale aux deux temps de mesure chez les 12-15 mois.

\*\* Au moins deux doses et une dose de rappel 5 mois après.

Entre T1 et T2, il est constaté une augmentation statistiquement significative du taux d'initiation de la couverture vaccinale contre hépatite B avant 6 mois, tant en médecine générale qu'en pédiatrie, dans les deux classes (Tableau 2 et 3).

Tableau 3 : Evolution du taux de couverture vaccinale (%) contre l'hépatite B en pédiatrie (N= 12 946) :

	À T1 Enfants de 24-27 mois N=3 129	À T1 Enfants de 12-15 mois N=3 255	À T2 Enfants de 24-27 mois N=3 234	À T2 Enfants de 12-15 mois N=3 328	p*1 p*2
Au moins une dose de vaccin contre l'hépatite B avant l'âge de 6 mois	41,9	80,1	81,1	87,3	<0,0001 <0,0001
Au moins deux doses de vaccin contre l'hépatite B avant l'âge de 6 mois	20,0	74,3	69,8	80,1	<0,0001 <0,0001
Schéma vaccinal complet**	57,5		78,0		<0,0001

\* test de Mac Nemar, p1 : p-value de la comparaison de la couverture vaccinale aux deux temps de mesure chez les 24-27 mois, p2 : p-value de la comparaison de la couverture vaccinale aux deux temps de mesure chez les 12-15 mois.

\*\* Au moins deux doses et une dose de rappel 5 mois après

En parallèle, est observée une augmentation significative de l'utilisation d'INFANRIX HEXA pour la primo-vaccination contre l'hépatite B et pour les deux classes d'âge. Son taux d'utilisation était de 34% chez les enfants de 24-27 mois à T1 (42,6% en médecine générale et 31,3% en pédiatrie) pour progresser jusqu'à plus de 90% d'utilisation 2 ans plus tard.

Cette évolution s'est accompagnée d'une diminution significative de l'âge médian d'administration de la première dose. Pour les 24-27 mois, l'âge médian est estimé à 5,2 mois à T1 (3,3 mois en médecine générale et 5,5 mois en pédiatrie) contre 2,2 mois à T2 soit 2 ans plus tard.

Il n'y a pas eu de variation des autres couvertures vaccinales pédiatriques recommandées ou non.

► Trois enquêtes successives ont été menées par l'Institut des Mamans afin d'évaluer les couvertures vaccinales vis-à-vis notamment de l'hépatite B en 2008, 2009 et 2010. Cet observatoire mené à l'initiative du laboratoire GSK permet, à partir du relevé des carnets de santé, d'évaluer l'évolution de la couverture vaccinale chez l'enfant et de la comparer aux objectifs fixés par les autorités de santé. Selon le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) dans ses propositions d'objectifs de santé publique publiées en avril 2010, l'objectif est d'atteindre d'ici 2015, chez les enfants âgés de 24 mois, une couverture vaccinale de 80% pour la primovaccination complète par le vaccin de l'hépatite B. Le recueil des informations a été fait via Internet par questionnaire auto-administré.

La première enquête<sup>23</sup> a été réalisée entre le 1<sup>er</sup> novembre et le 4 décembre 2008 auprès de 7000 mères dont 5000 mères de nourrissons âgés de 0 à 35 mois. A la suite du remboursement en 2008 du vaccin hexavalent, le taux de couverture vaccinale par au moins une dose de vaccin hépatite B dépasse pour la première fois 50% chez les nourrissons âgés de 6 à 8 mois. En effet, 8 mois après le remboursement de ce vaccin, en novembre 2008, 53,5% d'enfants âgés de 6 à 8 mois avaient reçu au moins une dose de vaccin avant 6 mois alors qu'en février 2008, ils n'étaient que 32,5% parmi les nourrissons du même âge.

La seconde enquête<sup>24</sup> a été réalisée entre le 1<sup>er</sup> octobre et le 18 novembre 2009 auprès de 7 500 mères dont 3000 mères de nourrissons âgés de 0 à 35 mois. L'augmentation de la couverture vaccinale s'est poursuivie par rapport à la première enquête. En octobre 2009, 76,1% d'enfants âgés de 6 à 8 mois avaient reçu au moins une dose de vaccin avant 6 mois, soit une progression de 23 points par rapport à novembre 2008.

La troisième enquête<sup>25</sup> a été réalisée entre le 16 septembre et le 10 novembre 2010 auprès de 10000 mères dont 2 250 mères de nourrissons âgés de 0 à 35 mois. Fin 2010, la vaccination contre l'hépatite B a été initiée chez 78,9% des nourrissons chez les enfants âgés de 6 à 8 mois (au moins une dose reçue à l'âge de 6 mois). Ce taux est de 82,6% chez les enfants suivis par un pédiatre et de 74,6% chez les enfants suivis par un médecin généraliste (p = 0,032). La couverture vaccinale pour le schéma complet à vingt-quatre mois est de 58,1% en octobre 2010 chez les enfants âgés de 24 à 26 mois à cette date, avec un écart de 20 points selon que l'enfant est suivi par un médecin généraliste ou un pédiatre. Ce taux de couverture varie de façon importante d'une région à l'autre et confirme un moins bon taux de couverture vaccinale au sud qu'au nord de la France. L'objectif, d'ici 2015, d'une couverture vaccinale de 80% à l'âge de 24 mois (schéma complet) que fixe le HCSP n'est pas atteint fin 2010.

► L'InVS a publié des données sur l'évolution de la couverture vaccinale vis-à-vis de l'hépatite B<sup>26</sup> :

Tableau 4 : Couverture vaccinale hépatite B « 1 dose » à l'âge de 6 mois et « 3 doses » à l'âge de 24 mois en secteur libéral selon l'année de naissance, 2004-2012 (Source : Echantillon généraliste des bénéficiaires CnamTS/InVS)<sup>27</sup> :

Année de naissance	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012*
Hépatite B « 1 dose »	24,6%	26,3%	27,6%	30,8%	61,2%	76,5%	81,9%	85,8%	87,6% [86,4-88,8]
Hépatite B « 3 doses »	28,0%	30,3%	32,3%	37,0%	52,2%	58,4%	61,2% [59,9-62,5]	ND	ND

\* Données provisoires pour les enfants nés en 2012. Mise à jour le 31/12/12

<sup>23</sup> Gaudelus J, Cohen R, Lepetit H et al. Vaccinoscopie : couverture vaccinale vis-à-vis de la rougeole, de la rubéole, des oreillons et de l'hépatite B en France en 2008. Médecine & Enfance 2009 : 207-12

<sup>24</sup> Gaudelus J, Cohen R, Lepetit H et al. Vaccinoscopie : évolution des couvertures vaccinales chez le jeune enfant 2008-2009. Médecine & Enfance 2010 : 140-45

<sup>25</sup> Gaudelus J, Cohen R, Lepetit H et al. Vaccinoscopie : couverture vaccinale vis-à-vis de l'hépatite B en 2010. Médecine & Enfance 2011 : 257-61

<sup>26</sup> InVS 2011. Couverture vaccinale. Données par groupe d'âge. Hépatite B (publié le 29/07/2011). <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Hepatitis-B>, consulté le 09 juillet 2013

<sup>27</sup> Fonteneau L, Gutmann L, Levy Bruhl D. Estimation des couvertures vaccinales en secteur libéral à travers l'échantillon généraliste des bénéficiaires en France – 2004-2009. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, août 2010, 14

Tableau 5 : Couverture vaccinale hépatite B « 3 doses » à l'âge de 24 mois, France, 2000-2011 (Source : Dress, remontées des services de PMI- Certificats de santé du 24<sup>ème</sup> mois<sup>28</sup>):

Année de collecte	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Hépatite B « 3 doses » (%)	26,0	28,0	29,2	27,6	34,5	35,1	39,3	41,9	47	51,0	64,6	74,2

Ces données ont montré une amélioration de la couverture vaccinale vis-à-vis de l'hépatite B au fil des années et en particulier depuis le remboursement d'INFANRIX HEXA.

### Conclusion :

Les résultats des deux études PopCorn et Praline sont convergents et mettent en évidence une augmentation significative de la couverture vaccinale des nourrissons contre l'hépatite B en France depuis le remboursement du vaccin hexavalent dans un contexte de relative stabilité de la couverture vaccinale des autres vaccins recommandés chez le nourrisson. Ils indiquent également une bonne acceptabilité des médecins vis-à-vis de cette vaccination alors que l'acceptabilité des parents est restée stable au cours du temps.

Ces taux de couverture vaccinale sont également cohérents avec les autres sources de données publiques disponibles ainsi que celles issues des enquêtes menées par l'Institut des mamans.

## 08.4 Résumé & discussion

INFANRIX HEXA est le seul vaccin hexavalent remboursé en France (depuis mars 2008) pour la primovaccination et le rappel des nourrissons contre à la fois la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, les infections à *Haemophilus influenzae* type b et l'hépatite B. Ce vaccin doit être utilisé selon le calendrier vaccinal en vigueur. Pour rappel, la tolérance et l'efficacité d'INFANRIX HEXA chez les enfants de plus de 36 mois n'ont pas été établies (cf. RCP).

Le laboratoire a soumis un dossier de renouvellement d'inscription avec demande de confirmation du SMR important et revendications d'une ASMR III (au lieu de l'ASMR de niveau IV) et d'un intérêt de santé publique rendu important.

A l'appui de sa demande, il a fourni des données d'efficacité et de tolérance qui confirment l'efficacité d'INFANRIX HEXA et sa bonne tolérance.

Deux études post-inscription (PopCorn et Praline), mises en place à la demande du CEPS, avaient pour objectif d'évaluer l'impact de santé publique du vaccin en France en mesurant l'évolution de la couverture vaccinale et l'acceptabilité de la vaccination. Elles montrent, une augmentation significative et importante du taux de couverture vaccinale contre l'hépatite B (schéma complet) entre la période précédant le remboursement du vaccin INFANRIX HEXA (33%) et trois ans plus tard (60%) dans la population générale (étude PopCorn). Entre ces mêmes périodes dans l'étude Praline le taux de couverture vaccinale a également augmenté de 38 % à 60% en médecine générale et de 58% à 78% en pédiatrie.

En parallèle de cette progression il a été constaté une augmentation de l'utilisation d'INFANRIX HEXA, une réduction de l'âge à la 1<sup>ère</sup> dose et une stabilité de la couverture vaccinale des autres vaccinations.

Si la praticité de l'injection unique a contribué à favoriser la vaccination des nourrissons, l'utilisation d'INFANRIX HEXA n'a pas pour autant levé les craintes des parents vis-à-vis des risques liés à la vaccination contre l'hépatite B.

<sup>28</sup> Fonteneau L, Guthmann JP, Collet M, Vilain A, Herbet JB, Lévy-Bruhl D. Couvertures vaccinales chez l'enfant estimées à partir des certificats de santé du 24ème mois, France, 2004-2007. Bull Epidemiol Hebd 2010;31-32:329-33.

Des données publiées par l'InVS ont montré une amélioration de la couverture vaccinale vis-à-vis de l'hépatite B au fil des années et en particulier depuis le remboursement d'INFANRIX HEXA. Ceci est confirmé dans 3 enquêtes Vaccinoscopie menées par l'Institut des Mamans depuis 2008. Fin 2010, la vaccination contre l'hépatite B a été instaurée chez 79% des nourrissons et enfants âgés de 6 à 8 mois (au moins une dose reçue à l'âge de 6 mois). La couverture vaccinale pour le schéma complet à vingt-quatre mois est de 58,1% en octobre 2010 chez les enfants âgés de 24 à 26 mois avec un écart de 20 points selon que l'enfant est suivi par un médecin généraliste (48,3%) ou un pédiatre (68,3%). Cependant, l'objectif d'une couverture vaccinale de 80% à l'âge de 24 mois (schéma complet) d'ici 2015 que fixe le HCSP n'a pas été atteint fin 2010.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur la prévention de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche, de l'hépatite B, de la poliomyélite et des infections à *Haemophilus influenzae* type b et les recommandations en termes de vaccination ont été prises en compte<sup>29</sup>.

Depuis l'évaluation du dossier datant du 10 juillet 2002, la place d'INFANRIX HEXA dans la stratégie préventive a été modifiée ; le calendrier vaccinal 2013 a introduit des modifications importantes en ce qui concerne la vaccination du nourrisson.

Le Haut Conseil de la santé publique, dans son avis du 21 décembre 2012 relatif à la simplification du calendrier vaccinal, recommande désormais pour le nourrisson :

- le remplacement du schéma de primovaccination contre la diphtérie (D), le tétanos (T), la coqueluche (vaccin coquelucheux acellulaire : Ca), la poliomyélite (P) et les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) de type « 3+1 » (trois injections à un mois d'intervalle suivies d'un rappel entre 16 et 18 mois), par un schéma simplifié « 2+1 » comportant deux injections aux âges de 2 et 4 mois, suivies d'un rappel avancé à l'âge de 11 mois pour ces cinq valences ;
- l'avancement à l'âge de 11 mois des rappels contre l'hépatite B (VHB) et contre les infections invasives à pneumocoque (PnC), selon le schéma de vaccination à l'âge de 2, 4, 11 mois ;
- la vaccination contre l'hépatite B continue de s'appliquer en priorité à tous les nourrissons.

Le vaccin combiné hexavalent permet de répondre à la demande des parents qui préfèrent que la vaccination contre l'hépatite B soit faite en même temps que les autres vaccins aux âges de 2, 4 et 11 mois, selon le nouveau schéma vaccinal (tableau ci après).

Calendrier de vaccination contre l'hépatite B chez les nourrissons en association avec les autres valences recommandées		
Âge	Vaccin	Valences
2 mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, infections à <i>Haemophilus influenzae</i> b, Hépatite B
4 mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, infections à <i>Haemophilus influenzae</i> b, Hépatite B
11 mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, infections à <i>Haemophilus influenzae</i> b, Hépatite B »

<sup>29</sup> BEH du 19 avril 2013 – N°14-15

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▀ La vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite, les infections à *Haemophilus influenzae* type b, répond à des objectifs de santé publique et est intégrée au calendrier vaccinal. Il s'agit d'infections graves.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Le rapport immunogénicité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives.

#### ▀ Intérêt de santé publique :

L'essentiel du fardeau des infections par le virus de l'hépatite B (VHB) est lié aux cirrhoses et aux hépato-carcinomes qu'elle engendre. Selon une enquête réalisée en France en population générale en 2004, la prévalence de l'antigène HBs est estimée à 0,65 % (IC95% : [0,45-0,93]), ce qui correspondait à 280 821 personnes (IC95% : [179 730-381 913]) porteuses chroniques de l'antigène HBs<sup>30</sup>. En 2001, l'estimation des décès associés au VHB en France métropolitaine était de 1 507 (IC95% : [640- 2 373]), soit un taux de mortalité de 2,6 pour 100000 (IC95%: [1,4-4,5])<sup>31</sup>. Parmi ces décès, 1 327 (IC95% : [463-2 192]) étaient imputables au VHB (taux de décès correspondant : 2,2 IC95% : [0,8-3,7] pour 100 000) essentiellement par cirrhose hépatique ou cancer primitif du foie.

En France, le fardeau de santé publique de l'hépatite B est donc considéré comme modéré.

La prévention de l'hépatite B dont la vaccination constitue la mesure de prévention la plus efficace, en complément du dépistage dans les groupes à risque, constitue un besoin de santé publique établi (Objectif 2 du Plan National de Lutte contre les Hépatites B et C 2009-2012 visant à augmenter la couverture vaccinale, Recommandations du Haut conseil de la santé publique visant à atteindre un objectif de 80% de taux de couverture vaccinale<sup>32</sup>, objectif 37 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique visant à réduire de 30% la mortalité attribuable aux hépatites chroniques). L'objectif de 80% de taux de couverture vaccinale n'étant pas atteint, le besoin de santé publique demeure.

Les nouvelles données d'efficacité du vaccin hexavalent sont essentiellement fondées sur des données d'immunogénicité. En l'absence de données sur la part des cirrhoses et des hépato-carcinomes évités par la vaccination contre l'hépatite B, l'impact de la vaccination par INFANRIX HEXA en termes de complications ou de décès évités attribuables à l'hépatite B dans les populations recommandées est difficilement quantifiable à ce jour.

L'impact positif de la vaccination sur la réduction de l'incidence des cancers a été établi en situation de haute endémicité et non en situation d'endémicité telle qu'observée en France. A Taïwan, chez les enfants de 6 à 14 ans, il a été estimé que la vaccination massive avait contribué à la réduction de plus de 80 % du taux de portage du VHB et à une diminution de 75 % de l'incidence du cancer primitif du foie passant de 0,7/100000 à 0,36/100000 en dix ans<sup>33</sup>.

<sup>30</sup> Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Rapport InVS. Saint Maurice : Institut de veille sanitaire, mars 2007, 113 p

<sup>31</sup> F. Péquignot et al. Estimation nationale de la mortalité associée et imputable à l'hépatite C et à l'hépatite B en France métropolitaine en 2001. BEH du 1<sup>er</sup> juillet 2008 - n°27.

<sup>32</sup> Objectifs de santé publique Évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004 Propositions. Haut Conseil de la santé publique. Avril 2010

<sup>33</sup> Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. N Engl J Med 1997 ; 336 : 1855-9

En France, au travers d'une modélisation, l'InVS a estimé que la vaccination des enfants de 11 à 16 ans effectuée depuis 1994, permettait d'éviter actuellement plus de 1000 hépatites aiguës, près de 3000 infections, plus de 100 infections chroniques et environ 5 hépatites fulminantes chaque année. Ce modèle a également permis d'estimer qu'environ 8000 hépatites aiguës, 20000 nouvelles infections, 800 infections chroniques et 40 hépatites fulminantes ont été évitées depuis 1994<sup>34,35</sup>. Ces résultats reflètent en grande partie la couverture vaccinale élevée qui avait été obtenue entre 1994 et 1997 chez les adolescents (estimée à 76 % chez les enfants de 11 ans et 65 % chez les adolescents plus âgés) lors de la campagne en milieu scolaire.

Les données des études PopCorn et Praline ainsi que les données de couverture publiées par l'InVS confirment la forte progression de la couverture vaccinale chez les jeunes enfants en France depuis le remboursement d'INFANRIX HEXA en 2008.

Par ailleurs, ces taux de couverture contribuent à l'impact indirect du vaccin en diminuant la transmission du VHB et en réduisant le réservoir de porteurs chroniques de l'antigène HBs.

De par l'augmentation de la couverture vaccinale chez les jeunes enfants, attribuable au remboursement d'INFANRIX HEXA, le vaccin hexavalent a donc permis d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié en complément des mesures de dépistage des infections et du suivi médical. Cependant, chez les enfants âgés de 24 mois, l'objectif de 80 % de couverture vaccinale (CV) pour la primo-vaccination complète par le vaccin de l'hépatite B n'est toujours pas atteint.

En conséquence, au vu des données présentées, l'impact de santé publique rendu par la spécialité INFANRIX HEXA est **modéré**.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par INFANRIX HEXA reste important dans les populations recommandées.**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Selon les données portées à la connaissance de la Commission, l'amélioration du service médical rendu d'INFANRIX HEXA reste mineure (niveau IV) par rapport au vaccin pentavalent à valence coquelucheuse acellulaire (INFANRIX QUINTA – PENTAVAC) associé à un vaccin Hépatite B (HB-VAX-PRO 5 ou ENGERIX B10 ou GenHevacB).

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités à la posologie de l'AMM et dans les populations recommandées dans le calendrier vaccinal en vigueur.**

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

---

<sup>34</sup> Levy-Bruhl D, Rebiere I, Desenclos JC, Drucker J. Comparaison entre les risques de première atteinte démyélinisante centrale aiguë et les bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B. BEH 1999 ; 9 : 33-5.

<sup>35</sup> DGS – R12 / 12 Janvier 2009 : Plan National de Lutte contre les Hépatites B & C : 2009-2012 – page 28 / 87