



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 mai 2010

AVAXIM 160 U ADULTES, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé)

Boîte de 1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml, munie d'un tip-cap avec 2 aiguille(s) séparées (CIP : 370 820-2)

AVAXIM 160 U ADULTES, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé)

Boîte de 1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml (CIP : 341 665-2)

Laboratoire SANOFI PASTEUR MSD

Virus de l'hépatite A, souche GBM* (inactivé **)...160 unités***

*Cultivée sur cellules diploïdes humaines MRC-5

**Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium (quantité correspondant à 0,3 mg d'aluminium)

***Unités antigéniques mesurées selon la méthode interne au fabricant.

Code ATC : J07BC02

Date de l'AMM initiale : 07/08/1996 - rectificatif 21/11/2006

Spécialités agréées à l'usage des collectivités

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique

Document complémentaire : extrait du calendrier vaccinal 2010¹

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

¹ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique, BEH 14/15 du 22 avril 2010

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Virus de l'hépatite A (inactivé adsorbé).

1.2. Indication

« Ce vaccin est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A chez l'adolescent à partir de 16 ans et chez l'adulte.

Le vaccin ne protège pas contre l'infection provoquée par les virus de l'hépatite B, de l'hépatite C, de l'hépatite E ou par d'autres agents pathogènes connus du foie.

La transmission du virus de l'hépatite A intervient généralement par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. Les personnes au contact des sujets contaminés s'infectent habituellement par voie oro-fécale.

La possibilité d'une transmission par voie sanguine ou sexuelle (rapports oro-anaux) a également été démontrée.

Ce vaccin doit être administré conformément aux recommandations officielles. »

1.3. Posologie (cf. RCP)

« La dose recommandée pour les sujets à partir de 16 ans est de 0,5 ml.

La protection initiale est obtenue après une seule injection.

Afin d'obtenir une protection à long terme contre les infections causées par le virus de l'hépatite A, chez l'adolescent à partir de 16 ans et chez l'adulte, une dose de rappel doit être administrée de préférence 6 à 12 mois après la première vaccination, et peut l'être jusqu'à 36 mois après la première vaccination.

Il est estimé que les anticorps anti-VHA persistent plusieurs années (au moins 10 ans) après la seconde dose (rappel).

Ce vaccin peut également être administré en dose de rappel de vaccination hépatite A chez les sujets à partir de 16 ans ayant reçu une première injection avec le vaccin combiné typhoïdique polysidique Vi purifié et hépatite A (inactivé) 6 à 36 mois plus tôt».

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J	Antiinfectieux généraux à usage systémique
J07	Vaccins
J07B	Vaccins viraux
J07BC	Vaccin contre l'hépatite
J07BC02	Vaccin contre l'hépatite A inactivé à virus entier

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

HAVRIX 1 440 U/1 ml : agréé à l'usage des collectivités, non remboursable aux assurés sociaux.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique (vaccin bivalent)

TWINRIX ADULTE, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin de l'hépatite A (inactivé) et de l'hépatite B (ADNr) (HAB) (adsorbé) : agréé à l'usage des collectivités, non remboursable aux assurés sociaux.

TYAVAX, suspension et solution pour suspension injectable en seringue préremplie à double compartiment. Vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé) et typhoïdique (polysidique) : agréé aux collectivités, non remboursable aux assurés sociaux.

3 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier clinique soumis par le laboratoire ne comporte pas de donnée nouvelle d'immunogénicité.

La demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables du Laboratoire SANOFI PASTEUR MSD concerne les populations suivantes selon les libellés des recommandations du calendrier vaccinal 2010 :

- Recommandations particulières :
 - Patients atteints de mucoviscidose et/ou de maladie hépatobiliaire chronique susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool)
 - Homosexuels masculins
 - Vaccination autour d'un cas d'hépatite A dans l'entourage familial et dans les communautés vivant dans des conditions d'hygiène précaire
- Risques professionnels :
 - Professionnels s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté (par exemple personnels des crèches, assistantes maternelles..)
 - Professionnels des structures collectives d'accueil pour personnes handicapées
 - Professionnels en charge de traitement des eaux usées
 - Professionnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective

3.1. Rappel des données d'immunogénicité en population générale (extrait du RCP)

« Ce vaccin confère une immunité vis-à-vis du virus de l'hépatite A en induisant une réponse d'anticorps supérieure à celle obtenue après immunisation passive par des immunoglobulines. L'immunité apparaît rapidement après la première injection et 14 jours après la vaccination, plus de 90% des sujets immunocompétents présentent une séroconversion avec des titres protecteurs (titre supérieur à 20 mUI/ml).

Un mois après la première injection, près de 100 % des sujets sont protégés. L'immunité peut persister jusqu'au 36^{ème} mois et est renforcée après un rappel. »

« Il est estimé que les anticorps anti-VHA persistent plusieurs années (au moins 10 ans) après la seconde dose (rappel) ».

3.2. Nouvelles données disponibles

Le dossier clinique soumis par le laboratoire ne comporte pas de nouvelle donnée d'immunogénicité. En effet, les études de phase III (études 4 et 5) versées au dossier ont été examinées par la Commission de la Transparence le 7 mai 1997.

Depuis 2006, il est précisé dans la rubrique « propriétés pharmacodynamiques » du RCP que « l'immunité peut persister jusqu'au 36ème mois ».

Le laboratoire n'a pas réalisé d'étude d'efficacité protectrice.

3.3. Tolérance (extrait du RCP)

« Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques ont été le plus souvent modérés, de courte durée et d'évolution favorable sans traitement.

- Réactions locales au point d'injection :

Il s'agissait le plus fréquemment d'une douleur locale associée parfois à un érythème. L'apparition d'un nodule au point d'injection a été très rarement observée.

- Réactions générales :

Une fièvre modérée, une asthénie, des céphalées, des myalgies ou des arthralgies et des troubles gastro-intestinaux ont été le plus souvent signalés.

Une élévation légère et réversible des transaminases sériques a été observée dans de rares occasions, des exceptionnelles réactions cutanées à type de prurit, rash ou urticaire ont été observées. Les réactions ont été moins fréquemment rapportées après l'injection de rappel qu'après la première dose. Ce vaccin a été aussi bien toléré chez les sujets séropositifs, vis-à-vis du virus de l'hépatite A, que chez les sujets séronégatifs. »

3.4. Conclusion

L'immunogénicité d'AVAXIM 160 U a été démontrée chez l'adulte avec un taux de séroconversion (taux d'anticorps anti-VHA supérieur à 20 mUI/ml) supérieur à 90 % à la 2^{ème} semaine et de 100 % à un mois après la première injection.

Le schéma vaccinal habituel comprend une dose suivie d'un rappel à administrer de préférence de 6 à 12 mois après la première vaccination, et jusqu'à 36 mois après la première vaccination.

Il est estimé que les anticorps anti-VHA persistent plusieurs années (au moins 10 ans) après la seconde dose (rappel).

Les données d'immunogénicité versées au dossier par la firme ont été réalisées en population générale et figurent dans le dossier initial examiné par la Commission de la Transparence le 7 mai 1997.

Aucune donnée clinique n'a concerné des populations particulières et professionnelles.

L'efficacité protectrice d'AVAXIM 160 U n'a pas été étudiée.

Ce vaccin est bien toléré.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hépatite A est une maladie habituellement bénigne, mais peut cependant être à l'origine de formes graves (parfois mortelles surtout chez les patients affectés par une pathologie hépatique chronique) tout particulièrement chez l'adulte.

En dehors de la vaccination, la prévention repose sur l'amélioration des conditions d'hygiène collective et individuelle.

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

Le rapport efficacité immunogénicité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Il n'existe pas d'alternative vaccinale remboursable aux assurés sociaux.

Intérêt de santé publique

Bien que ce soit une affection généralement bénigne notamment chez l'enfant, l'hépatite A peut évoluer dans de rares cas vers des formes sévères (hépatites fulminantes), notamment chez des patients avec une hépatopathie chronique sous-jacente. En France, 1204 cas ont été notifiés par le biais de la déclaration obligatoire en 2008 dont 45 % ont nécessité une hospitalisation². Selon la base de données des causes médicales de décès, le nombre de décès dus à l'hépatite A en France était de 3 en 2006 et de 2 en 2007³. Le fardeau représenté par l'hépatite A est donc faible.

2 Données de l'InVS accessible sur le site : http://www.invs.sante.fr/surveillance/hepatite_a/donnees_2008.htm, consulté le 04/03/2010

3 Statistiques des causes médicales de décès, CépiDc, Inserm. CépiDc: <http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/>

Compte tenu de l'augmentation régulière de la réceptivité de la population française au virus de l'hépatite A et du risque possible de décompensation liée à l'hépatite A chez les patients atteints d'hépatites chroniques, la prévention de l'hépatite A est un besoin de santé publique établi (Recommandations du Haut conseil de la santé publique, Loi de santé publique 2004).

L'efficacité du vaccin AVAXIM n'a été établie que sur la base d'études d'immunogénicité chez les sujets sains.

En absence de données permettant d'estimer la part des décompensations induite par l'hépatite A chez les patients atteints d'hépatopathies chroniques, l'impact de la vaccination par AVAXIM en termes de complications ou de décès évités dans ces populations est difficilement quantifiable.

D'après les déclarations obligatoires les principales expositions à risque sont la notion de séjour hors métropole (rapporté dans 40 % des cas) et l'existence de personnes atteintes d'hépatites A dans l'entourage du malade (rapporté dans 50% des cas). L'impact indirect du vaccin AVAXIM sur la propagation d'une épidémie ne peut être que faible compte tenu du nombre de cas groupés observés en France (environ 400 cas en 2008). Toutefois cet impact n'est pas clairement établi en l'absence d'étude clinique disponible, et en particulier en situation d'épidémies limitées comme celles observées en France. Par ailleurs, aucune étude comparative *versus* la mise en œuvre de mesures préventives hygiéno-diététiques n'est disponible.

La transposabilité à la pratique clinique des résultats des études n'est donc pas assurée et sera dépendante de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations ciblées par les recommandations.

L'impact potentiel du vaccin AVAXIM sur le système de santé ne peut être estimé.

La spécialité AVAXIM devrait être en mesure de contribuer à répondre au besoin de santé publique établi.

Toutefois, en l'état actuel de connaissances, l'intérêt de santé publique attendu pour AVAXIM dans les populations recommandées par le Haut Conseil de Santé Publique est difficilement quantifiable.

Le service médical rendu par AVAXIM 160U ADULTES est important chez les patients atteints de mucoviscidose et chez les patients atteints d'hépatopathies chroniques actives.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La Commission souligne que l'hépatite A est habituellement bénigne, mais peut être à l'origine de formes graves exceptionnellement mortelles chez les patients affectés par une pathologie hépatique chronique évolutive. Cependant elle regrette l'absence de données cliniques récentes et d'étude comparative par rapport à la mise en œuvre de mesures préventives d'hygiène.

AVAXIM 160 U ADULTES apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'immunogénicité et de tolérance dans la prise en charge préventive d'une population limitée aux patients atteints de mucoviscidose et aux patients atteints, d'hépatopathies chroniques actives.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La Commission de la Transparence rappelle que Le Haut Conseil de la Santé Publique considère qu'une vaccination généralisée contre l'hépatite A serait disproportionnée en France compte tenu de la faible incidence de la maladie.

4.3.1. Recommandations mentionnées dans le calendrier vaccinal 2010 (adultes) :

Selon le calendrier vaccinal 2010⁴, la vaccination préventive contre l'hépatite A est recommandée dans les populations suivantes :

Risque spécifique (en dehors du risque chez les professionnels) :

- Patients atteints de mucoviscidose et/ou de maladie hépatobiliaire chronique susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool)
- Recommandations sur la vaccination autour d'un cas d'hépatite A :
 - . en milieu familial
 - . dans les communautés vivant dans des conditions d'hygiène précaire
- Homosexuels masculins

Risque chez les professionnels :

- s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté (par exemple personnels des crèches, assistantes maternelles..),
- des structures collectives d'accueil pour personnes handicapées,
- en charge de traitement des eaux usées,
- impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective

4.3.2. Place du vaccin AVAXIM dans la stratégie de prévention contre l'hépatite A dans le cadre d'un remboursement aux assurés sociaux chez l'adulte

La Commission de la Transparence estime que le remboursement aux assurés sociaux du vaccin AVAXIM 160U ADULTES est justifié chez les patients atteints de mucoviscidose et chez les patients atteints d'hépatopathies chroniques actives notamment dues au virus de l'hépatite B et C pour lesquels l'hépatite A peut être à l'origine de formes graves exceptionnellement mortelles.

Par ailleurs, elle rappelle que :

- les professionnels s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté, les professionnels des structures collectives d'accueil pour personnes handicapées, en charge de traitement des eaux usées et impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective peuvent être pris en charge par leur employeur selon l'article R4426-6 du code du travail : « sur proposition du médecin du travail, l'employeur recommande aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées »
- le recours à la vaccination en situation épidémique dans les collectivités scolaires ou des établissements en charge des handicapés psycho-moteurs est une décision qui revient aux autorités régionales ou nationales suite à une enquête mettant en évidence des conditions sanitaires précaires et difficiles à consolider de manière durable dans certaines communautés.

4.4. Population cible

La population cible adulte (à partir de 16 ans) du vaccin AVAXIM 160U ADULTES est représentée par les patients atteints de mucoviscidose et/ou atteints d'hépatopathie chronique active (notamment dues au virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C).

Elle doit prendre en compte :

- la population cible incidente (nouveaux sujets à vacciner) ;
- la population cible de la vaccination « de rattrapage ».

⁴ Calendrier vaccinal 2010

4.4.1. Population cible incidente (nouveaux sujets à vacciner)

Patients atteints d'hépatopathie chronique active (notamment dues au virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C)

En 2008, il y a eu 20 326 bénéficiaires du régime général pris en charge au titre de l'ALD n°6 « maladies chroniques actives du foie et cirrhoses »⁵. Sachant que le régime général représente près de 80 % des assurés sociaux sous ALD, le nombre de personnes nouvellement prises en charge au titre d'une ALD n°6 chaque année est estimé à environ 25 000.

4.4.2. Population cible de la vaccination de « rattrapage »

Patients atteints de mucoviscidose et patients atteints d'hépatopathie chronique active (notamment dues au virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C)

- Mucoviscidose

En France, 6 000 patients souffrent de mucoviscidose⁶. D'après les données du registre français de la mucoviscidose, en 2006, un patient sur deux avait plus de 15 ans ce qui correspond à environ 3 000 patients⁷.

- Maladies chroniques actives du foie

En 2008, 156 484 personnes affiliées au régime général bénéficiaient d'une prise en charge au titre de l'ALD n°6 « maladies chroniques actives du foie et cirrhoses »⁸. Sachant que le régime général représente près de 80 % des assurés sociaux sous ALD, environ 182 000 personnes devraient bénéficier d'une ALD n°6 en France.

La population adulte (à partir de 16 ans) susceptible d'être concernée par un rattrapage de vaccination contre l'hépatite A peut être estimée à environ 185 000 personnes.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologie de l'AMM dans les populations suivantes : patients atteints de mucoviscidose (la prévention des hépatites est essentielle chez ces patients à risque de complications hépatiques), patients atteints d'hépatopathies chroniques actives notamment dues au virus de l'hépatite B et C.

4.5.1. Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

5 CNAMTS, Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/incidence/ald-30-en-2008.php> (tableau IV)

6 Association Vaincre La Mucoviscidose. http://vaincrelamuco.org/ewb_pages/e/etre-muco.php.

7 Vaincre La Mucoviscidose, Institut national d'études démographiques. Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données 2006. INED, 2009.

8 Païta M et al. Les bénéficiaires d'affection de longue durée au 31 décembre 2008. Points de repère n° 27, CNAMTS, décembre 2009.