

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 février 2016

vaccin de l'hépatite B (ADNr) adsorbé**ENGERIX B 10 µg / 0,5 mL, suspension injectable en seringue préremplie**

B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL (CIP : 34009 351 670 9 5)

ENGERIX B 20 µg / 1 mL, suspension injectable en seringue préremplie

B/1 seringue préremplie en verre de 1 mL (CIP : 34009 351 669 0 6)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Code ATC	J07BC01 (vaccins contre l'hépatite)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<u>ENGERIX B 10 µg / 0,5 mL :</u> « 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 <u>de tout âge.</u> » <u>ENGERIX B 20 µg / 1 mL :</u> « 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédures de reconnaissance mutuelle) : <ul style="list-style-type: none">- ENGERIX B 10 µg / 0,5 mL : 12 octobre 1994- ENGERIX B 20 µg / 1 mL : 30 décembre 1994
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Non listé
Classification ATC	2015 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J07 Vaccins J07B Vaccins viraux J07BC Vaccins contre l'hépatite J07BC01 hépatite B, antigène purifié

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 30/12/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement du 5 octobre 2011, la Commission a considéré que le SMR d'ENGERIX B était important dans l'indication et la population recommandée.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Pour ENGERIX B 10 µg / 0,5 mL :

« 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. »

Pour ENGERIX B 20 µg / 1 mL :

« 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. 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Aucune nouvelle donnée clinique susceptible de modifier les conclusions précédentes de la Commission n'a été fournie par le laboratoire.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR et PBRER couvrant la période du 15/11/2009 au 28/02/2014).

► 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 37 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.

Sur proposition de la CNPV, le directeur général de l'Afssaps 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 (rectificatif d'AMM du 19/06/2012) :

- Section 4.8 effets indésirables : ajout notamment du risque d'apnée chez les grands prématurés.
- 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. »

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.

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.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données GERS (ville et hôpital), environ 696 257 doses de d'ENGERIX B ont été vendues en France entre mars 2014 et février 2015.

En pratique, pour la primovaccination des nourrissons, l'utilisation d'un 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. A titre informatif, plus de 2,3 millions de doses d'INFANRIX HEXA ont été vendues en France sur la même période.

04.4 Stratégie thérapeutique

► La vaccination contre l'hépatite B est actuellement recommandée³ chez :

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

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.

► Les schémas vaccinaux recommandés et inscrits au calendrier vaccinal 2015 sont les suivants³ :
« **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 sont pas recommandés en dehors de situations particulières.

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 particuliers⁴ 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

³ Calendrier vaccinal 2015. Disponible en ligne : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf

⁴ 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.

concernés)⁵, suivies d'un rappel 12 mois après, indispensable pour assurer une protection au long cours. (Si un contrôle d'anticorps post-immunisation 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 qu'ENGERIX B 10 µg / 0,5 mL**. 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.

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 du 5 octobre 2011 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 (HBVAXPRO 5 µg et 10 µg, VACCIN GENHEVAC B PASTEUR 20 µg). Il existe par ailleurs deux vaccins hexavalents (INFANRIX HEXA et HEXYON) 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 et la population recommandée.

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 et la population recommandée.

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

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription et d'utilisation.

⁵ 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.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 2