

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

5 septembre 2018

*vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B, poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'Haemophilus influenzae type b (adsorbé)*

**INFANRIX HEXA, poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie**

1 flacon en verre - 1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL avec 2 aiguilles  
(CIP : 34009 354 958 3 9)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Code ATC	<b>J07CA09 (vaccins bactériens et viraux associés)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indication concernée	<b>« INFANRIX HEXA est indiqué pour la primovaccination et le rappel des nourrissons et des enfants en bas âge contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> type b. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 23/10/2000
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 J Anti-infectieux 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 réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 26/03/2013.

Dans son dernier avis de renouvellement du 26/06/2013, la Commission a considéré que le SMR d'INFANRIX HEXA restait important dans l'indication et la population recommandée dans le calendrier vaccinal en vigueur. Les modifications de RCP prises en compte par la Commission dans son avis du 01/03/2015 n'ont pas été jugées de nature à modifier cette appréciation.

Le laboratoire sollicite le renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les mêmes conditions.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indication thérapeutique

« INFANRIX HEXA est indiqué pour la primovaccination et le rappel des nourrissons et des enfants en bas âge contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* type b. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP et calendrier vaccinal en vigueur<sup>1</sup> pour l'ensemble des informations relatives aux modalités d'utilisation d'INFANRIX HEXA.

<sup>1</sup> Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018 selon l'avis de la Commission Technique de Vaccination. Disponible en ligne : [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2018.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf)

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fait état de :

- une étude ayant comparé l'immunogénicité d'INFANRIX HEXA co-administré avec un vaccin méningococcique C (MENJUGATE) et PREVENAR 13 à celle d'un vaccin heptavalent comprenant une valence méningocoque C co-administré avec PREVENAR 13<sup>2</sup>.
- une étude de suivi ayant évalué la persistance de la réponse immunitaire vis-à-vis de l'hépatite B jusqu'à 11 ans après une primovaccination avec 2 doses (schéma 2+1) d'INFANRIX HEXA ou 2 doses de vaccin monovalent contre l'hépatite B dans l'enfance<sup>3</sup>.
- données d'immunogénicité après primovaccination ou rappel chez les prématurés.
- données d'immunogénicité en co-administration avec des vaccins pneumococques conjugués, des vaccins méningococques C ou ACWY et avec des vaccins contre les gastro-entérites à rotavirus

Ces nouvelles données ont été intégrées au RCP (cf. annexe 1) et ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 23 octobre 2011 au 22 octobre 2014).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission le 1<sup>er</sup> avril 2015, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les sections « Effets indésirables », « Mises en garde et précautions d'emploi » et « Contre-indications » ont été réalisées (cf. tableau en annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

### 04.3 Données d'utilisation

Selon les données GERS (ville et hôpital), environ 1 379 000 doses d'INFANRIX HEXA ont été vendues en France entre le 1<sup>er</sup> mai 2017 et le 1<sup>er</sup> mai 2018.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Chez les nourrissons, la vaccination contre la coqueluche, la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite est préconisée avec deux injections de vaccin combiné contenant la valence coqueluche acellulaire et les composantes tétaniques et diphtériques à concentration normale (DTCaPolio) à l'âge de 2 et 4 mois, suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois. La vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b est recommandée selon les mêmes modalités, avec

<sup>2</sup> Thollot, F, Scheifele, Pankow-Culot H, et al. A randomized study to evaluate the immunogenicity and safety of a heptavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis, haemophilus influenzae b, and meningococcal serogroup C combination vaccine administered to infants at 2, 4 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(12): 1246-54.

<sup>3</sup> Avdicova, Crasta et al. Lasting immune memory against hepatitis B following challenge 10–11 years after primary vaccination with either three doses of hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib or monovalent hepatitis B vaccine at 3, 5 and 11–12 months of age. *Vaccine*, 2015; 33(23): 2727-33.

un vaccin pentavalent combinant les valences DTCaPolio et Hib. La vaccination contre l'hépatite B est également recommandée chez tous les nourrissons selon un schéma à 3 doses, en respectant un intervalle d'au moins 5 mois entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> dose. L'utilisation d'un vaccin hexavalent combinant les valences DTCaPolio, Hib et hépatite B permet d'immuniser contre ces maladies en une seule injection aux âges de 2, 4 et 11 mois, selon le schéma vaccinal recommandé (calendrier vaccinal 2018)<sup>1</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 1<sup>er</sup> avril 2015 la place d'INFANRIX HEXA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. INFANRIX HEXA peut être utilisé pour la primovaccination et la vaccination de rappel du nourrisson selon les schémas figurant au calendrier vaccinal actuel.

## 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 1<sup>er</sup> avril 2015 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ La diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, les infections à *Haemophilus influenzae* type b et l'hépatite B sont des infections graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport immunogénicité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives vaccinales (vaccins hexavalents HEXYON et VAXELIS ou co-administration de vaccins contenant une ou plusieurs des valences associées dans les vaccins hexavalent).

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INFANRIX HEXA reste important dans l'indication de l'AMM et pour les populations recommandées.**

### 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 et pour les populations recommandées.**

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

#### ▶ **Conditionnements**

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

#### ▶ **Autres demandes**

La Commission souligne la nécessité du maintien sur le marché des vaccins pentavalents et tétravalents actuellement disponibles.

Elle insiste pour que toute disposition soit prise afin de limiter les ruptures de stock des vaccins.

**Annexe 1 : Modifications du RCP - tableau comparatif : INFANRIX HEXA poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie**

INFANRIX HEXA poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie – AMM du 23/10/2014	INFANRIX HEXA poudre et suspension pour suspension injectable <u>en seringue préremplie</u> – AMM en vigueur																		
<b>4.2 Posologie et mode d'administration</b>																			
<p>Le schéma de vaccination d'Infanrix hexa doit être fondé sur les recommandations officielles.</p> <p><u>Primovaccination:</u> Le schéma de primovaccination comporte 3 doses de 0,5 ml (tels que 2, 3, 4 mois ; 3, 4, 5 mois ; 2, 4, 6 mois) ou 2 doses (tels que 3, 5 mois). Un intervalle d'au moins 1 mois doit être respecté entre chaque dose. [...]</p> <p><u>Rappel :</u> Après une vaccination par 2 doses (à 3 et 5 mois) d'Infanrix hexa, une dose de rappel doit être administrée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination, de préférence entre l'âge de 11 et 13 mois.</p> <p>Après une vaccination par 3 doses (tels que 2, 3, 4 mois ; 3, 4, 5 mois ; 2, 4, 6 mois) d'Infanrix hexa, une dose de rappel doit être administrée au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination et de préférence avant l'âge de 18 mois. Les doses de rappel doivent être administrées en se basant sur les recommandations locales officielles mais au minimum une dose de vaccin contenant le composant Hib conjugué doit être administrée. Infanrix hexa peut être utilisé en tant que rappel si sa composition est conforme aux recommandations locales officielles.</p> <p><i>Population pédiatrique</i> La tolérance et l'efficacité d'Infanrix hexa chez les enfants de plus de 36 mois n'ont pas été établies.</p> <p>Aucune donnée n'est disponible. <i>Mode d'administration</i> Infanrix hexa doit être injecté par voie intramusculaire profonde, de préférence en des sites distincts à chaque injection</p>	<p><u>Le schéma de vaccination d'Infanrix hexa doit être fondé sur les recommandations officielles.</u> <u>Primovaccination</u></p> <p>Le schéma de primovaccination comporte <b>2 ou 3 doses</b> (de 0,5 ml) <del>(tels que 2, 3, 4 mois ; 3, 4, 5 mois ; 2, 4, 6 mois) ou 2 doses (tels que 3, 5 mois).</del> Un intervalle d'au moins 1 mois doit être respecté entre chaque dose. qui doivent être administrées selon les recommandations nationales officielles (voir tableau ci-dessous et rubrique 5.1 pour les schémas évalués dans les études cliniques). Les doses de rappel doivent être administrées selon les recommandations nationales officielles mais, au minimum, une dose de vaccin contenant le composant Hib conjugué doit être administrée. Infanrix hexa peut être utilisé en rappel si sa composition en antigène est conforme aux recommandations nationales officielles</p> <table border="1" data-bbox="1032 727 2047 1315"> <thead> <tr> <th>Primovaccination</th> <th>Vaccination de rappel</th> <th>Considérations générales</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Nourrissons nés à terme</b></td> </tr> <tr> <td>En 3 doses</td> <td>Une dose de rappel doit être donnée.</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Un intervalle d'au moins 1 mois doit être respecté entre chaque dose de primovaccination.</li> <li>La dose de rappel doit être donnée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination, et de préférence avant l'âge de 18 mois.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>En 2 doses</td> <td>Une dose de rappel doit être donnée.</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Un intervalle d'au moins 2 mois doit être respecté entre chaque dose de primovaccination.</li> <li>La dose de rappel doit être donnée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination, et de préférence entre l'âge de 11 et 13 mois.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Nourrissons prématurés nés après une période de grossesse d'au moins 24 semaines</b></td> </tr> <tr> <td>En 3 doses</td> <td>Une dose de rappel doit être donnée.</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Un intervalle d'au moins 1 mois doit être respecté entre chaque dose de primovaccination.</li> <li>La dose de rappel doit être donnée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination, et de préférence avant l'âge de 18 mois.</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>[...]</p>	Primovaccination	Vaccination de rappel	Considérations générales	<b>Nourrissons nés à terme</b>			En 3 doses	Une dose de rappel doit être donnée.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un intervalle d'au moins 1 mois doit être respecté entre chaque dose de primovaccination.</li> <li>La dose de rappel doit être donnée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination, et de préférence avant l'âge de 18 mois.</li> </ul>	En 2 doses	Une dose de rappel doit être donnée.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un intervalle d'au moins 2 mois doit être respecté entre chaque dose de primovaccination.</li> <li>La dose de rappel doit être donnée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination, et de préférence entre l'âge de 11 et 13 mois.</li> </ul>	<b>Nourrissons prématurés nés après une période de grossesse d'au moins 24 semaines</b>			En 3 doses	Une dose de rappel doit être donnée.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un intervalle d'au moins 1 mois doit être respecté entre chaque dose de primovaccination.</li> <li>La dose de rappel doit être donnée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination, et de préférence avant l'âge de 18 mois.</li> </ul>
Primovaccination	Vaccination de rappel	Considérations générales																	
<b>Nourrissons nés à terme</b>																			
En 3 doses	Une dose de rappel doit être donnée.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un intervalle d'au moins 1 mois doit être respecté entre chaque dose de primovaccination.</li> <li>La dose de rappel doit être donnée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination, et de préférence avant l'âge de 18 mois.</li> </ul>																	
En 2 doses	Une dose de rappel doit être donnée.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un intervalle d'au moins 2 mois doit être respecté entre chaque dose de primovaccination.</li> <li>La dose de rappel doit être donnée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination, et de préférence entre l'âge de 11 et 13 mois.</li> </ul>																	
<b>Nourrissons prématurés nés après une période de grossesse d'au moins 24 semaines</b>																			
En 3 doses	Une dose de rappel doit être donnée.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un intervalle d'au moins 1 mois doit être respecté entre chaque dose de primovaccination.</li> <li>La dose de rappel doit être donnée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination, et de préférence avant l'âge de 18 mois.</li> </ul>																	

	<p>Les recommandations nationales en vigueur pour la prophylaxie contre l'hépatite B doivent être maintenues.</p> <p><u>Rappel:</u>  Après une vaccination par 2 doses (à 3 et 5 mois) d'Infanrix hexa, une dose de rappel doit être administrée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination, de préférence entre l'âge de 11 et 13 mois.  Après une vaccination par 3 doses (tels que 2, 3, 4 mois ; 3, 4, 5 mois ; 2, 4, 6 mois) d'Infanrix hexa, une dose de rappel doit être administrée au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination et de préférence avant l'âge de 18 mois.  Les doses de rappel doivent être administrées en se basant sur les recommandations locales officielles mais au minimum une dose de vaccin contenant le composant Hib conjugué doit être administrée. <del>Infanrix hexa peut être utilisé en tant que rappel si sa composition est conforme aux recommandations locales officielles.</del>  Population pédiatrique  La tolérance et l'efficacité d'Infanrix hexa chez les enfants de plus de 36 mois n'ont pas été établies.  Aucune donnée n'est disponible.  [...]</p>
<b>4.3 Contre-indications</b>	
<p>[...]INFANRIX HEXA est contre-indiqué chez les nourrissons ayant présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 jours suivant une vaccination antérieure par un vaccin contenant la valence coquelucheuse. Dans ce cas, la vaccination anticoquelucheuse doit être suspendue et la vaccination doit être poursuivie avec des vaccins diphtérique-tétanique, de l'hépatite B, poliomyélitique et Hib. [...]</p>	<p>[...] INFANRIX HEXA est contre-indiqué chez les nourrissons et <b>les enfants en bas âge</b> ayant présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 jours suivant une vaccination antérieure par un vaccin contenant la valence coquelucheuse. Dans ce cas, la vaccination anticoquelucheuse doit être suspendue et la vaccination doit être poursuivie avec des vaccins diphtérique, tétanique, de l'hépatite B, poliomyélitique et Hib.[...]</p>
<b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>	
<p>[...]</p> <p>[...]  INFANRIX HEXA ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique.</p>	<p>[...] Comme pour tous les vaccins, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir rubrique 5.1).</p> <p><b>INFANRIX HEXA ne protège pas contre des agents pathogènes autres que <i>Corynebacterium diptheriae</i>, <i>Clostridium tetani</i>, <i>Bordetella pertussis</i>, le virus de l'hépatite B, le poliovirus ou l'<i>Haemophilus influenzae</i> type b. Cependant, ce vaccin pourrait protéger aussi contre l'infection liée au virus de l'hépatite D (causé par l'agent delta) puisque celle-ci ne survient pas en l'absence d'une infection par l'hépatite B.</b></p> <p>[...]  <del>INFANRIX HEXA ne doit en aucun cas être administré</del> <b>Ne pas administrer le vaccin</b> par voie</p>

INFANRIX HEXA ne protège pas contre des agents pathogènes autres que *Corynebacterium diphteriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, le virus de l'hépatite B, le poliovirus ou l'*Haemophilus influenzae* type b. Cependant, il est probable que ce vaccin protège aussi contre l'infection liée au virus de l'hépatite D (causé par l'agent delta) puisque celle-ci ne survient pas en l'absence d'une infection par l'hépatite B. Comme pour tous les vaccins, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir rubrique 5.1.). [...]

L'infection par le VIH n'est pas considérée comme une contre-indication. La réponse immunitaire attendue risque de ne pas être obtenue après vaccination chez les patients immunodéprimés.

Du fait de l'élimination urinaire de l'antigène polysaccharidique capsulaire Hib, un résultat positif peut être observé lors d'un test urinaire 1 à 2 semaines après la vaccination. D'autres tests doivent être effectués pour confirmer une infection Hib pendant cette période.

Lors de l'administration concomitante d'INFANRIX HEXA et Prevenar (vaccin pneumococcique osidique conjugué, adsorbé), le médecin doit tenir compte du fait que les données cliniques ont montré un taux de réactions fébriles supérieur à celui observé lors de l'administration d'INFANRIX HEXA seul. Ces réactions étaient le plus souvent modérées (fièvre inférieure ou égale à 39°C) et transitoires (cf. rubrique 4.8). [...]

Un traitement antipyrétique devrait être instauré selon les recommandations locales.

Des données limitées chez 169 prématurés indiquent qu'INFANRIX HEXA peut leur être administré. Cependant, une réponse immunitaire plus faible peut être observée, et le niveau de protection clinique demeure inconnu.

intravasculaire ou intradermique.

~~INFANRIX HEXA ne protège pas contre des agents pathogènes autres que *Corynebacterium diphteriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, le virus de l'hépatite B, le poliovirus ou l'*Haemophilus influenzae* type b. Cependant, il est probable que ce vaccin protège aussi contre l'infection liée au virus de l'hépatite D (causé par l'agent delta) puisque celle-ci ne survient pas en l'absence d'une infection par l'hépatite B. Comme pour tous les vaccins, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir rubrique 5.1.).~~

[...]

~~L'infection par le VIH n'est pas considérée comme une contre indication. La réponse immunitaire attendue risque de ne pas être obtenue après vaccination chez les patients immunodéprimés. Du fait de l'élimination urinaire de l'antigène polysaccharidique capsulaire Hib, un résultat positif peut être observé lors d'un test urinaire 1 à 2 semaines après la vaccination. D'autres tests doivent être effectués pour confirmer une infection Hib pendant cette période~~

Lors de l'administration concomitante d'INFANRIX HEXA et Prevenar et d'un (vaccin pneumococcique osidique conjugué, adsorbé (PCV7, PCV10, PCV13) ou d'un vaccin rougeole-oreillons-rubéole-varicelle (RORV), le médecin doit tenir compte du fait que les données cliniques ont montré un taux de réactions fébriles supérieur à celui le taux de réactions fébriles est supérieur à celui observé lors de l'administration d'INFANRIX HEXA seul. Ces réactions étaient le plus souvent modérées (fièvre inférieure ou égale à 39°C) et transitoires (cf. rubriques 4.5 et 4.8).

[...]

L'administration prophylactique d'antipyrétiques avant ou immédiatement après l'administration du vaccin peut réduire l'incidence et l'intensité de réactions fébriles post-vaccinales. Les données cliniques générées avec le paracétamol et l'ibuprofène suggèrent que l'utilisation prophylactique du paracétamol pourrait réduire l'incidence des réactions fébriles, alors que l'utilisation prophylactique d'ibuprofène a montré un effet limité dans la réduction de l'incidence des réactions fébriles. L'utilisation en prophylaxie de traitements antipyrétiques est recommandée pour les enfants ayant des troubles convulsifs ou des antécédents de convulsions fébriles.

Un traitement antipyrétique devrait être instauré selon les recommandations locales nationales. Des données limitées chez 169 prématurés indiquent qu'INFANRIX HEXA peut leur être administré. Cependant, une réponse immunitaire plus faible peut être observée, et le niveau de protection clinique demeure inconnu.

[...]

**Interférence avec les analyses biologiques**

Du fait de l'élimination urinaire de l'antigène polysaccharidique capsulaire Hib, un résultat positif peut être observé lors d'un test urinaire 1 à 2 semaines après la vaccination. D'autres tests doivent être effectués pour confirmer une infection Hib pendant cette période.

#### 4.5 interactions avec d'autres médicaments et autre formes d'interaction

Les données sur l'efficacité et la tolérance d'Infanrix hexa administré simultanément au vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole sont insuffisantes pour établir des recommandations.

Infanrix hexa peut être administré de façon concomitante à un vaccin pneumococcique conjugué (PCV7, PCV10 et PCV13), un vaccin méningococcique conjugué du sérotype C (conjugué à la protéine CRM197 et à l'anatoxine tétanique), un vaccin méningococcique conjugué des sérotypes A, C, W-135 et Y (conjugué à l'anatoxine tétanique), un vaccin oral contre les infections à rotavirus et le vaccin rougeole-oreillons-rubéole-varicelle (RORV).

Les données sur l'administration concomitante d'Infanrix hexa et Prevenar (vaccin pneumococcique osidique conjugué, adsorbé) n'ont montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps pour chacun des antigènes lors d'un schéma de primovaccination à 3 doses.

[...]

~~Les données sur l'efficacité et la tolérance d'Infanrix hexa administré simultanément au vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole sont insuffisantes pour établir des recommandations.~~

Infanrix hexa peut être administré de façon concomitante à un vaccin pneumococcique conjugué (PCV7, PCV10 et PCV13), un vaccin méningococcique conjugué du sérotype C (conjugué à la protéine CRM197 et à l'anatoxine tétanique), un vaccin méningococcique conjugué des sérotypes A, C, W-135 et Y (conjugué à l'anatoxine tétanique), un vaccin oral contre les infections à rotavirus et le vaccin rougeole-oreillons-rubéole-varicelle (RORV).

Les données ~~sur l'administration concomitante d'Infanrix hexa et Prevenar (vaccin pneumococcique osidique conjugué, adsorbé)~~ n'ont montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps pour chacun des antigènes ~~lors d'un schéma de primovaccination à 3 doses.~~

bien qu'une réponse variable en anticorps au poliovirus inactivé de type 2 ait été observée lors de l'administration concomitante avec Synflorix (séroprotection variant de 78 % à 100 %) et que les taux de réponse immunitaire à l'antigène PRP (Hib) d'Infanrix hexa après 2 doses administrées à l'âge de 2 et 4 mois étaient plus élevés lors de l'administration concomitante avec un vaccin pneumococcique conjugué à l'anatoxine tétanique ou avec un vaccin méningococcique (voir rubrique 5.1). La pertinence clinique de ces observations restent à établir.

Lors de l'administration concomitante d'Infanrix hexa avec un vaccin pneumococcique conjugué, les données cliniques montrent un taux de réactions fébriles supérieur à celui observé lors de l'administration d'Infanrix hexa seul. Lors de l'administration concomitante d'Infanrix hexa et d'un vaccin rougeole-oreillons-rubéole-varicelle (RORV), les données d'une étude clinique montrent un taux de réactions fébriles supérieur à celui observé lors de l'administration d'Infanrix hexa seul et similaire à celui observé lors de l'administration du vaccin RORV seul (voir rubriques 4.4 et 4.8). Les réponses immunitaires n'étaient pas modifiées. [...]

#### 4.8 Effets indésirables

##### • Essais cliniques :

Le profil de tolérance présenté ci-dessous est basé sur des données provenant de plus de 16 000 sujets.

[...]Essais cliniques relatifs à la co-administration

Au cours des études cliniques où des sujets vaccinés ont reçu INFANRIX HEXA et Prevenar de façon concomitante, comme doses de rappel (4<sup>ème</sup> dose), une fièvre  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  a été rapportée chez 43,4 % des enfants ayant reçu Prevenar et INFANRIX HEXA simultanément comparée à 30,5 % chez ceux ayant reçu le vaccin hexavalent seul.

##### • Essais cliniques :

~~Le profil de tolérance présenté ci-dessous est basé sur des données provenant de plus de 16 000 sujets.~~

##### **Résumé du profil de tolérance**

[...]Essais cliniques relatifs à la co-administration

~~Au cours des études cliniques où des sujets vaccinés ont reçu INFANRIX HEXA et Prevenar de façon concomitante, comme doses de rappel (4<sup>ème</sup> dose), une fièvre  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  a été rapportée chez 43,4 % des enfants ayant reçu Prevenar et INFANRIX HEXA simultanément comparée à 30,5 % chez ceux ayant reçu le vaccin hexavalent seul~~

~~Une fièvre supérieure à  $39,5^{\circ}\text{C}$  a été observée respectivement chez 2,6 % et 1,5 % des enfants recevant~~

Une fièvre supérieure à 39,5°C a été observée respectivement chez 2,6 % et 1,5 % des enfants recevant INFANRIX HEXA avec ou sans Prevenar (voir rubrique 4.4.). L'incidence de la fièvre suite à l'administration concomitante des 2 vaccins en primovaccination était inférieure à celle observée après rappel.

**Résumé tabulé des effets indésirables (essais cliniques) :**

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très fréquent : perte d'appétit

Affections psychiatriques :

Très fréquent : cris inhabituels, irritabilité, agitation

Fréquent : nervosité

Affections du système nerveux

Peu fréquent : somnolence

Très rare : convulsions (avec ou sans fièvre)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent : toux

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : diarrhée, vomissements

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : éruption cutanée

Très rare : dermatite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : fièvre  $\geq 38^\circ\text{C}$ , gonflement localisé au site d'injection ( $\leq 50$  mm), fatigue, douleur, rougeur,

Fréquent : fièvre  $> 39,5^\circ\text{C}$ , réactions au site d'injection, incluant induration, gonflement localisé au site d'injection ( $> 50$  mm)\*

Peu fréquent : gonflement diffus du membre vacciné, se propageant parfois à l'articulation adjacente\*

- Surveillance post-commercialisation

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Lymphadénopathie

Affections du système immunitaire :

Réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes (incluant urticaire), réactions allergiques (incluant prurit)

Affections du système nerveux :

Collapsus ou état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

~~INFANRIX HEXA avec ou sans Prevenar (voir rubrique 4.4.). L'incidence de la fièvre suite à l'administration concomitante des 2 vaccins en primovaccination était inférieure à celle observée après rappel~~

**Résumé tabulé des effets indésirables (essais cliniques) :-[...]**

Les effets indésirables suivants liés au médicament ont été rapportés dans les études cliniques (données provenant de plus de 16 000 sujets) et au cours de la surveillance post-commercialisation.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
<b>Infections et infestations</b>	Peu fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Lymphadénopathie <sup>2</sup> ; thrombocytopénie <sup>2</sup>
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions anaphylactiques <sup>2</sup> , réactions anaphylactoïdes (incluant urticaire) <sup>2</sup> , Réactions allergiques (incluant prurit) <sup>2</sup>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	Très fréquent	Cris inhabituels, irritabilité, agitation
	Fréquent	Nervosité
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Somnolence
	Rare	Collapsus ou état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité) <sup>2</sup>
	Très rare	Convulsions (avec ou sans fièvre)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Toux
	Rare	Bronchite, apnée <sup>2</sup> [voir rubrique 4.4 pour l'apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins)]
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption cutanée, angioedème <sup>2</sup>
	Très rare	Dermatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre $\geq 38^\circ\text{C}$ , gonflement localisé au site d'injection ( $\leq 50$ mm), fatigue, douleur, rougeur
	Fréquent	Fièvre $> 39,5^\circ\text{C}$ , réactions au site d'injection, incluant induration, gonflement localisé au site d'injection ( $> 50$ mm) <sup>1</sup>
	Peu fréquent	Gonflement diffus du membre vacciné, se propageant parfois à l'articulation adjacente <sup>1</sup>
	Rare	Gonflement du membre vacciné dans sa totalité <sup>1,2</sup> ; réactions de gonflement étendu <sup>2</sup> , nodule au site d'injection <sup>2</sup> , vésicules au site d'injection <sup>2</sup>

<p>Données concernant le vaccin contre l'hépatite B :</p> <p>Dans des cas extrêmement rares, les effets suivants ont été rapportés : paralysie, neuropathie, syndrome de Guillain-Barré, encéphalopathie, encéphalite et méningite. Le lien de causalité avec le vaccin n'a pas été établi.</p> <p>Une thrombocytopénie a été rapportée avec les vaccins contre l'hépatite B</p>	<p><u>Surveillance post-commercialisation</u></p> <p><sup>1</sup> Les enfants primovaccinés avec un vaccin coquelucheux acellulaire développent plus fréquemment une réaction locale de gonflement après administration d'une dose de rappel comparés à ceux primovaccinés avec un vaccin coquelucheux à germes entiers. Cette réaction disparaît en moyenne en 4 jours.</p> <p><sup>2</sup> Effets indésirables issus de notifications spontanées.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Expérience relative à la co-administration :</u> L'analyse des taux de déclarations depuis la commercialisation suggère un risque potentiel accru de convulsions (avec ou sans fièvre) et d'EHH en cas d'administration concomitante d'INFANRIX HEXA et de Prevenar 13 par rapport à l'administration d'INFANRIX HEXA seul. Au cours des études cliniques où des sujets vaccinés ont reçu INFANRIX HEXA et Prevenar (PCV7) de façon concomitante, comme doses de rappel (4<sup>ème</sup> dose), une fièvre ≥ 38,0°C a été rapportée chez 43,4 % des nourrissons ayant reçu Prevenar et INFANRIX HEXA simultanément comparée à 30,5 % des nourrissons ayant reçu le vaccin hexavalent seul. Une fièvre ≥ 39,5°C a été observée respectivement chez 2,6 % et 1,5 % des nourrissons recevant INFANRIX HEXA avec ou sans Prevenar (voir rubriques 4.4 et 4.5). L'incidence et la sévérité de la fièvre suite à l'administration concomitante de ces 2 vaccins en primovaccination était inférieure à celle observée après rappel. Les données cliniques montrent que l'incidence de la fièvre est comparable lors de l'administration concomitante d'INFANRIX HEXA avec un autre vaccin pneumococcique polysidique conjugué. Lors d'une étude clinique au cours de laquelle des sujets vaccinés ont reçu de façon concomitante une dose de rappel d'INFANRIX HEXA avec un vaccin rougeole-oreillons-rubéole-varicelle (RORV), une fièvre ≥ 38,0°C a été rapportée chez 76,6% des enfants ayant reçu simultanément le vaccin RORV et INFANRIX HEXA, comparativement à 48% des enfants recevant INFANRIX HEXA seul et 74,7% des enfants recevant le vaccin RORV seul. Une fièvre supérieure à 39,5°C a été rapportée chez 18% des enfants recevant INFANRIX HEXA avec le vaccin RORV, comparativement à 3,3% des enfants recevant INFANRIX HEXA seul et 19,3% des enfants recevant le vaccin RORV seul (voir rubriques 4.4 et 4.5).</li> <li>• <u>Tolérance chez les nourrissons prématurés</u> INFANRIX HEXA a été administré chez plus de 1000 nourrissons prématurés (nés après une période de grossesse de 24 à 36 semaines) au cours d'études de primovaccination et chez plus de 200 nourrissons prématurés en rappel dans la deuxième année de vie. Dans les études cliniques comparatives, des fréquences similaires de symptômes ont été observées entre les nourrissons prématurés et les nourrissons nés à terme (voir rubrique 4.4 pour une information sur l'apnée).</li> <li>• <u>Données concernant le vaccin contre l'hépatite B :</u> Dans des cas extrêmement rares, les effets suivants ont été rapportés : réactions allergiques à type de maladie sérique, paralysie, neuropathie, névrite, hypotension, vascularite, lichen plan, érythème polymorphe, arthrite, faiblesse musculaire, syndrome de Guillain-Barré, encéphalopathie, encéphalite et méningite. Le lien de causalité avec le vaccin n'a pas été établi.</li> </ul> <p><u>Une thrombocytopénie a été rapportée avec les vaccins contre l'hépatite</u></p>
--	--

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Les résultats obtenus dans les études cliniques pour chacune des valences sont résumés dans les tableaux ci-après :

**Pourcentage de sujets avec des titres en anticorps  $\geq$  au seuil défini un mois après primovaccination avec Infanrix hexa**

Anticorps (Seuil)	Deux doses		Trois doses		
	3-5 mois N = 530	2-3-4 mois N = 196	2-4-6 mois N = 1693	3-4-5 mois N = 1055	6-10-14 semaines N = 265
	%	%	%	%	%
Anti-diphtérique (0.1 UI/ml)†	98.0	100.0	99.8	99.7	99.2
Anti-tétanique (0.1 UI/ml)†	100.0	100.0	100.0	100.0	99.6
Anti-toxine pertussique (5 U.EL/ml)	99.5	100.0	100.0	99.8	99.6
Anti- hemaglutinine filamenteuse (5 U.EL/ml)	99.7	100.0	100.0	100.0	100.0
Anti-pertactine (5 U.EL/ml)	99.0	100.0	100.0	99.7	98.9
Anti-HBs (10 m U.EL/ml) †	96.8	99.5	98.9	98.0	98.5*
Anti-Polio tpe 1 (1/8 dilution) †	99.4	100.0	99.9	99.7	99.6
Anti-Polio tpe 2 (1/8 dilution) †	96.3	97.8	99.3	98.9	95.7
Anti-Polio tpe 3 (1/8 dilution) †	98.8	100.0	99.7	99.7	99.6
Anti-PRP (0.15 $\mu$ g/ml) †	91.7	96.4	96.6	96.8	97.4

[...]

L'immunogénicité d'Infanrix hexa a été évaluée dans des études cliniques à partir de l'âge de 6 semaines. Le vaccin a été évalué selon des schémas de primovaccination en 2 et 3 doses, intégrant le schéma recommandé dans le cadre du "programme élargi de vaccination", et en dose de rappel.

Les résultats obtenus dans les de ces études cliniques pour chacune des valences sont résumés dans les tableaux ci-après.

Après un schéma de primovaccination en 3 doses, au moins 95,7% des nourrissons ont développé des taux d'anticorps séroprotecteurs ou séropositifs contre chacun des antigènes vaccinaux. Après la vaccination de rappel (après la 4<sup>ème</sup> dose), au moins 98,4% des enfants ont développé des taux d'anticorps séroprotecteurs ou séropositifs contre chacun des antigènes vaccinaux

**Pourcentage de sujets avec des titres en anticorps  $\geq$  au seuil défini un mois après primovaccination indicateurs d'une séroprotection/séropositivité un mois après une primovaccination en 3 doses et une vaccination de rappel avec Infanrix hexa**

Anticorps (Seuil)	Deux doses		Trois doses		
	3-5 mois N = 530	2-3-4 mois N = 196	2-4-6 mois N = 1693	3-4-5 mois N = 1055	6-10-14 semaines N = 265
	%	%	%	%	%
Anti- diphtérique (0.1 UI/ml)†	98.0	100.0	99.8	99.7	99.2
Anti- tétanique (0.1 UI/ml)†	100.0	100.0	100.0	100.0	99.6
Anti-toxine pertussique (5 U.EL/ml)	99.5	100.0	100.0	99.8	99.6
Anti- hemaglutinin e filamenteuse (5 U.EL/ml)	99.7	100.0	100.0	100.0	100.0
Anti- pertactine (5 U.EL/ml)	99.0	100.0	100.0	99.7	98.9

N = nombre de sujets

\* dans un sous-groupe de nourrissons n'ayant pas reçu le vaccin hépatite B à la naissance, 77,7% des sujets avaient un titre en anticorps anti-HBs  $\geq$  10 mUI/ml

† seuil considéré comme indicateur de protection

Anticorps (seuil)	Vaccination de rappel à l'âge de 11 mois après primovaccination à 3 et 5 mois N=532	Vaccination de rappel durant la seconde année de vie après primovaccination en 3 doses N= 2009
	%	%
Anti-diphtérique (0,1 UI/ml) †	100,0	99,9
Anti-tétanique (0,1 UI/ml) †	100,0	99,9
Anti-PT (5 U EL/ml)	100,0	99,9
Anti-FHA (5 U EL/ml)	100,0	99,9
Anti-PRN (5 U EL/ml)	99,2	99,5
Anti-HBs (10 mUI/ml) †	98,9	98,4
Anti-Polio type 1 (1/8 dilution) †	99,8	99,9
Anti-Polio type 2 (1/8 dilution) †	99,4	99,9
Anti-Polio type 3 (1/8 dilution) †	99,2	99,9
Anti-PRP (0,15 mg/ml) †	99,6	99,7

La réponse immunitaire aux antigènes coquelucheux suite à l'administration d'Infanrix hexa étant équivalente à celle d'Infanrix, il est attendu que l'efficacité protectrice des deux vaccins soit équivalente.

Anti-HBs (10 mUI/ml) †	96.8	99.5.	98.9	98.0	98.5*
Anti-Polio tpe 1 (1/8 dilution) †	99.4	100.0	99.9	99.7	99.6
Anti-Polio tpe 2 (1/8 dilution) †	96.3	97.8	99.3	98.9	95.7
Anti-Polio tpe 3 (1/8 dilution) †	98.8	100.0	99.7	99.7	99.6
Anti-PRP (0.15 µg/ml) †	91.7	96.4	96.6	96.8	97.4

Anticorps (seuil)	Après la 3ème dose				Après la 4ème dose (vaccination de rappel au cours de la seconde année de vie après un schéma de primovaccination en 3 doses)
	2-3-4 mois N= 196 (2 études)	2-4-6 mois N= 1693 (6 études)	3-4-5 mois N= 1055 (6 études)	6-10-14 semaines N= 265 (1 étude)	N=2009 (12 études)
	%	%	%	%	%
Anti-diphtérique (0,1 UI/ml) †	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Anti-tétanique (0,1 UI/ml) †	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Anti-PT (5 U EL/ml)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9
Anti-FHA (5 U EL/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
Anti-PRN (5 U EL/ml)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
Anti-HBs (10 mUI/ml) †	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4

Anti-Polio type 1 (dilution 1/8) †	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Anti-Polio type 2 (dilution 1/8) †	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
Anti-Polio type 3 (dilution 1/8) †	100,0	99,7	99,7	99,6	99,9
Anti-PRP (0.15 µg/ml) †	96,4	96,6	96,8	97,4	99,7**

N = nombre de sujets

\* dans un sous-groupe de nourrissons n'ayant pas reçu le vaccin hépatite B à la naissance, 77,7% des sujets avaient un titre en anticorps anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml

\*\* après rappel, 98,4% des sujets avaient une concentration en anticorps anti-PRP  $\geq 1$  µg/ml, indicateur d'une protection à long terme

† seuil considéré comme indicateur de protection

Après un schéma de primovaccination en 2 doses, au moins 84,3% des nourrissons avaient développé des taux d'anticorps séroprotecteurs ou séropositifs contre chacun des antigènes vaccinaux. Après une vaccination complète avec Infanrix hexa selon un schéma de primovaccination en 2 doses et une dose de rappel, au moins 97,9% des sujets ont développé des taux d'anticorps séroprotecteurs ou séropositifs contre chacun des antigènes vaccinaux.

Selon différentes études, la réponse immunitaire à l'antigène PRP d'Infanrix hexa après l'administration de 2 doses à l'âge de 2 et 4 mois varie en cas d'administration concomitante avec un vaccin conjugué à l'anatoxine tétanique. Infanrix hexa confère une réponse immunitaire anti-PRP (seuil  $\geq 0,15$  µg / ml) chez au moins 84% des nourrissons. Ce chiffre atteint 88% en cas d'administration concomitante avec un vaccin pneumococcique contenant de l'anatoxine tétanique en tant que vecteur et à 98% lors d'une administration concomitante d'Infanrix hexa avec un vaccin méningococcique conjugué à l'anatoxine tétanique (voir rubrique 4.5).

Pourcentage de sujets avec des titres en anticorps ~~anticorps  $\geq$  au seuil défini un mois après la vaccination de rappel~~ indicateurs d'une séroprotection/séropositivité un mois après une primovaccination en 2 doses et une vaccination de rappel avec Infanrix hexa

Anticorps (Seuil)	Vaccination de rappel à l'âge de 11 mois après primovaccination à 3 et 5 mois N = 532	Vaccination de rappel durant la seconde année de vie après primovaccination en 3 doses N = 2009
	%	%
Anti diphtérique (0.1 UI/ml) †	100.0	99.9
Anti-tétanique (0.1 UI/ml) †	100.0	99.9
Anti-PT (5 U.EL/ml)	100.0	99.9
Anti-FHA (5 U.EL/ml)	100.0	99.9
Anti-PRN (5 U.EL/ml)	99.2	99.5
Anti-HBs (10 m U.EL/ml) †	98.9	98.4
Anti-Polio tpe 1 (1/8 dilution) ‡	99.8	99.9
Anti-Polio tpe 2 (1/8 dilution) ‡	99.4	99.9
Anti-Polio tpe 3 (1/8 dilution) ‡	99.2	99.9
Anti-PRP (0.15 µg/ml) †	99.6	99.7

Anticorps (Seuil)	Après la 2 <sup>ème</sup> dose		Après la 3 <sup>ème</sup> dose	
	2-4-12 mois N = 223 (1 étude)	3-5-11 mois N = 530 (4 études)	2-4-12 mois N = 196 (1 étude)	3-5-11 mois N = 532 (3 études)
	%	%	%	%
Anti-diphtérique (0.1 UI/ml) †	99.6	98.0	100.0	100.0
Anti-tétanique (0.1 UI/ml) †	100.0	100.0	100.0	100.0
Anti-PT (5 U.EL/ml)	100.0	99.5	99.5	100.0
Anti-FHA (5 U.EL/ml)	100.0	99.7	100.0	100.0
Anti-PRN (5 U.EL/ml)	99.6	99.0	100.0	99.2
Anti-HBs (10 m U.EL/ml) †	99.5	96.8	99.8	98.9
Anti-Polio tpe 1 (1/8 dilution) †	89.6	99.4	98.4	99.8

Anti-Polio tpe 2 (1/8 dilution) †	85.6	96.3	98.4	99.4
Anti-Polio tpe 3 (1/8 dilution) †	92.8	98.8	97.9	99.2
Anti-PRP (0.15 µg/ml) †	84.3	91.7	100.0*	99.6*

[...] \*après rappel, 94,4% des sujets ayant reçu un schéma 2-4-12 mois et 97,0% des sujets ayant reçu un schéma 3-5-11 mois avaient une concentration en anticorps anti-PRP  $\geq 1$  µg/ml, indicateur d'une protection à long terme.

Des corrélats sérologiques de protection ont été établis pour la diphtérie, le tétanos, la polio, l'Hépatite B et le Hib. Pour la coqueluche, il n'y a pas de corrélat sérologique de protection.

[...]

#### Persistance de la réponse immunitaire

La persistance de la réponse immunitaire après un schéma de primovaccination en 3 doses (à l'âge de 2-3-4, 3-4-5 ou 2-4-6 mois) et une dose de rappel (au cours de la deuxième année de vie) avec Infanrix hexa a été évaluée chez des enfants âgés de 4 à 8 ans. Une immunité protectrice contre les 3 types de poliovirus et le PRP a été observée chez au moins 91,0% des enfants et contre la diphtérie et le tétanos chez au moins 64,7% des enfants. Au moins 25,4% (anti-PT), 97,5% (anti-FHA) et 87,0% (anti-PRN) des enfants étaient séropositifs contre les composants coquelucheux

#### Pourcentage de sujets avec des titres en anticorps indicateurs d'une séroprotection / séropositivité après primovaccination et vaccination de rappel avec Infanrix hexa

Anticorps (seuil)	Enfants âgés de 4-5 ans		Enfants âgés de 7-8 ans	
	N	%	N	%
Anti-diphtérique (0,1 UI/ml)	198	68,7*	51	66,7
Anti-tétanique (0,1 UI/ml)	198	74,7	51	64,7
Anti-PT (5 U EL/ml)	197	25,4	161	32,3
Anti-FHA (5 U EL/ml)	197	97,5	161	98,1
Anti-PRN (5 U EL/ml)	198	90,9	162	87,0
Anti-HBs (10 mUI/ml)	250§ 171§	85,3 86,4	207§ 149§	72,1 77,2
Anti-Polio type 1 (dilution 1/8)	185	95,7	145	91,0

<b>Anti-Polio type 2</b> (dilution 1/8)	187	95,7	148	91,2
<b>Anti-Polio type 3</b> (dilution 1/8)	174	97,7	144	97,2
<b>Anti-PRP</b> (0,15 µg/ml)	198	98,0	193	99,5

\* Les échantillons analysés par ELISA avec des concentrations en anticorps anti-diphtérie < 0,1 UI/ml ont été analysés à nouveau avec le test de neutralisation de cellules Vero (seuil de séroprotection ≥ 0,016 UI/ml) : 96,5% des sujets étaient séroprotégés

§ Nombre de sujets provenant de 2 études cliniques

Concernant l'hépatite B, l'immunité protectrice (≥10 mUI/ml) après un schéma de primovaccination en 3 doses et une dose de rappel avec Infanrix hexa a persisté chez ≥ 85% des sujets âgés de 4 à 5 ans et chez ≥ 72% des sujets âgés de 7 à 8 ans. Par ailleurs, après une primovaccination en 2 doses et une dose de rappel, l'immunité protectrice contre l'hépatite B a persisté chez ≥ 48% des sujets âgés de 11 à 12 ans. La mémoire immunologique contre l'hépatite B a été confirmée chez les enfants âgés de 4 à 13 ans. Ces enfants avaient reçu dans l'enfance Infanrix hexa en primovaccination et en rappel, et lorsqu'une dose supplémentaire de vaccin monovalent HBV était administrée, une immunité protectrice était induite chez au moins 96,8% des sujets.

#### *Immunogénicité chez les prématurés*

L'immunogénicité d'Infanrix hexa a été évaluée au cours de trois études incluant environ 300 prématurés (nés après une période de grossesse de 24 à 36 semaines) suite à un schéma de primovaccination en 3 doses à 2, 4 et 6 mois. L'immunogénicité d'une dose de rappel administrée entre 18 et 24 mois a été évaluée chez environ 200 prématurés.

Un mois après une primovaccination, au moins 98,7 % des sujets étaient séroprotégés contre la diphtérie, le tétanos et les poliovirus de type 1 et 2 ; au moins 90,9 % avaient des taux d'anticorps séroprotecteurs dirigés contre les antigènes hépatite B, PRP et poliovirus de type 3 ; et tous les sujets étaient séropositifs pour les anticorps anti-FHA et anti-PRN tandis que 94,9 % étaient séropositifs pour les anticorps anti-PT.

Un mois après la dose de rappel, au moins 98,4 % des sujets présentaient des taux d'anticorps séroprotecteurs ou séropositifs dirigés contre chacun des antigènes vaccinaux, excepté contre PT (au moins 96,8 %) et hépatite B (au moins 88,7 %). L'augmentation des concentrations en anticorps (de 15 à 235 fois) après la dose de rappel indique que les prématurés étaient correctement primovaccinés pour l'ensemble des antigènes d'Infanrix hexa.

Dans une étude de suivi menée chez 74 enfants, environ 2,5 à 3 ans après la dose de rappel, 85,3 % des enfants étaient toujours séroprotégés contre l'hépatite B et au moins 95,7 % étaient séroprotégés contre les trois types de poliovirus et PRP