

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
22 JANVIER 2020**

vaccin inactivé de l'hépatite A adsorbé
HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL, suspension injectable en
seringue préremplie
HAVRIX 1440 U/1 ml ADULTES, suspension injectable en seringue pré-remplie

Maintien du remboursement

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A pour les populations recommandées selon le calendrier vaccinal en vigueur.

Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Indication concernée	Immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A à partir de l'âge de 1 an.
SMR	Important dans les indications de l'AMM et les populations recommandées (cf. calendrier vaccinal en vigueur).
Place dans la stratégie thérapeutique	HAVRIX peut être utilisé selon son AMM chez les personnes pour lesquelles la vaccination contre l'hépatite A est recommandée (cf. calendrier vaccinal en vigueur).

01 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 16/11/2016.

Dans ses derniers avis, en date du 19 mai 2010, la Commission a considéré que le SMR de HAVRIX était important en prévention de l'hépatite A uniquement chez les patients atteints de mucoviscidose et les patients atteints d'hépatopathies chroniques actives.

La surveillance épidémiologique de l'hépatite A, assurée grâce à la déclaration obligatoire, a mis en évidence une diminution de l'incidence annuelle des cas déclarés depuis 2010 en France métropolitaine. Depuis 2015, l'incidence correspond à celle d'un pays de basse endémicité (1,1/100 000). La majorité des notifications concernent les moins de 15 ans, particulièrement dans les populations vivant dans des conditions sanitaires précaires ou amenées à séjourner en zone d'endémie. Plus d'un tiers des cas notifiés sur la période 2006-2015 a été diagnostiqué pendant les mois d'août-octobre dont 38% après un séjour hors métropole dans les deux à six semaines précédant le diagnostic. Cette augmentation des cas a été suivie par un pic en novembre parmi les moins de 15 ans n'ayant pas voyagé, en faveur d'une importante transmission secondaire à partir de ces cas importés. En 2017, comme dans plusieurs pays européens, une épidémie d'hépatite A a également touché les adultes masculins, avec une contribution importante de la transmission chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH)¹.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A.

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fait état de deux études ayant évalué la persistance de la réponse immunitaire jusqu'à 17 ans après une vaccination par HAVRIX avec un intervalle de 12 mois (suivi de l'étude HAV-112) ou de 6 mois (suivi de l'étude HAV-123) entre les deux doses². Ces données montrent une persistance des anticorps anti-VHA à un niveau protecteur jusqu'à 17 ans après 2 doses de vaccin.

Ces nouvelles données ont été intégrées au RCP des spécialités concernées.

¹ Couturier E, Mouna L, Letort MJ, Van Cauteren D, Roque-Alfonso AM, et al. Dix premières années de surveillance de l'hépatite A par la déclaration obligatoire, France, 2006-2015. Bull Epidémiol Hebd. 2018;(5):68-77. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-a/documents/article/dix-premieres-annees-de-surveillance-de-l-hepatite-a-par-la-declaration-obligatoire-france-2006-2015>

² Theeten H, Van Herck K, Van Der Meeren O, Crasta P, Van Damme P, Hens N. Long-term antibody persistence after vaccination with a 2-dose Havrix™ (inactivated hepatitis A vaccine): 20 years of observed data, and long-term model-based predictions. Vaccine. 2015 Oct 13;33(42):5723-7.

04.2 Tolérance

- Selon le RCP en vigueur, les effets indésirables suivants ont été rapportés suite à la commercialisation de HAVRIX : anaphylaxie, réactions allergiques incluant des réactions anaphylactoïdes et maladie sérique, convulsions, vascularite, œdème angioneurotique, urticaire, érythème polymorphe, arthralgie.
- Les risques identifiés ou potentiels suivis dans le cadre du PGR sont les réactions d'hypersensibilité après administration antérieure d'un vaccin contre l'hépatite A ou d'un autre constituant du vaccin et le risque de syncope.

04.3 Données d'utilisation

Les données d'utilisation des vaccins contre l'hépatite A ne sont pas informatives compte tenu des fortes tensions d'approvisionnement qui touchent le territoire français depuis 2015 pour l'ensemble de ces vaccins.

05 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie de prévention de l'hépatite A est définie par les recommandations vaccinales françaises³. La vaccination contre l'hépatite A est recommandée pour :

- les jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ;
- les patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire susceptible 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) ;
- les enfants, à partir de l'âge d'un an, nés de familles dont l'un des membres (au moins) est originaire d'un pays de haute endémicité et qui sont susceptibles d'y séjourner ;
- les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) ;
- les sujets contacts d'un cas d'hépatite A confirmé ;
- les personnes exposées professionnellement à un risque de contamination.

La vaccination est également recommandée pour les voyageurs devant séjourner dans un pays où le niveau d'hygiène est faible, quelles que soient les conditions du séjour⁴.

En raison des tensions d'approvisionnement actuelles touchant les vaccins contre l'hépatite A, des recommandations temporaires proposant une adaptation de la stratégie de vaccination ont été émises⁵. Ces recommandations révisent les schémas vaccinaux (en recommandant une vaccination avec une seule dose) dans une perspective de meilleure gestion des stocks de vaccins et précisent les populations à vacciner prioritairement, à savoir :

- les enfants à partir de l'âge de 1 an, qui vont se rendre dans un pays de haute endémicité ;
- les personnes de l'entourage d'un ou plusieurs cas confirmés ;
- les voyageurs si les conditions de leur séjour les exposent à un risque élevé de contamination. Ceux nés avant 1945 ne seront vaccinés qu'après la pratique d'une sérologie prouvant l'absence d'immunisation ;
- les personnes immunodéprimées exposées ;

³ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. Disponible en ligne : <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

⁴ Camus D, Chidiac C. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2019 (à l'attention des professionnels de santé). Bull Epidémiol Hebd. 2019. Disponible en ligne : <https://afpa.org/content/uploads/2019/05/HCSP-Recommandations-sanitaires-voyageurs-2019.pdf>

⁵ Avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 19 mai 2016 relatif aux tensions d'approvisionnement en vaccins contre l'hépatite A. Disponible en ligne : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=560>

- les personnes atteintes de mucoviscidose et/ou de pathologies susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique. La pratique préalable d'une sérologie est recommandée chez les personnes adultes ;
- les HSH, la pratique d'une sérologie préalable est recommandée.

Pour rappel, il est également déconseillé d'utiliser une double dose de vaccin pédiatrique.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

06.1 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 France, elle touche particulièrement les enfants vivant dans des conditions sanitaires précaires ou amenées à séjourner en zone d'endémie et les HSH.
 - ▶ HAVRIX entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive.
 - ▶ Le rapport efficacité (immunogénicité et efficacité protectrice)/effets indésirables de HAVRIX est important dans les populations recommandés.
 - ▶ Il existe des alternatives vaccinales pour la prévention de l'hépatite A (AVAXIM chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an et VAQTA chez l'adulte). En dehors de la vaccination, la prévention repose sur l'amélioration des conditions d'hygiène collective et individuelle.
 - ▶ HAVRIX peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.
- ▶ **Intérêt de santé publique**
En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de la Commission n'est pas modifiée : HAVRIX est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments et notamment des données épidémiologiques disponibles, la Commission considère que le service médical rendu par HAVRIX est important dans les indications de l'AMM chez les adultes et les enfants à partir de un an pour lesquels la vaccination contre l'hépatite A est recommandée par le calendrier vaccinal en vigueur.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM uniquement chez les adultes et les enfants à partir de un an pour lesquels la vaccination contre l'hépatite A est recommandée par le calendrier vaccinal en vigueur. Cet avis ne concerne pas les voyageurs devant séjourner dans un pays où le niveau d'hygiène est faible.

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

06.2 Population cible

La population cible de HAVRIX est représentée par les sous-groupes suivants :

- les jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ;

- les patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire susceptible 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) ;
- les enfants, à partir de l'âge d'un an, nés de familles dont l'un des membres (au moins) est originaire d'un pays de haute endémicité et qui sont susceptibles d'y séjourner ;
- les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes ;
- les sujets contacts d'un cas d'hépatite A confirmé ;
- les personnes exposées professionnellement à un risque de contamination.

Ces sous-groupes correspondent essentiellement à des populations relativement limitées ou potentiellement déjà vaccinées. La majorité de la population cible correspond aux enfants, à partir de l'âge d'un an, nés de familles dont l'un des membres (au moins) est originaire d'un pays de haute endémicité et qui sont susceptibles d'y séjourner.

En France (hors Mayotte), environ 2 000 000 d'enfants de moins de 15 ans auraient au moins un parent étranger ou issu de l'immigration en provenance d'un pays de haute endémicité⁶. Concernant l'évolution annuelle de cette population (nouveaux enfants à vacciner chaque année), les dernières données disponibles permettent de l'estimer à environ 163 000 enfants par an⁷.

Par ailleurs, l'ALD n°6 « maladies chroniques actives du foie et cirrhoses » permet d'apprécier le nombre de porteurs d'hépatopathie chronique. En 2018, il y a eu 27 200 nouveaux bénéficiaires du régime général pris en charge au titre de cette ALD. 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 32 600.

Sur cette base, la population cible de « rattrapage » serait de plus de 2 millions de personnes. Par la suite, la population cible incidente serait d'environ 200 000 personnes chaque année.

07 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à l'ensemble des vaccins indiqués dans l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A. Les spécialités correspondantes et actuellement commercialisées en France sont listées dans le tableau ci-dessous :

Enfants de 1 à 15 ans inclus	Adolescents à partir de 16 ans	Adultes à partir de 18 ans
AVAXIM 80 U PEDIATRIQUE , suspension injectable en seringue préremplie	AVAXIM 160 U , suspension injectable en seringue préremplie	AVAXIM 160 U , suspension injectable en seringue préremplie
HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL , suspension injectable en seringue préremplie	HAVRIX 1440 U/1 mL ADULTES , suspension injectable en seringue préremplie	HAVRIX 1440 U/1 mL ADULTES , suspension injectable en seringue préremplie
		VAQTA 50 U/1 mL , suspension injectable en seringue préremplie

⁶ Données INSEE, 2018. Disponibles en ligne : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4187125>

⁷ Données INSEE, 2018. Disponibles en ligne : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381382#tableau-tableau2>

08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 22 janvier 2020
Présentations concernées	<u>HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS 720 U/0,5 mL, suspension injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL (CIP : 34009 347 604 5 7) <u>HAVRIX 1440 U/1 ml ADULTES, suspension injectable en seringue pré-remplie</u> 1 seringue préremplie en verre de 1 mL (CIP : 34009 337 751 5 5)
Demandeur	Laboratoire GLAXOSMITHKLINE
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
AMM	HAVRIX ADULTES : 18/08/1994 (procédure nationale) HAVRIX NOURRISSONS ET ENFANTS : 06/08/1998 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	J Antiinfectieux généraux à usage systémique J07 Vaccins J07B Vaccins viraux J07BC Vaccin contre l'hépatite J07BC02 Vaccin contre l'hépatite A entier inactivé