



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 septembre 2010

VAQTA 50 U/ml, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin de l'hépatite A, inactivé, adsorbé

B/ 1 seringue préremplie en verre de 1 ml (CPI : 342 927-0)

VAQTA 50 U/ml, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin de l'hépatite A, inactivé, adsorbé

B/ 1 seringue préremplie en verre de 1 ml munie d'un bouchon-piston, d'un protège-embout, avec 2 aiguilles séparées (CIP : 383 099-5)

Laboratoire SANOFI PASTEUR MSD

Une dose (1 ml) contient :
Virus de l'hépatite A (souche CR326F) (inactivé) 50U

Code ATC : J07BC02

Date de l'AMM initiale : 04 février 1997 – Rectificatif le 15 avril 2008

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

Document complémentaire : Calendrier vaccinal 2010¹

Direction de l'Évaluation Médicale, Economique 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. Indications (extrait du RCP)

« VAQTA 50 U/1 ml est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A. VAQTA 50 U/1 ml est recommandé chez les adultes sains à partir de 18 ans qui ont un risque de contracter ou de propager l'infection, ou qui, en cas d'infection, feraient une maladie menaçant le pronostic vital (par exemple: patients séropositifs vis à vis du VIH ou patients atteints d'hépatite C avec atteinte hépatique diagnostiquée).

Les sujets à risque qui doivent être vaccinés sont déterminés selon les recommandations officielles.

Pour obtenir une réponse optimale en anticorps, la première dose doit être administrée au moins 2 semaines, de préférence 4 semaines, avant l'exposition attendue au virus de l'hépatite A.

VAQTA ne protège pas contre les hépatites dues à des agents infectieux autres que le virus de l'hépatite A.»

1.3. Posologie et mode d'administration (cf. RCP)

Posologie : « La vaccination complète comporte une injection suivie d'une injection de rappel, selon le schéma suivant:

Primovaccination: Les adultes (18 ans et plus) doivent recevoir une dose de 1 ml (50 U) de vaccin à la date choisie.

Rappel: Les adultes (18 ans et plus), ayant reçu une première dose, doivent recevoir une dose de 1 ml (50 U) 6 à 18 mois plus tard.

Les anticorps anti-VHA persisteraient au moins 10 ans.

Interchangeabilité de la dose de rappel : Chez les sujets ayant reçu une première injection d'un autre vaccin inactivé contre l'hépatite A, VAQTA peut être administré en dose de rappel, 6 à 12 mois plus tard.

Adultes séropositifs vis à vis du VIH : Les adultes séropositifs vis à vis du VIH devraient recevoir une seule dose de 1,0 ml (50U) à la date choisie, suivie d'une dose de rappel de 1,0 ml (50U) 6 mois plus tard. »

Mode d'administration : « VAQTA doit être injecté par voie INTRAMUSCULAIRE dans la région deltoïdienne. Le vaccin ne doit pas être administré par voie intradermique, cette voie d'administration ne permettant pas d'obtenir une réponse optimale.

Chez les sujets à risque d'hémorragie lors d'une injection intramusculaire (par exemple, les hémophiles), ce vaccin peut être administré par voie sous-cutanée.

VAQTA ne doit pas être administré par voie intravasculaire. »

1.4. Interactions avec d'autres vaccins (extrait du RCP)

« VAQTA peut être administré simultanément avec un vaccin contre la fièvre jaune et un vaccin typhoïdique polysidique, en des sites d'injection séparés.

Aucune donnée chez les sujets âgés de 18 ans et plus ne sont disponibles. Cependant, des études chez les enfants âgés de 12 à 23 mois ont montré que VAQTA pouvait être administré de façon concomitante avec ROR VAX (vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux, atténué) et avec les vaccins poliomyélitiques inactivés. Les données d'immunogénicité sont insuffisantes pour permettre l'administration concomitante de VAQTA avec le vaccin VARIVAX (vaccin varicelleux vivant [Oka/Merck]) ou avec le vaccin DTaP (vaccin diphtérique, tétanique coquelucheux acellulaire).

Les études d'association, autres que celles effectuées avec un vaccin contre la fièvre jaune et un vaccin typhoïdique polysidique, ne sont pas encore disponibles. Cependant on ne doit pas s'attendre à des interactions avec d'autres vaccins s'ils sont administrés en des sites d'injections différents.

Quand l'administration concomitante avec d'autres vaccins est nécessaire, VAQTA ne doit pas être mélangé à ces vaccins dans la même seringue et les sites d'injections doivent être différents. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J	Anti-infectieux 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.

AVAXIM 160 U ADULTES : agréé à l'usage des collectivités, non remboursable aux assurés sociaux.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique (vaccins bivalents)

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 à l'usage des collectivités, non remboursable aux assurés sociaux.

3 DONNEES DISPONIBLES

Le dossier fourni par le laboratoire comprend notamment les résultats de trois études concernant :

- l'interchangeabilité de la dose de rappel (étude 045),
- l'administration aux adultes séropositifs vis à vis du VIH (étude 047),
- la tolérance et l'immunogénicité de VAQTA suite à l'administration d'une dose de rappel 6, 12 ou 18 mois après la primovaccination (étude 046).

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. Données d'immunogénicité en population générale (extrait du RCP)

« Les essais cliniques ont montré des taux de séroconversion de 95% chez les adultes, 4 semaines après la dose de primovaccination. Chez les sujets de plus de 60 ans, le taux de séroconversion était de 88% (n=64) 4 semaines après la dose de primovaccination.

Chez les adultes, il a été montré que la séroconversion persiste jusqu'à 18 mois après une seule dose de 50 U. La persistance d'une mémoire immunitaire a été démontrée grâce à l'obtention d'une réponse anamnestic en anticorps substantielle suite à l'administration d'une dose de rappel de 50 U, 6 à 18 mois après la primovaccination chez l'adulte. Les données sur les sujets de plus de 60 ans sont limitées.

Les anticorps anti-VHA persisteraient plusieurs années (au moins 10 ans).

Les études effectuées sur des adultes sains (de 18 à 41 ans) ayant reçu une dose initiale de VAQTA de 50 U à J0 et une seconde dose de 50 U 6 mois plus tard, ont montré, à ce jour, que la réponse en anticorps persistait jusqu'à 6 ans. Après une baisse initiale les 2 premières années, la Moyenne Géométrique des Titres reste stable lors de la période suivante allant de 2 à 6 ans. »

3.2. Principales études versées au dossier par le laboratoire

Etude 045, interchangeabilité de la dose de rappel :

Objectif principal : comparer la réponse immunitaire obtenue après administration d'une dose de rappel par VAQTA 50 U/1 ml à celle d'une dose de rappel par HAVRIX 1440 U/1 ml chez des adultes sains.

Méthodologie : étude multicentrique, randomisée, réalisée en double aveugle ayant inclus 537 adultes âgés de 18 à 83 ans. La dose de rappel par VAQTA 50 U/1 ml a été administrée 6 ou 12 mois après une primovaccination par HAVRIX 1440 U/1 ml.

Résultats (extrait du RCP) : « La réponse immunitaire observée avec VAQTA était équivalente à celle observée avec le vaccin comparateur. L'administration de VAQTA comme dose de rappel a été généralement bien tolérée. »

Etude 047, administration aux adultes séropositifs vis-à-vis du VIH (extrait du RCP) :

« Dans une étude clinique, 180 sujets, 60 adultes VIH-séropositifs (de 20 à 45 ans) et 90 adultes VIH-séronégatifs (de 21 à 53 ans) ont reçu du VAQTA (50 U) et 30 adultes VIH-séropositifs (de 22 à 45 ans) ont reçu un placebo.

- Quatre semaines après la première dose de VAQTA, le taux de séroconversion (TSC) était de 61 % pour les adultes VIH-séropositifs et 90 % pour les adultes VIH-séronégatifs.

- Vingt-huit semaines après la première dose de VAQTA (4 semaines après la deuxième dose), le TSC était satisfaisant dans tous les groupes : 94 % (MGT à 1 060 mUI/ml) pour les adultes VIH-séropositifs et 100 % (MGT à 3 602 mUI/ml) chez les adultes VIH-séronégatifs.

De plus, dans le groupe VIH-séropositif recevant du VAQTA, le TSC était de 100 % (MGT à 1 959 mUI/ml) chez les sujets dont les CD4 sont ≥ 300 cellules/mm³; et de 87 % (MGT à 517 mUI/ml) chez les sujets avec un taux de CD4 < 300 cellules/mm³. Il n'y a pas eu de séroconversion après 2 doses de vaccin chez trois adultes VIH-séropositifs ayant un taux de CD4 < 100 cellules/mm³. La cinétique de la réponse immunitaire a été plus lente dans le groupe VIH-séropositif comparé au groupe VIH-séronégatif.

Chez les adultes VIH-séropositifs, l'administration de VAQTA n'a pas semblé affecter le taux de CD4 et la charge en ARN du virus de l'immunodéficience humaine. »

Etude 046, administration d'une dose de rappel 6, 12 ou 18 mois après la primovaccination chez des adultes sains :

Objectif principal : évaluer la tolérance et l'immunogénicité de VAQTA 50 U/1 ml selon 3 schémas d'administration (dose de rappel administrée à 6, 12 ou 18 mois après la primovaccination).

Méthodologie : étude multicentrique, randomisée, ouverte, ayant inclus 360 adultes âgés de 18 ans ou plus.

Résultats : la réponse immunitaire (en termes de taux de séropositivité et moyenne géométrique des titres) observée 1 mois après la dose de rappel était similaire lorsque celle-ci était administrée 6, 12 ou 18 mois après la primovaccination.

3.3. Tolérance (extraits du RCP)

3.3.1. Effets indésirables

« Dans des essais cliniques incluant 1 529 adultes sains ayant reçus une dose ou plus de vaccin Hépatite A, les sujets ont été suivis pour une élévation de température et les réactions locales pendant une période postvaccinale de 5 jours; les réactions systémiques incluant la fièvre, ont été suivies pendant une période postvaccinale de 14 jours. Les réactions au site d'injection, généralement légères et transitoires, ont été les plus fréquemment rapportées. »

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants :

Très fréquents (≥ 1/10)

- sensibilité au site d'injection, douleur, chaleur, gonflement, érythème.

Fréquents (≥ 1/100, < 1/10)

- céphalées,

- douleur du membre ayant reçu l'injection,

- asthénie/fatigue, fièvre (température orale ≥ 38,3°C), ecchymose au site d'injection, douleur/endolorissement.

3.3.2. Etude de tolérance après commercialisation

« Dans une étude de tolérance après commercialisation, conduite aux Etats-Unis dans une grande organisation de santé, un total de 29 587 individus âgés de 18 ans et plus a reçu 1 ou 2 doses de VAQTA. La tolérance a été suivie par la revue des informations médicales recueillies au niveau des urgences, des visites médicales, des hospitalisations et des décès. Il n'y a pas eu d'événement indésirable grave, lié au vaccin, identifié parmi les 29 587 sujets dans cette étude. Il n'y a eu aucun événement indésirable non grave, lié au vaccin, ayant entraîné une consultation médicale, à l'exception des diarrhées et gastro-entérites chez l'adulte à un taux de 0,5 %. Il n'y a pas eu d'événement indésirable identifié, lié au vaccin, qui n'avait déjà été rapporté au cours des études cliniques précédentes avec VAQTA. »

3.4. Conclusion

L'immunogénicité de VAQTA 50 U/1 ml a été démontrée chez l'adulte, avec un taux de séroconversion de 95%, 4 semaines après la dose de primovaccination.

Le schéma vaccinal comprend une dose suivie d'un rappel à administrer 6 à 18 mois après la première vaccination.

L'efficacité protectrice de VAQTA 50 U/1 ml n'a pas été étudiée.

Les anticorps anti-VHA persisteraient au moins 10 ans.

Aucune étude clinique n'a été réalisée dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.

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'adulte².

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 hospitalisation³. 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 2007⁴. Le fardeau représenté par l'hépatite A est donc faible.

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 VAQTA n'a été établie que sur la base d'études d'immunogénicité chez les sujets sains. Seule une étude clinique est disponible chez l'enfant.

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 VAQTA 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 VAQTA 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). 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 VAQTA sur le système de santé ne peut être estimé.

² Reiss G, Keeffe EB. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:715-27

³ Données de l'InVS accessible sur le site : http://www.invs.sante.fr/surveillance/hepatite_a/donnees_2008.htm , consulté le 04/03/2010

⁴ Statistiques des causes médicales de décès, CépiDc, Inserm. CépiDc: <http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/>

La spécialité VAQTA 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 VAQTA dans les populations recommandées par le Haut Conseil de Santé Publique est difficilement quantifiable.

Le service médical rendu par VAQTA 50 U/1 ml 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.

VAQTA 50 U/1 ml 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 2010⁵, 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 VAQTA 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 VAQTA 50 U/1 ml 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

⁵ Calendrier vaccinal 2010.

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 18 ans) du vaccin VAQTA 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 ».

4.4.1. 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 »⁶. 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 2007, le nombre d'adultes de 18 ans ou plus recensés dans le registre français de la mucoviscidose, était de 2 205⁷. En considérant que le registre représente 90 % de la population atteinte de mucoviscidose en France, on estime à environ 2 500 le nombre d'adultes de 18 ans et plus atteints de mucoviscidose en France.

▪ Maladies chroniques actives du foie

En 2009, d'après les données du régime général, on estime que 161 000 personnes de 18 ans et plus bénéficiaient d'une prise en charge au titre de l'ALD n°6 « maladies chroniques

6 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).

7 Vaincre La Mucoviscidose, Institut national d'études démographiques. Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données 2007. INED, 2010.

actives du foie et cirrhoses »⁸. Sachant que le régime général représente près de 80 % des assurés sociaux sous ALD, environ 202 000 personnes devraient bénéficier d'une ALD n°6 en France.

La population adulte (à partir de 18 ans) susceptible d'être concernée par un rattrapage de vaccination contre l'hépatite A peut être estimée à environ 205 000 personnes.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage de collectivités et divers services publics 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%

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