

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
11 octobre 2017

Date d'examen par la Commission : 27 septembre 2017

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

VAXELIS, suspension injectable en seringue préremplie

B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL + 2 aiguilles (CIP : 34009 300 797 9 9)

B/10 seringues préremplies en verre de 0,5 mL + 20 aiguilles (CIP : 34009 550 283 7 6)

Laboratoire MSD VACCINS

Code ATC	J07CA09 (vaccins bactériens et viraux associés)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) pour la boîte de 1 Collectivités (CSP L.5123-2) pour l'ensemble des présentations
Indications concernées	« VAXELIS (D-T-Polio-Ca-Hib-HepB) est indiqué chez les nourrissons à partir de l'âge de 6 semaines pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies invasives à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b (Hib). »

SMR	Important
ASMR	VAXELIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux vaccins hexavalents disponibles pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> type b, chez le nourrisson (cf. paragraphe 07).
ISP	VAXELIS est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres vaccins hexavalents disponibles.
Place dans la stratégie thérapeutique	VAXELIS peut être utilisé pour la primovaccination et la vaccination de rappel du nourrisson selon les schémas figurant au calendrier vaccinal actuel.
Recommandations	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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15 février 2016 Engagements dans le cadre de l'AMM : <ul style="list-style-type: none">- Etude de persistance des anticorps hépatite B et coqueluche (étude PRI03C)- Plan de gestion des risques (PGR).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2013 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 demande d'inscription de la spécialité VAXELIS, suspension injectable en seringue préremplie, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (uniquement pour la présentation en boîte de 1) et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (pour l'ensemble des présentations).

VAXELIS est un vaccin hexavalent indiqué chez le nourrisson, à partir de l'âge de 6 semaines, pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* type b (Hib). Il se présente sous une forme liquide injectable en seringue préremplie, prête à l'emploi, avec système Luer-Lok. Il contient les antigènes suivants :

- l'anatoxine diphtérique¹ (≥ 20 UI),
- l'anatoxine tétanique¹ (≥ 40 UI),
- cinq composants coquelucheux acellulaires¹ (20 µg d'anatoxine pertussique, 20 µg d'hémagglutinine filamenteuse, 3 µg de pertactine et 5 µg de fimbriae de type 2 et 3),
- les virus polyomyélitiques inactivés type 1 (40 UD), 2 (8 UD) et 3 (32 UD),
- le polyside capsulaire d'Hib (3 µg) conjugué à la protéine méningococcique² (PRP-OMPc),
- les antigènes de surface de l'hépatite B² (10 µg), produits sur cellules de levure *Saccharomyces cerevisiae* grâce à une technologie d'ADN recombinant.

A l'exception de l'antigène Hib PRP-OMPc, ces antigènes sont utilisés dans d'autres vaccins déjà commercialisés en Europe et aux Etats-Unis (REPEVAX et HBVAXPRO notamment).

En France, deux vaccins hexavalents (HEXYON et INFANRIX HEXA) sont déjà disponibles et recommandés pour la primo-vaccination et le rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à Hib chez le nourrisson³.

¹ Adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,17 mg Al³⁺)

² Adsorbé sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (0,15 mg Al³⁺)

³ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017. Disponible en ligne : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2017.pdf

La Haute Autorité de santé (HAS) a émis en octobre 2017 un avis relatif à l'utilisation du vaccin hexavalent VAXELIS pour la vaccination des nourrissons dans lequel elle considère que « VAXELIS peut être utilisé pour la primovaccination et la vaccination de rappel du nourrisson selon les schémas actuels figurant au calendrier vaccinal français en vigueur »⁴.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« VAXELIS (D-T-Polio-Ca-Hib-HepB) est indiqué chez les nourrissons à partir de l'âge de 6 semaines pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies invasives à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib). »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP et calendrier vaccinal³ pour l'ensemble des informations relatives aux modalités d'utilisation de VAXELIS.

« Posologie

Primovaccination :

La primovaccination comporte deux ou trois doses, en respectant un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses, et peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines, conformément aux recommandations officielles.

Si une dose de vaccin de l'hépatite B est administrée à la naissance, VAXELIS peut être utilisé à titre de doses supplémentaires du vaccin de l'hépatite B à partir de l'âge de 6 semaines. Si une deuxième dose de vaccin de l'hépatite B doit être administrée avant cet âge, un vaccin monovalent de l'hépatite B doit être utilisé.

Rappel :

Après une primovaccination en 2 ou 3 doses avec VAXELIS, une dose de rappel doit être administrée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination. La dose de rappel doit être administrée conformément aux recommandations officielles mais, au minimum, une dose de vaccin contenant le composant Hib conjugué doit être administrée.

Autre population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VAXELIS chez les nourrissons âgés de moins de 6 semaines n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants plus âgés.

Mode d'administration

VAXELIS doit être administré uniquement par voie intramusculaire (IM). Les sites d'injection recommandés sont la partie antérolatérale du haut de la cuisse (site de préférence chez les enfants âgés de moins de un an) et le muscle deltoïde du haut du bras.

VAXELIS ne doit pas être mélangé à un autre vaccin ou médicament administré par voie parentérale. »

⁴ Avis de la Haute Autorité de Santé relatif à l'utilisation du vaccin hexavalent VAXELIS destiné à la primo-vaccination et à la vaccination de rappel des nourrissons contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections invasives à *Haemophilus influenzae* b. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2742985/fr/vaccination

05 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES VACCINS

Selon son RCP, VAXELIS peut être administré concomitamment avec des vaccins pneumococciques polysidiques conjugués, des vaccins rotavirus, des vaccins rougeole-oreillons-rubéole, des vaccins contenant la varicelle et des vaccins méningococciques C conjugués.

Le pourcentage de réactions fébriles observé après la dose de rappel de VAXELIS réalisée concomitamment à un vaccin pneumococcique conjugué (PCV 13), au cours de la deuxième année de vie, a été supérieur à celui observé lors de la primovaccination.

La co-administration de VAXELIS avec d'autres vaccins injectables devra être réalisée en des sites d'injection séparés et, de préférence, des membres différents.

06 BESOIN MEDICAL

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 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^{ème} et la 3^{ème} dose. L'utilisation d'un vaccin hexavalent combinant les valences DTCaPolio, Hib et hépatite B permet donc d'immuniser contre ces maladies en une seule injection aux âges de 2, 4 et 11 mois, selon le schéma vaccinal recommandé (calendrier vaccinal 2017)³.

En France, la primovaccination et le rappel contre la coqueluche, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, les infections à Hib et l'hépatite B chez le nourrisson peuvent être réalisés grâce aux vaccins hexavalents (INFANRIX HEXA ou HEXYON) ou éventuellement grâce à la co-administration de vaccins contenant une ou plusieurs des valences associées dans les vaccins hexavalents. Le besoin médical dans la prévention de ces maladies est donc théoriquement couvert. La mise à disposition de nouvelles alternatives peut cependant être utile, notamment pour la gestion des situations de tensions d'approvisionnement, fréquemment rencontrées avec les vaccins.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les vaccins INFANRIX HEXA et HEXYON sont déjà autorisés en France pour la primo-vaccination et le rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à Hib chez le nourrisson.

NOM (DCI) Laboratoire	Présentation / Composition	Population (AMM)	SMR / ASMR	Prise en charge
INFANRIX HEXA (vaccin D-T-Polio-Ca-Hib-HepB) GlaxoSmithKline	1 flacon de poudre contenant : <ul style="list-style-type: none"> . Polyoside capsulaire d'Hib conjugué à la protéine tétanique (PRP-T) (10 µg) + 1 seringue préremplie de 0,5mL de suspension contenant : <ul style="list-style-type: none"> . Anatoxine diphtérique (≥ 30 UI) . Anatoxine tétanique (≥ 40 UI) . Coqueluche acellulaire (anatoxine pertussique 25 µg, hémagglutinine filamenteuse 25 µg, pertactine 8 µg) . Virus polyomyélitiques inactivés de type 1 (40 UD), 2 (40 UD) et 3 (32 UD) . Antigène de surface du virus de l'hépatite B (10 µg) Adsorbés sur hydroxyde d'aluminium	Nourrissons âgés de 6 semaines à 36 mois	Inscription (avis CT du 10/07/2002) : <ul style="list-style-type: none"> . SMR important . ASMR IV « en terme de commodité d'emploi par rapport au vaccin pentavalent à valence coquelucheuse acellulaire (INFANRIX QUINTA - PENTAVAC) associé à un vaccin Hépatite B (HB-VAX- PRO 5 ou ENGERIX B10 ou GenHevac B) » Réévaluation et renouvellement (avis CT du 26/06/2013) : <ul style="list-style-type: none"> . SMR important . ASMR IV « par rapport au vaccin pentavalent à valence coquelucheuse acellulaire (INFANRIX QUINTA – PENTAVAC) associé à un vaccin Hépatite B (HB-VAX-PRO 5 ou ENGERIX B10 ou GenHevacB) » 	Oui Boîte de 1 : SS et Coll. Boîte de 10 : Coll.
HEXYON (vaccin D-T-Polio-Ca-Hib-HepB) Sanofi Pasteur	1 seringue préremplie de 0,5mL de suspension contenant : <ul style="list-style-type: none"> . Anatoxine diphtérique (≥ 20 UI) . Anatoxine tétanique (≥ 40 UI) . Coqueluche acellulaire (anatoxine pertussique 25 µg, hémagglutinine filamenteuse 25 µg) . Virus polyomyélitiques inactivés de type 1 (40UD), 2 (8UD) et 3 (32 UD) . Polyoside capsulaire d'Hib conjugué à la protéine tétanique (PRP-T) (10 µg) . Antigène de surface du virus de l'hépatite B (10 µg) Adsorbés sur hydroxyde d'aluminium	Nourrissons âgés de 6 semaines à 24 mois	Inscription (avis CT du 22/07/2015) : <ul style="list-style-type: none"> . SMR important . ASMR V « par rapport à INFANRIX HEXA pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> type b, chez le nourrisson. » 	Oui Boîte de 1 : SS et Coll. Boîte de 10 : Coll.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont les comparateurs cliniquement pertinents de VAXELIS.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	Prise en charge	Recommandation
Allemagne	Oui (février 2016)	Oui (22 mai 2017)	Schéma "3+1" : vaccination à l'âge de 2, 3, 4 et 11-14 mois
Belgique		Non applicable	En cours d'évaluation
Espagne		Fonction des résultats d'appels d'offres nationaux ou régionaux	2 types de schémas vaccinaux selon les régions : . vaccination hexavalente à 2, 4 et 6 mois + rappel avec un vaccin pentavalent à 18 mois . vaccination hexavalente à 2 et 6 mois avec une dose de vaccin hépatite B à la naissance et un vaccin pentavalent à 4 mois et 18 mois
Italie			Schéma "2+1": Vaccination à l'âge de 3, 5 et 11-13 mois
Royaume-Uni			Schéma "2+1": Vaccination à l'âge de 8, 12 et 16 semaines
Australie	Non	Non applicable	Schéma "3+0" : vaccination à l'âge de 2, 4 et 6 mois + rappel avec un vaccin trivalent
Etats-Unis	Evaluation en cours	Non applicable	Vaccination hexavalente non recommandée

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'AMM européenne de VAXELIS a été octroyée sur la base de données d'immunogénicité et de tolérance^{5,6}.

L'évaluation de l'immunogénicité et de la tolérance de VAXELIS repose essentiellement sur les études de phase III suivantes (Tableau 1) :

- deux études réalisées aux Etats-Unis, ayant comparé VAXELIS versus vaccin pentavalent (PENTACEL) + vaccin hépatite B (RECOMBIVAX) après une primovaccination à 3 doses suivie d'une dose de rappel, en co-administration avec les vaccins ROTATEQ et PREVENAR 13 (études 005⁷ et 006⁸) ;
- deux études réalisées en Europe ayant comparé VAXELIS à INFANRIX HEXA après une primovaccination à 2 ou 3 doses suivie d'une dose de rappel, en co-administration avec les vaccins ROTATEQ ou ROTARIX et PREVENAR 13 (étude 008⁹) ou ROTATEQ, PREVENAR 13 et PROQUAD (étude 007¹⁰).

Dans la mesure où le calendrier vaccinal français recommande une primovaccination en 2 doses à 2 et 4 mois suivie d'une dose de rappel à 11 mois, en co-administration avec le vaccin

⁵ European Medicines Agency. Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Guideline on clinical evaluation of new vaccines. EMEA/CHMP/VWP/164653/2005. Disponible en ligne :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003870.pdf

⁶ European Medicines Agency. Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). EPAR. Assessment report VAXELIS. Procedure No. EMEA/H/C/003982/0000. 17 décembre 2015.

Disponible en ligne : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003982/WC500202437.pdf

⁷ Marshall G.S. et al. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Hexavalent Vaccine in Infants. Pediatrics. 2015. 136, e323-e332.

⁸ Block SL et al. Lot-to-Lot Consistency, Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an Investigational Hexavalent Vaccine in US Infants. Pediatr Infect Dis J. 2017 Feb;36:202-208.

⁹ Silfverdal S.A. et al. A phase III randomized, double-blind, clinical trial of an investigational hexavalent vaccine given at 2, 4, and 11-12 months. Vaccine. 2016. 34:3810-16.

¹⁰ Vesikari T, Becker T, Vertruyen AF, et al. A Phase III Randomized, Double-blind, Clinical Trial of an Investigational Hexavalent Vaccine Given at Two, Three, Four and Twelve Months. Pediatr Infect Dis J. 2017 Feb;36:209-215.

pneumococcique conjugué 13 valent (PREVENAR 13), seuls les résultats de l'étude 008 seront détaillés dans le présent avis.

Tableau 1. Principales études d'immunogénicité réalisées avec le vaccin VAXELIS

Etude	Type d'étude	Schéma vaccinal	Effectif	Pays	Date
Schéma "3+1"					
005	Comparative, randomisée, en ouvert	3 doses à 2, 4, 6 mois + rappel à 15 mois + ROTATEQ et PREVENAR 13	N = 1 473	Etats-Unis	Avril 2011 à Mai 2013
006			N = 2 808		Mai 2011 à Juillet 2013
007	Comparative, randomisée, double aveugle	3 doses à 2, 4, 6 mois + rappel à 12 mois + ROTATEQ, PREVENAR 13 et PROQUAD	N = 1 250	Allemagne, Finlande, Belgique	Mai 2011 à Mars 2013
Schéma "2+1"					
008	Comparative, randomisée, double aveugle	2 doses à 2 et 4 mois + rappel à 11-12 mois + ROTARIX ou ROTATEQ et PREVENAR 13	N = 1 315	Finlande, Italie, Suède	Nov. 2011 à Oct. 2013

Aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible chez les nourrissons immunodéprimés ainsi que chez les enfants âgés de plus de 15 mois.

09.1 Immunogénicité

Les critères d'évaluation de la réponse immunitaire étaient soit des corrélats de protection établis (pour les valences diphtérie, tétanos, poliomyélite, hépatite B et Hib) soit des critères de substitution acceptés (pour la valence coqueluche). Ces critères sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Critères d'évaluation de l'immunogénicité de VAXELIS

Antigène	Titre anticorps considéré comme protecteur	Type de critère
Diphtérie	≥ 0,1 UI/mL	Corrélat établi
Tétanos	≥ 0,1 UI/mL	Corrélat établi
Poliomyélite 1, 2, 3	≥ 1/8 dilution	Corrélat établi
PRP (Hib)	≥ 1µg/mL	Corrélat établi
Hépatite B	≥ 10 mUI/mL	Corrélat établi
PT, FHA, PRN et FIM (coqueluche)	≥ limite de quantification (LLOQ) si < LLOQ avant vaccination ≥ titre avant vaccination si ≥ LLOQ avant vaccination	Critère de substitution

► Etude 008⁹ : VAXELIS versus INFANRIX HEXA après un schéma "2+1"

Dans l'étude 008, les nourrissons ont reçu deux doses de VAXELIS ou d'INFANRIX HEXA à l'âge de 2 et 4 mois, en co-administration avec ROTARIX ou ROTATEQ et PREVENAR 13 puis une dose de rappel entre l'âge de 11 et 12 mois, en co-administration avec PREVENAR 13. L'immunogénicité a été évaluée un mois après la deuxième dose de primovaccination et un mois après la dose de rappel.

Un mois après le schéma vaccinal complet, la réponse vaccinale observée avec VAXELIS a été supérieure à aux seuils protecteurs prédéfinis (critère de jugement principal) et la non-infériorité de VAXELIS par rapport à INFANRIX HEXA (critère de jugement secondaire) a été démontrée pour l'ensemble des valences (Tableaux 3 et 4). Ces résultats ont été similaires pour les analyses en *per protocole* (PP) et en intention de traiter modifiée (MITT).

Tableau 3. Etude 008 – Séroprotection induite par VAXELIS un mois après la dose de rappel du schéma "2+1" réalisé à l'âge de 2 et 4 mois puis 11-12 mois (population PP)

n/N*	% séroprotection [IC 95 %]**	Δ***	p**
Diphthérie (anti-D ≥ 0,1 UI/mL)			
590/638	98,6 [97,4 ; 99,4]	80	< 0,001
Tétanos (anti-T ≥ 0,1 UI/mL)			
589/638	99,8 [99,1 ; 100,0]	90	< 0,001
Poliomyélite (polio 1 ≥ 1/8 dilution)			
591/638	99,3 [98,3 ; 99,8]	90	< 0,001
Poliomyélite (polio 2 ≥ 1/8 dilution)			
591/638	99,8 [99,1 ; 100,0]	90	< 0,001
Poliomyélite (polio 3 ≥ 1/8 dilution)			
590/638	99,5 [98,5 ; 99,9]	90	< 0,001
Hib (anti-PRP ≥ 1 µg/mL)			
454/638	89,9 [86,7 ; 92,5]	75	< 0,001
Hépatite B (HBsAg ≥ 10 mUI/mL)			
377/638	98,1 [96,2 ; 99,3]	90	< 0,001
Coqueluche (anti-PT)			
566/638	99,1 [98,0 ; 99,7]	75	< 0,001
Coqueluche (anti-FHA)			
582/638	97,4 [95,8 ; 98,6]	75	< 0,001
Coqueluche (anti-FIM)			
581/638	98,3 [96,9 ; 99,2]	75	< 0,001
Coqueluche (anti-PRN)			
582/638	96,9 [95,2 ; 98,2]	75	< 0,001

*n : effectif analysé / N : effectif randomisé

** IC 95% et p unilatéral calculés selon la méthode de l'intervalle « exact » de Clopper et Pearson

*** Limite de la borne inférieure de l'IC 95 % pour conclure à l'acceptabilité

Tableau 4. Etude 008 – Non infériorité par rapport à INFANRIX HEXA, un mois après la dose de rappel du schéma "2+1" réalisé à l'âge de 2 et 4 mois puis 11-12 mois (population PP)

VAXELIS			INFANRIX HEXA			VAXELIS vs INFANRIX HEXA		
n/N*	% séro-protection [IC 95 %]	MGT** [IC 95 %]	n/N*	% séro-protection [IC 95 %]	MGT** [IC 95 %]	% [IC 95 %]	Δ‡	p
Diphtérie (anti-D ≥ 0,1 UI/mL)								
590/638	98,6 [97,4 ; 99,4]	2,01 [1,84 ; 2,18]	578/642	99,8 [99,0 ; 100,0]	1,46 [1,36 ; 1,57]	- 1,21 [- 2,54 ; - 0,22]	10	< 0,001
Tétanos (anti-T ≥ 0,1 UI/mL)								
589/638	99,8 [99,6 ; 100,0]	5,53 [5,21 ; 5,88]	577/642	100,0 [99,4 ; 100,0]	3,32 [3,13 ; 3,53]	- 0,17 [- 0,95 ; 0,50]	5	< 0,001
Poliomyélite (polio 1 ≥ 1/8 dilution)								
591/638	99,3 [98,3 ; 99,8]	1 707 [1 513 ; 1 925]	580/642	99,8 [99,0 ; 100,0]	2 538 [2 279 ; 2 827]	- 0,51 [- 1,59 ; 0,34]	5	< 0,001
Poliomyélite (polio 2 ≥ 1/8 dilution)								
591/638	99,8 [99,1 ; 100,0]	2 028 [1 790 ; 2 297]	279/642	100,0 [96,4 ; 100,0]	2 483 [2 206 ; 2 795]	- 0,17 [- 0,96 ; 0,49]	5	< 0,001
Poliomyélite (polio 3 ≥ 1/8 dilution)								
590/638	99,5 [98,5 ; 99,9]	1 129 [990 ; 1 288]	579/642	99,7 [98,8 ; 100,0]	1 626 [1 446 ; 1 830]	- 0,16 [- 1,20 ; 0,82]	5	< 0,001
Hib (anti-PRP ≥ 1 µg/mL)								
454/638	89,9 [86,7 ; 92,4]	4,43 [3,97 ; 4,94]	478/642	91,0 [88,1 ; 93,4]	7,76 [6,81 ; 8,85]	-1,27 [-5,13 ; 2,52]	10	< 0,001
Hépatite B (HBsAg ≥ 10 mUI/mL)								
377/638	98,1 [96,2 ; 99,3]	1 986 [688 ; 2 337]	391/642	98,7 [97,0 ; 99,6]	3 245 [2 735 ; 3 849]	- 0,59 [- 2,66 ; 1,35]	10	< 0,001
Coqueluche (anti-PT)								
566/638	99,1 [98,0 ; 99,7]	157,4 [149,6 ; 165,6]	561/642	99,6 [98,7 ; 100,0]	110,0 [105,0 ; 115,2]	- 0,54 [- 1,75 ; 0,49]	10	< 0,001
Coqueluche (anti-FHA)								
582/638	97,4 [95,8 ; 98,6]	120,8 [114,9 ; 127,0]	571/642	99,1 [98,0 ; 99,7]	204,2 [195,0 ; 213,9]	- 1,73 [- 3,47 ; - 0,26]	10	< 0,001
Coqueluche (anti-FIM)								
581/638	98,3 [96,9 ; 99,2]	553,6 [513,2 ; 597,2]	Antigène non contenu par INFANRIX HEXA			NA	NA	NA
Coqueluche (anti-PRN)								
582/638	96,9 [95,2 ; 98,2]	104,3 [96,6 ; 112,5]	572/642	98,3 [96,8 ; 99,2]	153,5 [143,3 ; 164,4]	- 1,42 [- 3,42 ; 0,39]	10	< 0,001

NA : non applicable

* n : effectif analysé / N : effectif randomisé

**MGT : moyenne géométrique des titres en mUI/mL

‡Non-infériorité démontrée si la borne inférieure de l'IC 95 % bilatéral de la différence (VAXELIS – INFANRIX HEXA) > -Δ %

Il est à noter qu'aucune donnée relative à l'interchangeabilité de VAXELIS avec les autres vaccins hexavalents (D-T-Polio-Ca-Hib-HepB) n'est disponible.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données des études cliniques

Au cours des études cliniques 007 et 008, la tolérance de VAXELIS a été évaluée chez 1 263 sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin.

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (≥ 1 cas sur 10 vaccinés) ont été l'irritabilité, les pleurs, la somnolence, les réactions au site d'injection (douleur, érythème, gonflement), la fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), une diminution de l'appétit et des vomissements.

Les réactions au site d'injection et les fièvres ont été plus fréquentes après vaccination par VAXELIS qu'avec INFANRIX HEXA (88,1% versus 85,0% pour les réactions au site d'injection et 72,1% versus 70,1% pour les fièvres). Globalement, la fréquence des autres EI a été comparable avec les deux vaccins.

Les fièvres ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) ont également été plus fréquentes après la dose de rappel de VAXELIS lorsqu'elle était co-administrée avec le vaccin PREVENAR 13 (52,5 % dans l'étude 008 versus 36,6 % dans l'étude 007).

Au total, 3 EI graves considérés comme liés à la vaccination par l'investigateur ont été rapportés après vaccination par VAXELIS : un cas de convulsion fébrile, un cas de purpura thrombopénique idiopathique et un cas de leucémie polylmphocytaire. Aucun cas de réaction anaphylactique n'a été rapporté.

Le profil de tolérance observé chez les nourrissons nés prématurés a été similaire à celui des autres nourrissons. La tolérance de VAXELIS chez les enfants âgés de plus de 15 mois n'a pas été étudiée au cours des études cliniques.

9.2.2 Données complémentaires

RCP :

Certains risques particuliers, communs aux vaccins contenant la valence coqueluche, sont signalés dans le RCP :

- **Apnée chez les enfants nés grands prématurés** : le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures 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. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.
- **EI potentiels** (EI rapportés avec d'autres vaccins contenant un ou plusieurs des composants du vaccin VAXELIS) :
 - Affections du système immunitaire : hypersensibilité (telle que éruption, urticaire, dyspnée, érythème polymorphe), réaction anaphylactique (telle que urticaire, angioedème, œdème, œdème de la face, choc),
 - Affections du système nerveux : convulsion, convulsion fébrile,
 - Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdème étendu du membre vacciné, à partir du site d'injection et pouvant s'étendre au-delà de l'une ou des deux articulations adjacentes, rapporté chez l'enfant. Ces réactions débutent dans les 24 à 72 heures après la vaccination, peuvent être associées à un érythème, une chaleur, une sensibilité ou une douleur au site d'injection et se résolvent spontanément dans les 3 à 5 jours. Le risque semble être dépendant du nombre de doses de vaccin contenant la valence coquelucheuse acellulaire administrées auparavant, avec un risque accru après la 4^{ème} et 5^{ème} dose.

Plan de gestion des risques (PGR) :

Les risques potentiels importants suivis dans le cadre du PGR européen associé à l'AMM sont :

- Hypersensibilité y compris réactions anaphylactiques,
- Convulsions y compris convulsions fébriles,
- Episodes d'hypotonie-hyporéactivité,
- Encéphalopathie, encéphalite,
- Apnée (chez les nourrissons nés prématurés \leq 28 semaines d'aménorrhées),
- Œdème étendu du membre.

09.3 Résumé & discussion

VAXELIS est un vaccin hexavalent indiqué chez le nourrisson, à partir de l'âge de 6 semaines, pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* type b (Hib). Il se présente sous une forme liquide injectable en seringue seringue préremplie, prête à l'emploi, avec système Luer-Lok.

L'évaluation de VAXELIS repose sur des données d'immunogénicité et de tolérance.

Les données d'immunogénicité montrent une réponse vaccinale satisfaisante (supérieure aux seuils protecteurs prédéfinis) ainsi que la non infériorité de VAXELIS par rapport à INFANRIX HEXA, pour l'ensemble des valences vaccinales. Aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible chez les nourrissons immunodéprimés ou âgés de plus de 15 mois ainsi que sur l'interchangeabilité avec les vaccins hexavalents HEXYON et INFANRIX HEXA.

Le profil de tolérance de VAXELIS peut être considéré comme satisfaisant et proche de celui du vaccin INFANRIX HEXA malgré une fréquence plus importante des réactions locales et de fièvres.

Discussion :

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact favorable de VAXELIS sur la morbi-mortalité.

En conséquence, VAXELIS, au même titre que les autres vaccins disponibles contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* type b contribue à répondre au besoin médical dans la prévention de ces maladies.

09.4 Programme d'études

Les résultats de l'étude (PRI03C) évaluant la persistance des anticorps hépatique B et coqueluche chez des enfants âgés de 4 à 5 ans initialement vaccinés avec VAXELIS ou INFANRIX HEXA dans le cadre des études 007 et 008 sont en cours d'évaluation par l'EMA.

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 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^{ème} et la 3^{ème} 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 2017)³.

VAXELIS peut être utilisé pour la primovaccination et la vaccination de rappel du nourrisson selon les schémas figurant au calendrier vaccinal actuel.

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

011.1 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 INFANRIX HEXA et HEXYON ou co-administration de vaccins contenant une ou plusieurs des valences associées dans les vaccins hexavalent).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité potentielle de la diphtérie, du tétanos, de la poliomyélite, de la coqueluche, des infections à *Haemophilus influenzae* type b et par le virus de l'hépatite B,
- du fait que la vaccination représente l'outil de prévention le plus efficace contre ces infections et leurs complications,
- des objectifs de couvertures vaccinales élevées visant à obtenir une immunité de groupe contre des maladies,
- de l'efficacité de VAXELIS, établie sur la base de données d'immunogénicité et comparable à celle d'INFANRIX HEXA après le schéma de vaccination recommandé par le calendrier vaccinal français,
- de sa tolérance satisfaisante et proche de celle d'INFANRIX HEXA malgré une fréquence plus importante des réactions locales et de fièvre,
- de sa formulation en seringue prête à l'emploi, comme HEXYON, permettant de limiter les risques potentiels d'erreurs médicamenteuses liées à la reconstitution,
- de l'utilité de disposer d'un troisième vaccin hexavalent (D-T-Polio-Ca-Hib-HepB), notamment lors de situations de tensions d'approvisionnement, fréquemment rencontrées avec les vaccins,

VAXELIS est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres vaccins hexavalents disponibles.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VAXELIS est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et pour les populations recommandées.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

VAXELIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux vaccins hexavalents disponibles pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à *Haemophilus influenzae* type b, chez le nourrisson (cf. paragraphe 07).

011.3 Population cible

La population cible de VAXELIS est représentée par l'ensemble des nourrissons n'ayant pas de contre-indication au vaccin.

Selon les données de l'INSEE¹¹, 798 948 naissances ont été recensé en France en 2013 (inclus Mayotte).

Sur cette base, la population cible de VAXELIS peut être estimée à environ 800 000 nourrissons par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► 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.

¹¹ Données démographiques de l'Institut national de la statistique et des études économique. Population, Naissances/Fécondité. Disponibles sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001641601>