



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 mai 2010

HAVRIX 1 440 U/1 ml ADULTES, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé)

Boite de 1 (CIP : 337 751-5)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Virus de l'hépatite A, souche HM 175 (inactivé)^{1, 2} 1440 U*

¹ produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5)

² adsorbé sur hydroxyde d'aluminium (0,50 mg Al³⁺)

* unités mesurées selon la méthode interne du fabricant

Code ATC : J07BC02

Liste 1

Date de l'AMM initiale : 18/08/1994 – rectificatif 15/07/2009

Spécialité agréée à l'usage des collectivités

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale dans des populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique

Document complémentaire : Calendrier vaccinal 2010¹

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique 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. Indication

« Ce vaccin est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A.

Le vaccin ne protège pas contre l'infection provoquée par les virus de l'hépatite B, de l'hépatite C, de l'hépatite E ou par d'autres agents pathogènes connus du foie.

La vaccination contre l'hépatite virale A est recommandée pour les sujets qui présentent un risque d'exposition au virus de l'hépatite A.

Les personnes devant bénéficier de la vaccination sont déterminées en fonction des recommandations officielles. »

1.3. Posologie (cf.RCP)

« Adultes de plus de 15 ans : La dose recommandée est de 1 ml pour chaque injection.

Le schéma vaccinal habituel comprend 1 dose suivie d'un rappel (une dose) à administrer de préférence de 6 à 12 mois après la 1ère injection. Cependant, cette 2ème dose peut éventuellement être administrée de façon plus tardive : jusqu'à 5 ans après la 1ère dose.

Les données disponibles suggèrent la persistance des anticorps anti-VHA à un niveau protecteur jusqu'à 10 ans après 2 doses d'HAVRIX. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement 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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

AVAXIM 160 U, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé) : 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 (polyosidique) : agréé à l'usage des collectivités, non remboursable aux assurés sociaux.

3. ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les résultats de 3 études ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance d'HAVRIX 1 440 U/1 ml chez :

- des patientes handicapées institutionnalisées (Broggini *et al.*, 2002) ;
- des patients atteints de maladies hépatiques chroniques (Keeffe *et al.*, 1998) ;
- des patients transplantés hépatiques (Stark *et al.*, 1999).

et les résultats d'une étude ayant évalué l'efficacité clinique du vaccin HAVRIX dans la prévention des cas d'infections secondaires dans l'entourage familial d'un cas déclaré d'hépatite A (Sagliocca *et al.*, 1999).

La demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables du Laboratoire GSK concerne les populations suivantes, selon les libellés des recommandations du calendrier vaccinal en vigueur :

- Recommandations particulières :
 - Patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire 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
 - En présence d'un ou de plusieurs cas d'hépatite A, la vaccination autour d'un cas d'hépatite A est recommandée 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 personnel 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. Rappel : Données d'immunogénicité et d'efficacité protectrice en population générale chez les adultes sains (extrait du RCP)

« Dans des études cliniques où la cinétique de la réponse immunitaire a été étudiée, une séroconversion précoce et rapide (titre en anticorps >20 mUI/ml) a été démontrée chez des sujets immunocompétents après l'administration d'une dose unique d'HAVRIX :

- chez 79 % des sujets dès le 13ème jour
- chez 86,3 % dès 15ème jour,
- chez 95,2 % dès le 17ème jour
- chez 100 % dès le 19ème jour.

A noter que ce délai est plus court que la période d'incubation moyenne du virus de l'hépatite A qui est de 4 semaines environ.

Un mois après la dose de rappel tous les sujets étaient séropositifs.

L'efficacité d' HAVRIX a été évaluée au cours de diverses épidémies communautaires (Slovaquie, États-Unis, Royaume-Uni, Israël et Italie) durant lesquelles il a été montré que la vaccination avec HAVRIX pouvait contribuer à interrompre ces épidémies.

L'administration de la dose de rappel peut se faire dans les 5 ans si elle n'a pas été administrée 6 à 12 mois après la 1ère injection. En effet, une étude ayant comparé le taux d'anticorps après administration de la dose de rappel dans les 6 à 12 mois et dans les 5 ans suivant la 1ère injection, a montré un taux similaire d'anticorps.

La persistance des anticorps anti-VHA après vaccination n'est pas connue au delà de 10 ans. Les données disponibles suggèrent une stabilité des taux d'anticorps à un niveau protecteur d'anticorps (> 20 mUI/ml) après 10 ans.

Sur la base des données actuelles, chez les sujets ayant reçu deux doses de vaccin, il n'est pas justifié de leur administrer de nouvelles doses de rappel. »

3.2. Immunogénicité dans des populations particulières suivantes : patientes handicapées institutionnalisées - patients atteints de pathologies hépatiques chroniques - patients ayant subi une transplantation du foie

Le laboratoire a déposé les résultats de 3 études chez l'adulte ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance d'HAVRIX 1 440 U /1 ml chez :

- des patientes handicapées institutionnalisées (Broggini *et al.*, 2002)² ;
- des patients atteints de maladies hépatiques chroniques (Keeffe *et al.*, 1998)³ ;
- des patients transplantés hépatiques (Stark *et al.*, 1999)⁴.

Etude Brogkini et al., 2002²

Objectif principal : évaluer l'immunogénicité et la tolérance d'HAVRIX 1 440 U /1 ml chez des patientes handicapées hébergées en institution.

Méthodologie : étude ouverte réalisée chez 18 patientes âgées de 23 à 49 ans, vaccinées avec HAVRIX 1 440 U/1 ml selon un schéma 0-6 mois. Le titre en anticorps anti-VHA a été mesuré un mois après la primovaccination et un mois après la dose de rappel à 6 mois.

Résultats : 7 des 18 patientes ont développé des anticorps un mois après la première dose et toutes les patientes ont développé des anticorps après l'administration de la deuxième dose à 6 mois.

Etude Keeffe et al., 1998³

Objectif principal : évaluer l'immunogénicité et la tolérance d'HAVRIX 1 440 U /1 ml chez des adultes atteints d'une pathologie hépatique chronique.

Méthodologie : étude contrôlée ouverte réalisée chez 475 patients répartis en 5 groupes :

- sujets sains (groupe 1)
- patients atteints d'une hépatite B chronique (groupe 2),
- patients atteints d'une hépatite C chronique (groupes 3 et 4),
- patients atteints d'une autre pathologie hépatique chronique non consécutive à une hépatite virale (groupe 5).

Les patients présentant des signes cliniques ou biologiques de pathologie hépatique à un stade avancé étaient exclus.

Les patients des groupes 1, 2, 3 et 5, ont été vaccinés par HAVRIX 1 440 U/1 ml, selon un schéma vaccinal 0-6 mois et le groupe 4 recevait le vaccin hépatite B (Engerix B) selon le schéma 0, 1, 6 mois.

Le titre en anticorps anti-VHA a été mesuré à 1, 2, 6 et 7 mois après la primovaccination. Le seuil de séroconversion était fixé à 33 mUI/ml.

Résultats : le taux de séroconversion (pourcentage de patients ayant un titre en anticorps supérieur à 33 mUI/ml) un mois après la primovaccination était plus élevé dans le groupe des sujets sains (groupe 1) que dans les groupes des patients atteints d'une hépatite C chronique (groupe 3) et des patients atteints d'une autre pathologie hépatique chronique non consécutive à une hépatite virale (groupe 5) (taux de séroconversion chez les sujets sains :

2 Brogkini M, Speranza F, Agrifoglio L, et al. Hepatitis A vaccination in institutionalized mentally disabled patients. Riv It Biol Med 2002; 22: 1-3

3 Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. Hepatology 1998; 27: 881-6

4 Stark K, Günther M, Neuhaus R, et al. Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in liver and renal transplant recipients. J Infect Dis 1999; 180: 2014-7

93 % ; patients atteints d'une hépatite C chronique : 74 % ; patients atteints d'une pathologie hépatique chronique non consécutive à une hépatite virale : 83 % ; $p < 0,01$).

Un mois après la dose de rappel, le taux de séroconversion était supérieur à 94 %, sans différence entre les sujets sains et les patients atteints d'une pathologie hépatique chronique.

Etude Stark et al., 1999⁴

Objectif principal : évaluer l'immunogénicité d'HAVRIX 1 440 U/1 ml chez des patients transplantés ou rénaux.

Méthodologie : étude contrôlée ouverte réalisée chez 107 patients (39 transplantés hépatiques, 39 transplantés rénaux et 29 sujets contrôles) vaccinés par HAVRIX 1 440 U/1 ml, selon un schéma vaccinal 0-6 mois. Le titre en anticorps anti-VHA a été mesuré après chaque dose du vaccin. Le seuil de séroconversion était fixé à 33 mUI/ml.

Résultats : seuls sont détaillés les résultats relatifs aux patients transplantés hépatiques. Après la première dose, le taux de séroconversion (pourcentage de patients ayant un taux d'anticorps anti-VHA supérieur ou égal à 33 mUI/ml) était de 41 % chez les patients transplantés hépatiques et de 90 % dans le groupe contrôle.

Un mois après la dose de rappel, le taux de séroconversion était de 97 % chez les patients transplantés hépatiques et de 100 % dans le groupe contrôle (la MGT était de 1306 mUI/ml dans le groupe des patients transplantés hépatiques et de 1596 mUI/ml dans le groupe contrôle ; $p = 0,35$).

3.3. Efficacité protectrice dans l'entourage familial d'un cas déclaré d'hépatite A (adulte et enfant)

Le laboratoire a déposé les résultats d'une étude ayant évalué l'efficacité clinique du vaccin HAVRIX dans la prévention des cas d'infections secondaires dans l'entourage familial d'un cas déclaré d'hépatite A (Sagliocca *et al.*, 1999)⁵.

Etude Sagliocca et al., 1999⁵

Objectif : évaluer l'efficacité du vaccin HAVRIX pour protéger l'entourage d'un cas déclaré d'hépatite A

Méthodologie : étude comparative randomisée réalisée en Italie entre mai et octobre 1997, dans des familles (sujets contacts) dont l'un des membres avait une hépatite A ayant donné lieu à une hospitalisation (cas index).

Les cas index étaient définis par une infection primaire au virus de l'hépatite A (sérologie IgM anti-VHA positive, concentration sérique en alanine aminotransférase au moins 2 fois supérieure à la valeur normale, hospitalisation dans la semaine suivant l'apparition des symptômes de la maladie) et étaient randomisés en 2 groupes :

- un groupe dans lequel une vaccination contre le VHA était proposée aux sujets contacts (membres de la famille, âgés de plus d'un an et de moins de 40 ans)
- un groupe dans lequel les sujets contacts n'étaient pas vaccinés contre l'hépatite A.

Les sujets contacts du groupe vacciné recevaient une injection d'HAVRIX (HAVRIX 1 440 U/1 ml pour les adultes et HAVRIX 720 U/0,5 ml pour les enfants de moins de 11 ans) dans les 8 jours suivant l'apparition des symptômes des cas index

Parmi les sujets contacts, les sujets séronégatifs pour le VHA ont été retenus pour la période de suivi de 45 jours.

Le diagnostic d'infection secondaire chez les sujets contact était porté sur la présence d'IgM anti-VHA au moins deux semaines après l'apparition des symptômes chez le cas index.

5 Sagliocca L. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. Lancet 1999; 353: 1136-39

Résultats :

Au total, 146 cas index éligibles ont été recrutés et ont accepté de participer à l'étude : 71 patients liés à 197 sujets contacts (dont 173 ont donné leur consentement) dans le groupe vaccination ; 75 patients liés à 207 sujets contact (dont 178 ont donné leur consentement) dans le groupe comparateur.

Parmi les sujets contacts, 110 sujets/173 du groupe vaccination et 102 sujets/178 du groupe comparateur étaient séronégatifs pour le VHA à l'inclusion dans l'étude et ont été retenus pour la période de suivi de 45 jours.

Le nombre d'infections secondaires (séroconversion IgM anti VHA) a été de 2/197(1,0 %) dans le groupe vacciné.et de 12/207(5,8 %) dans le groupe non vacciné.

L'efficacité protectrice* du vaccin a été de 82 % (intervalle de confiance (IC) à 95% : 20-96)

(* incidence groupe non vacciné – incidence groupe vacciné/ incidence groupe non vacciné x100)

3.4. Tolérance (extrait du RCP)

Le profil de tolérance présenté ci-dessous est fondé sur des données issues de plus de 5 300 sujets inclus dans les essais cliniques d'HAVRIX.

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

Très fréquents (fréquence \geq 1/10) :

- irritabilité,
- céphalée,
- douleur et rougeur au site d'injection,
- asthénie

Fréquents (fréquence \geq 1/100 et $<$ 1/10) :

- perte d'appétit,
- somnolence,
- symptômes gastro-intestinaux (tels que diarrhée, nausées, vomissements),
- gonflement au site d'injection, malaise, fièvre (\geq 37,5°C), réaction au site d'injection (par exemple induration).

3.5. Conclusion

HAVRIX 1 440 U/1ml induit la production d'anticorps anti-VHA à un taux protecteur (taux d'anticorps anti-VHA $>$ 20 mUI/ml) chez 100 % des sujets immunocompétents dès le 19^{ième} jour après l'administration d'une dose unique du vaccin.

Le schéma vaccinal habituel comprend une dose suivie d'un rappel à administrer de préférence de 6 à 12 mois après la 1^{ère} injection. Cette 2^{ème} dose peut éventuellement être administrée jusqu'à 5 ans après la 1^{ère} dose.

Les données disponibles suggèrent une stabilité des taux d'anticorps à un niveau protecteur d'anticorps après 10 ans.

Chez les personnes ayant une hépatopathie chronique et chez les transplantés hépatiques, malgré une réponse vaccinale plus faible que chez le sujet sain, le schéma vaccinal à deux doses (0-6mois) induit la production d'un taux protecteur d'anticorps chez plus de 94 % des sujets vaccinés.

Chez les personnes de l'entourage familial A (sujets contact) d'un patient atteint d'hépatite (cas index) ayant donné lieu à une hospitalisation, l'efficacité protectrice* du vaccin a été de 82 % (intervalle de confiance (IC) à 95% : 20-96). Ce résultat est issu d'une étude réalisée en Italie en 1997 qui a inclus un faible effectif de personnes.

(* incidence groupe non vacciné – incidence groupe vacciné/ incidence groupe non vacciné x100)

Chez les patientes handicapées hébergées en institution une étude a été réalisée chez un très faible effectif de personnes (18 patientes).

Aucune donnée n'a été versée par la firme dans les populations suivantes : homosexuels masculins, professionnels s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté, professionnels des structures collectives d'accueil pour personnes handicapées, professionnels en charge de traitement des eaux usées et professionnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective.

L'efficacité protectrice d' HAVRIX a été évaluée au cours de diverses épidémies communautaires (Slovaquie, USA, Royaume-Uni, Israël et Italie) durant lesquelles il a été montré que la vaccination avec HAVRIX pouvait contribuer à interrompre ces épidémies. 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'adulte⁶.

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 et efficacité protectrice) /effets indésirables de cette spécialité est important chez les patients atteints de mucoviscidose, les patients atteints de maladies hépatiques chroniques actives notamment dues au virus de l'hépatite B et C. Le bénéfice de la vaccination n'a pas été démontré dans des études cliniques réalisées dans d'autres populations.

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 hospitalisation⁷. 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 2007⁸. 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 induite par l'hépatite A chez les patients atteints d'hépatites chroniques, la prévention de l'hépatite A répond à un besoin de santé publique établi (Recommandations du Haut conseil de la santé publique, Loi de santé publique 2004).

Les données d'efficacité d'Havrix, dans les populations à risque de complications (patients atteints d'hépatopathies chroniques actives) et ciblées par les

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

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

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

recommandations, sont essentiellement fondées sur des données d'immunogénicité ou sont de nature descriptive.

En absence de données sur la part des décompensations induites par l'hépatite A chez les patients atteints d'hépatopathies chroniques actives, l'impact de la vaccination par HAVRIX en termes de complications ou de décès évités dans ces populations est difficilement quantifiable.

D'après les déclarations obligatoires¹, 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 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). L'impact positif de la vaccination sur la réduction de l'incidence des infections par le virus de l'hépatite A n'a été établi qu'en situation de haute endémicité (Thaïlande) et de vastes épidémies (Alaska) et non en situation d'épidémies limitées comme celles observées en France. 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 de ces études est donc douteuse et elle reste dépendante de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations ciblées par les recommandations.

L'impact potentiel du vaccin HAVRIX sur le système de santé ne peut être estimé.

La spécialité HAVRIX devrait être en mesure de contribuer à la réponse au besoin de santé publique établi.

Toutefois, en l'état actuel de connaissances, l'intérêt de santé publique attendu pour HAVRIX dans les populations recommandées par le Haut Conseil de Santé Publique est difficilement quantifiable.

Le service médical rendu par HAVRIX est important chez les patients atteints de mucoviscidose et 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 incluant un effectif suffisant et d'étude comparative par rapport à la mise en œuvre de mesures préventives d'hygiène.

HAVRIX 1 440 U/1 ml adultes 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, 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 2010⁹, la vaccination préventive contre l'hépatite A est recommandée dans les populations suivantes :

⁹ Calendrier vaccinal 2010

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 HAVRIX 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 HAVRIX adulte 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 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 (de plus de 15 ans) du vaccin HAVRIX 1 440 U/1 ml 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 »¹⁰. 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 France, 6 000 patients souffrent de mucoviscidose¹¹. D'après les données du registre français de la mucoviscidose, en 2006, un patient sur deux avait plus de 15 ans ce qui correspond à environ 3 000 patients¹².

- Maladies chroniques actives du foie

En 2008, 156 484 personnes affiliées au régime général bénéficiaient d'une prise en charge au titre de l'ALD n°6 « maladies chroniques actives du foie et cirrhoses »¹³. Sachant que le régime général représente près de 80 % des assurés sociaux sous ALD, environ 182 000 personnes devraient bénéficier d'une ALD n°6 en France.

La population adulte (de plus de 15 ans) susceptible d'être concernée par un rattrapage de vaccination contre l'hépatite A peut être estimée à environ 185 000 personnes.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux 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%

10 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)

11 Association Vaincre La Mucoviscidose. http://vaincrelamuco.org/ewb_pages/e/etre-muco.php.

12 Vaincre La Mucoviscidose, Institut national d'études démographiques. Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données 2006. INED, 2009.

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