



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS DE LA COMMISSION

26 avril 2006

**FENDRIX, suspension injectable. vaccin de l'hépatite B (ADNr) (avec adjuvant, adsorbé) B /1**

1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec 1 aiguille: 365 867-4

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA

antigène de surface de l'hépatite B recombinant (levure/saccharomyces cerevisiae)

Liste I

Date de l'AMM : 02/02/2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Antigène de surface de l'hépatite B recombinant ((levure/saccharomyces cerevisiae) : 20 microgrammes.

### 1.2. Originalité

Il s'agit d'un nouveau vaccin contre l'infection provoquée par tous les sous-types connus du virus de l'hépatite B, chez les patients de 15 ans ou plus, ayant une insuffisance rénale (dont les patients pré-hémodialysés et hémodialysés) Ce vaccin contient un nouvel adjuvant MPL (-3-o-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A) adsorbé sur phosphate d'aluminium qui est un stimulateur de l'immunité.

### 1.3. Indications

FENDRIX est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par tous les sous-types connus du virus de l'hépatite B, chez les patients de 15 ans ou plus, ayant une insuffisance rénale (dont les patients pré-hémodialysés et hémodialysés).

### 1.4. Posologie

Schéma de primo-vaccination :

Un schéma à quatre doses, avec injection à 0, 1, 2 et 6 mois est recommandé

Une fois débutée, la primo-vaccination à 0, 1, 2 et 6 mois doit être poursuivie avec le même vaccin, et non avec un autre vaccin commercialisé contre le virus de l'hépatite B.

Dose de rappel :

Les patients pré-hémodialysés et hémodialysés étant particulièrement exposés à l'infection par le virus de l'hépatite B et présentant un risque plus important d'être infectés de façon chronique, une administration d'une dose de rappel est recommandée pour assurer le taux d'anticorps protecteurs défini par les recommandations nationales et les directives.

Fendrix peut être utilisé en dose de rappel après une primo-vaccination par Fendrix ou par un autre vaccin recombinant commercialisé contre l'hépatite B.

Recommandation spéciale en cas d'exposition connue ou présumée au virus de l'hépatite B : Il n'existe pas de données relatives à l'administration concomitante de Fendrix et d'immunoglobulines spécifiques de l'hépatite B (Ig HBV). Cependant, en cas d'exposition récente au virus de l'hépatite B (par exemple par piqûre avec une aiguille contaminée), et si l'administration concomitante de Fendrix et d'une dose standard d'Ig HBV est nécessaire, il est recommandé d'effectuer ces injections en des sites séparés.

### Mode d'administration

Fendrix doit être injecté par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2005)

J	: ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J07	: VACCINS
J07B	: VACCINS VIRAUX
J07BC	: VACCINS CONTRE LES HEPATITES
J07BC01	: Hépatite B, antigène purifié

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison (chez l'adulte)

- HBVAXPRO 40 microgrammes/ml, suspension injectable en flacon. (Présentation adaptée aux sujets dialysés ou en attente de dialyse) : inscrit sur la seule liste des Collectivités

- VACCIN ENGERIX B 20 microgrammes/ml adultes, suspension injectable en seringue préremplie.

- VACCIN GENHEVAC B PASTEUR 20 microgrammes/0,5 ml suspension injectable en seringue préremplie,

- HBVAXPRO 10 microgrammes/ml, suspension injectable en flacon et seringue

#### 2.2.2. Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : ENGERIX B 20

(Le pourcentage de prescriptions chez les insuffisants rénaux n'est pas connu)

Le plus économique en coût de traitement : HBVAXPRO 10

Le dernier inscrit : HBVAXPRO 10

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

(sans objet)

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES/ REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

### 3.1 Immunogénicité

Le dossier clinique comporte 2 études chez les insuffisants rénaux chroniques pré-hémodialysés ou hémodialysés de plus de 15 ans :

**I - étude comparative (étude HBV-MPL-032-042)** évaluant l'immunogénicité de FENDRIX par rapport au vaccin ENGERIX B20 (2 doses) au 7ème mois après une primo-vaccination et la persistance de la réponse immunitaire au 12ème mois (étude HBV-MPL-042).

**II - étude comparative HBV-MPL-047**, extension de l'étude HBV-MPL-032 évaluant la persistance de la réponse immunitaire par rapport au vaccin ENGERIX B20 au 24, 30 et 36ème mois (après la primo-vaccination).

Les sujets à l'inclusion étaient âgés d'au moins 15 ans, séro-négatifs pour l'antigène HBs, les anticorps anti-HBs et anti- HBc.

Les sujets pré-hémodialysés étaient définis comme ayant une clairance à la créatinine  $\leq 30$  ml/mn (insuffisance rénale sévère ou terminale)

Le critère principal de jugement était le taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant des titres en anticorps anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml (SP $\geq 10$  mUI/ml), mesurés 1 mois après la dernière dose de vaccin.

Les critères secondaires étaient les suivants, mesurés 1 mois après la dernière dose de vaccin :

- le pourcentage de sujets ayant des titres en anticorps anti-HBs  $\geq 100$  mUI /ml (SP $\geq 100$  mUI/ml),
- la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT), évaluée à partir des titres en anticorps au-dessus de la valeur seuil détectable ( $\geq 3,3$  mUI/ml)
- le nombre de patients ayant nécessité une dose de rappel (sujets dont le titre en anticorps anti-HBs $<10$  mUI/ml à 24 mois, 30 mois).

**I - Etude HBV-MPL- 032-042** : N= 165 ( 82 patients dans le groupe FENDRIX / 83 patients dans le groupe ENGERIX B20). Le schéma d'administration de la primo-vaccination a été le suivant: 0,1,2,6 mois.

L'objectif de l'étude était de démontrer la supériorité de FENDRIX comparé à ENGERIX B, en termes d'immunogénicité après primovaccination.

#### Résultats au 7ème mois (analyse en per protocole):

N= 165 ( 82 patients dans le groupe FENDRIX / 83 patients dans le groupe ENGERIX B20)

**Le taux de séroprotection (SP  $\geq 10$  mUI/ml)** a été de 90.9% dans le groupe FENDRIX et de 84.4 % dans le groupe ENGERIX B20 (2 doses), différence non significative.

(Le taux de séroprotection SP  $> 10$  mUI/ml au 3<sup>ème</sup> mois, qui correspond à un résultat intermédiaire, a été significativement supérieur dans le groupe FENDRIX à celui du groupe ENGERIX B20 : 74.4 % versus 52.4 %)

**Le taux de séroprotection (SP  $\geq 100$  mUI/ml) du groupe FENDRIX** a été significativement supérieur à celui du groupe ENGERIX B20 (83,1 % versus 67,5 %, p=0,0389).

**La Moyenne Géométrique des Titres en anticorps (MGT)** du groupe FENDRIX a été significativement supérieure à celle du groupe ENGERIX B20. (3559.2 mUI/ml versus 933 mUI/ml, p= 0,0005)

#### Résultats au 12ème mois (analyse en per protocole):

(N = 141 (71 patients dans le groupe FENDRIX /70 patients dans le groupe ENGERIX B20)

**Le taux de séroprotection (SP  $\geq 10$  mUI/ml)** a été de 85.9% dans le groupe FENDRIX et de 77,1 % dans le groupe ENGERIX B20 (2 doses), différence non significative

**Le taux de séroprotection (SP $\geq 100$  mUI/ml) du groupe FENDRIX** était significativement supérieur à celui du groupe ENGERIX B20 (73,2 % versus 54,3%, p =0,0231).

**La Moyenne Géométrique des Titres en anticorps (MGT)** du groupe FENDRIX était significativement supérieure à celle du groupe ENGERIX B20 ( 907 mUI/ml versus 320,8 mUI/ml, p=0,0037)

Résultats aux 7ème mois et 12ème mois :

- sur le critère principal de jugement (taux de séroprotection : SP  $\geq$ 10 mUI/ml)

- sur un critère secondaire de jugement (taux de séroprotection : SP  $\geq$ 100 mUI/ml)

	FENDRIX	ENGERIX B20	
Taux de séroprotection	Résultats au 7ème mois (%) (N =82)	Résultats au 7ème mois (%) (N =83)	p
SP $\geq$ 10 mUI/ml	90,9	84,4	NS
SP $\geq$ 100 mUI/ml)	83,1	67,5	0,0389
	Résultats 12ème mois (N =71)	Résultats 12ème mois (N =70)	
SP $\geq$ 10 mUI/ml	85,9	77,1	NS
SP $\geq$ 100 mUI/ml)	73,2	54,3	0,0231

NS : non significatif

## II - Etude HBV-MPL- 047

(extension de l'étude HBV-MPL-032 analyse jusqu'au 36<sup>ème</sup> mois après la vaccination) :

N = 91(48 patients dans le groupe FENDRIX / 43 patients dans le groupe ENGERIX B20)

L'objectif de l'étude était d'évaluer la persistance de la réponse immunitaire aux 24, 30 et 36 èmes mois (soit 3 ans après la primo-vaccination) comparativement à celle du vaccin ENGERIX B20 chez les patients vaccinés de l'étude HBV-MPL-032). Les patients non séroprotégés avec un taux d'anticorps <10 mUI /ml et ayant eu un rappel de vaccination ont été inclus dans l'étude.

Résultats aux 24, 30, 36 èmes mois (analyse en intention de traiter):

N = 91(48 patients dans le groupe FENDRIX / 43 patients dans le groupe ENGERIX B20)

### Taux de séroprotection

Au 24ème mois, le taux de séroprotection (SP $\geq$ 10 mUI/ml) a été de 89.6 % dans le groupe FENDRIX et de 76,2 % dans le groupe ENGERIX B20, différence non significative.

Au 30ème et 36ème mois, les taux de séroprotection du groupe FENDRIX ont été significativement supérieurs à ceux du groupe ENGERIX B20 :

- au 30ème mois : 84,8% versus 62,5%

- au 36ème mois : 80,4% versus 51,3%

### Pourcentage des sujets ayant des titres en anticorps anti-HBs $\geq$ 100 mUI/ml (SP $\geq$ 100 mUI/ml):

Les résultats obtenus n'ont pas été significativement différents entre les 2 groupes :

- au 24ème mois : 66,7% dans le groupe FENDRIX et 52,4 % dans le groupe ENGERIX B 20

- au 30ème mois : 63 % dans le groupe FENDRIX et 40 % dans le groupe ENGERIX B 20

- au 36ème mois : 58,7% dans le groupe FENDRIX et 38,5 % dans le groupe ENGERIX B 20

### Moyennes géométriques :

Il n'y a pas de différence significative entre les moyennes géométriques des titres des groupes FENDRIX et ENGERIX B20 aux 24ème, 30ème et 36èmes mois.

Pendant la période de suivi, le nombre de patients vaccinés ayant nécessité une dose de rappel (titres en anticorps anti-HBs <10 mUI /ml) a été significativement plus faible dans le groupe FENDRIX (11/62 patients versus 22/57 patients soit 18 % versus 38,5 %, p<0,05).

### 3.2 Effets indésirables

Dans l'étude HBV-MPL-032/-042, l'incidence des symptômes locaux et/ou généraux sollicités (listés au préalable) a été plus élevée dans le groupe FENDRIX (54.2 %) que dans le groupe ENGERIX B 20 (40.5 %)

Dans l'étude HBV-MPL-047, l'incidence de ces symptômes locaux et/ou généraux sollicités a été proche dans les 2 groupes (60% versus 66,7%).

Dans l'étude HBV-MPL-032, l'incidence des symptômes locaux sollicités a été plus élevée dans le groupe FENDRIX que dans le groupe ENGERIX B 20 (41.8 % versus 18 %) :

- la douleur au site d'injection a été le symptôme local sollicité le plus fréquemment rapporté dans les 2 groupes, avec une incidence plus élevée dans le groupe FENDRIX (41 %) que dans le groupe ENGERIX B20 (13.2 %).
- l'incidence de la rougeur et du gonflement a été similaire dans les 2 groupes de vaccin.

L'incidence des douleurs de grade 3 a été comparable dans les 2 groupes.

(0.7 % des doses de FENDRIX versus 0.6 % des doses d'ENGERIX B20).

La réactogénicité n'a pas été augmentée après la dose de rappel comparée à celle observée après les doses de primo-vaccination.

Une incidence similaire des symptômes sollicités généraux a été observée dans les 2 groupes, la fatigue étant le symptôme le plus fréquemment rapporté (16,7% versus 16,4%).

Peu de symptômes généraux de grade 3 ont été rapportés (<2% des doses de FENDRIX versus <1% des doses d'ENGERIX B20).

Dans chaque groupe de vaccin, la majorité des symptômes locaux et généraux ont été résolus dans les 4 jours de suivi.

### 3.1. Conclusion

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale (débit de filtration glomérulaire  $\leq 30$  ml/mn), le vaccin FENDRIX n'a pas été significativement supérieur en termes d'immunogénicité au vaccin ENGERIX B 20 sur le critère principal de jugement : taux de séroprotection (pourcentage de sujets ayant des titres en anticorps anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml) au 7ème mois et au 12ème mois après la première dose de primo-vaccination.

En revanche, au 36ème mois de suivi le taux de séroprotection du groupe FENDRIX a été significativement supérieur à celui du groupe ENGERIX B 20.

Par ailleurs,

1 - sur les critères secondaires de jugement, les résultats ont été statistiquement en faveur du vaccin FENDRIX, que ce soit pour :

- les moyennes géométriques des titres aux 7ème et 12ème mois
- les pourcentages de sujets ayant des titres en anticorps anti-HBs  $\geq 100$  mUI/ml aux 7ème et 12ème mois (selon certains auteurs un titre en anticorps anti-HBs  $\geq 100$  mUI/ml permettrait une protection d'une durée d'au moins un an chez la majorité des patients)
- le nombre de patients vaccinés ayant nécessité une dose de rappel durant les 36 mois de suivi (titres en anticorps anti-HBs <10 mUI /ml)

2 - sur un critère intermédiaire : le pourcentage de sujets ayant eu des titres en anticorps anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml a été statistiquement supérieur dans le groupe FENDRIX au 3<sup>ème</sup> mois après la première dose de primo-vaccination (74.4 % versus 52.4 %).

Le vaccin FENDRIX induit plus fréquemment des symptômes locaux transitoires (douleur au site d'injection) que le vaccin ENGERIX B 20. Les symptômes généraux ont été observés avec des fréquences similaires dans les 2 groupes.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

L'hépatite B peut évoluer vers une maladie chronique et peut engager le pronostic vital. Les patients pré-hémodialysés et hémodialysés sont exposés à un risque accru de contamination et d'une forme chronique (60 % versus 5 à 10 % chez les patients sains)

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe d'autres vaccins actuellement commercialisés dans la même indication préventive.

L'hépatite B, chez les patients ayant une insuffisance rénale, représente un fardeau de santé publique faible.

Il existe en termes de santé publique un besoin de disposer d'un vaccin permettant d'obtenir chez les insuffisants rénaux une réponse immune rapide et prolongée dans le temps. Au vu des résultats des études, FENDRIX pourrait apporter une réponse partielle à ce besoin.

Bien que le taux de séroprotection à 36 mois soit plus important avec FENDRIX qu'avec ENGERIX B, il n'est pas pour autant attendu de FENDRIX un impact sur la morbi-mortalité liée à l'hépatite B chez les insuffisants rénaux.

En conséquence, compte tenu de la possible réponse apportée au besoin de santé publique, il est attendu un intérêt de santé publique pour FENDRIX.

Cet intérêt est faible

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Bien qu'aucune supériorité statistiquement significative n'ait été observée par rapport à ENGERIX B20 sur le pourcentage de sujets ayant des titres en anticorps anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml (critère principal de jugement) au 7<sup>ème</sup> et au 12<sup>ème</sup> mois après la première dose de vaccination, les résultats sont en faveur de FENDRIX :

-sur les critères secondaires suivants pertinents cliniquement : la rapidité de la séroprotection au 3<sup>ème</sup> mois et le pourcentage de patients ayant des titres en anticorps anti-HBs  $\geq 100$  mUI/ml

-sur la persistance de la réponse vaccinale au 36<sup>ème</sup> mois.

Ce vaccin devrait contribuer à améliorer la couverture vaccinale des patients insuffisants rénaux pré-hémodialysés et hémodialysés.

Cependant sa tolérance locale est moins bonne (douleur au site d'injection).

En conséquence, la Commission estime que FENDRIX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'immunogénicité par rapport au vaccin ENGERIX B20 chez les patients insuffisants rénaux chroniques pré-hémodialysés et hémodialysés ayant un débit de filtration glomérulaire  $\leq 30$  ml/mn.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

BEH n°29-30:/2005 : Calendrier Vaccinal 2005

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France recommande la vaccination contre l'hépatite B pour les patients dialysés et les patients insuffisants rénaux.

Les insuffisants rénaux chroniques dialysés font l'objet d'une surveillance annuelle de leur statut sérologique. L'administration d'une dose de rappel est recommandée pour assurer un taux d'anticorps protecteur.

Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte et place de la vaccination (ANAES / Service des recommandations et références professionnelles / septembre 2002)

La vaccination est recommandée dès le stade modéré de l'insuffisance rénale ce qui correspond aux patients ayant un débit de filtration glomérulaire <60 ml/mn.

La Commission souligne que la pertinence de la vaccination par FENDRIX doit être évaluée par un néphrologue chez ces patients, en cas d'insuffisance rénale évolutive, pour lesquels une mise sous dialyse est prévue.

### 4.4. Population cible

La population cible de FENDRIX est composée des groupes suivants :

- patients hémodialysés non immunisés contre l'hépatite B ou ayant des taux d'anticorps non séro-protecteurs (stade Insuffisance rénale chronique terminale : débit de filtration glomérulaire <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>),
- patients pré-hémodialysés non immunisés ou ayant des taux d'anticorps non séro-protecteurs contre l'hépatite B (stade insuffisance rénale chronique sévère : débit de filtration glomérulaire entre 15 et 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

#### 1 - Patients hémodialysés

Le nombre de patients atteints d'insuffisance rénale terminale traités par hémodialyse serait d'environ 30 000 patients (Enquête nationale SROS-IRCT réalisée en juin 2003 par l'Assurance Maladie : BEH n°37-38/2005)

Cette estimation comprend 2 sous-populations :

- Les patients incidents nouvellement diagnostiqués :

L'incidence des patients atteints d'insuffisance rénale terminale serait d'environ 100 par million d'habitant soit 6 000 nouveaux cas par an (JUNGERS P et coll. Epidemiology of end stage renal disease in the Ile de France area : a prospective study in 1998. nephrol Dial Transplant 2000;15:2000-2006).

Le pourcentage de ces patients non vaccinés et pris en charge en urgence serait selon les auteurs de l'ordre de 35 %, soit 2 100 personnes.

- Les patients dialysés (cas prévalents), qui représentent environ 24 000 patients pris en charge :

. environ 80% à 90% de ces patients seraient vaccinés dont 20 % ne seraient plus séro-protégés (avis d'expert), ce qui représente environ 4 000 patients/an, soit 1/5<sup>ème</sup> des patients /an perdant leur immunité.

. environ 10% à 20% de ces patients ne seraient pas vaccinés, soit 3 600 patients.

Au total, la population cible des patients atteints d'insuffisance rénale terminale peut être estimée à environ 10 000 patients.

## 2 - Patients pré-hémodialysés

Le nombre de patients ayant une insuffisance rénale chronique non terminale qui correspond aux stades modéré et sévère est estimée entre 1,74 et 2,5 millions (rapport du Groupe Technique National de Définition des Objectifs de santé publique, 2003).

Ces données ne permettent pas de distinguer les patients ayant une insuffisance rénale chronique d'une part modérée et d'autre part sévère.

En conséquence, la population cible de FENDRIX chez les seuls patients pré-hémodialysés ayant une insuffisance rénale chronique sévère est difficile à quantifier à partir de ces données.

Toutefois cette population peut-être approchée :

-soit à partir du nombre de patients chez qui la pose d'une fistule artério-veineuse est envisagée (données exploitables non disponibles)

-soit à partir du nombre de patients nouvellement mis sous dialyse (cas incidents) dans la mesure où l'évolution du stade insuffisance rénale chronique sévère au stade insuffisance rénale terminale est de courte durée de l'ordre d'un an (avis d'expert)

Selon cette 2ème approche, le nombre de patients ayant une insuffisance rénale chronique sévère serait de l'ordre de 6 000 patients.

### **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 des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %