



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION VACCINALE

Utilisation du vaccin hexavalent VAXELIS pour la vaccination des nourrissons

octobre 2017

Cette recommandation est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service communication – information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations	4
Messages clés	5
Introduction	6
1. Composition du vaccin	7
2. Données disponibles.....	8
2.1 Immunogénicité	9
2.2 Tolérance.....	12
3. Conclusion	14
Annexe 1. Méthode de travail	15
Annexe 2. Liste des tableaux.....	16
Références	17

Abréviations

AMM Autorisation de mise sur le marché

CPMP.... *Committee for Proprietary Medicinal Products*

EMA *European Medicines Agency*

HAS Haute Autorité de Santé

HCSP Haut Conseil de la santé publique

Messages clés

Dans le cadre de la procédure de mise sur le marché du vaccin hexavalent VAXELIS, la Haute Autorité de Santé (HAS) émet des recommandations afin de déterminer la place de ce vaccin dans le calendrier vaccinal français du nourrisson.

VAXELIS est un vaccin hexavalent destiné à la primovaccination 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*.

La HAS a pris en considération les données d'immunogénicité et de tolérance disponibles pour ce vaccin qui sont détaillées dans le présent document.

La HAS considère que le vaccin 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.

Introduction

Le vaccin VAXELIS (laboratoire MSD) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 15 février 2016 pour la primovaccination et la vaccination de rappel des nourrissons contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies invasives à *Haemophilus influenzae b* (Hib) chez le nourrisson à partir de l'âge de 6 semaines.

Il s'agit d'un vaccin hexavalent contenant les antigènes suivants :

- l'anatoxine diphtérique (≥ 20 UI) ;
- l'anatoxine tétanique (≥ 40 UI) ;
- 5 composants coquelucheux acellulaires (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 poliomyélitiques inactivés type 1 (40 UD), 2 (8 UD) et 3 (32 UD) ;
- le polyoside capsulaire d'Hib (3 μg) conjugué à la protéine méningococcique (PRP-OMPc) ;
- les antigènes de surface de l'hépatite B (10 μg), produits sur cellules de levure *Saccharomyces cerevisiae* grâce à une technologie d'ADN recombinant.

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

En France, deux vaccins hexavalents (HEXYON du laboratoire Sanofi et INFANRIX HEXA du laboratoire Glaxo-Smith-Kline) sont déjà disponibles et recommandés pour la primovaccination et le rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à Hib chez le nourrisson.

Le vaccin VAXELIS se positionne donc comme alternative à ces deux vaccins pour la primovaccination et le rappel du nourrisson.

Le HAS a examiné les données d'immunogénicité et de tolérance disponibles pour ce vaccin afin de se prononcer sur son utilisation éventuelle dans le cadre du calendrier vaccinal français du nourrisson qui comporte depuis 2013, pour les valences contenues dans ce vaccin, une primovaccination réduite à 2 doses à 2 et 4 mois suivies d'un rappel à 11 mois.

1. Composition du vaccin

VAXELIS 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 diphtérique (≥ 20 UI) ;
- l'anatoxine tétanique¹ (≥ 40 UI) ;
- 5 composants coquelucheux acellulaires¹ (20 μ g d'anatoxine pertussique, 20 μ g d'hémagglutinine filamenteuse, 3 μ g de pertactine et 5 μ g 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 μ g) conjugué à la protéine méningococcique² (PRP-OMPc) ;
- les antigènes de surface de l'hépatite B (10 μ g), produits sur cellules de levure *Saccharomyces cerevisiae* grâce à une technologie d'ADN recombinant.

2. Données disponibles

L'AMM européenne de VAXELIS a été octroyée sur la base de données d'immunogénicité et de tolérance (1, 2).

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 États-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 005 et 006) (3, 4) ;

- 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 008) (5) ou ROTATEQ, PREVENAR 13 et PROQUAD (étude 007) (6).

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	États-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.

2.1 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	≥ 0,01 UI/mL (primovaccination) ≥ 0,1 UI/mL (rappel)	Corrélat établi
Tétanos	≥ 0,01 UI/mL (primovaccination) ≥ 0,1 UI/mL (rappel)	Corrélat établi
Poliomyélite 1, 2, 3	≥ 1/8 dilution	Corrélat établi
PRP (Hib)	≥ 0,15 µg/mL (primovaccination) ≥ 1µg/mL (rappel)	Corrélat établi
Hépatite B	≥ 10 mUI/mL ≥ 100 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

2.1.1 Immunogénicité après un schéma "3 + 1" et après un schéma "2 + 1"

Les pourcentages de nourrissons séroprotégés un mois après la primovaccination (soit un mois après la deuxième ou la troisième dose selon les schémas) sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Séroprotection induite par VAXELIS 1 mois après la primovaccination

	2 doses	3 doses	
	(à 2 et 4 mois) N = 319-609	(à 2, 3 et 4 mois) N = 498-550	(à 2, 4 et 6 mois) N = 2 455-2 696
Diphtérie (anti-D)	98,3 %	99,8 %	99,8 %
Tétanos (anti-T)	100,0 %	100,0 %	100,0 %
Coqueluche (anti-PT)	98,1 %	99,4 %	98,9 %
Coqueluche (anti-FHA)	89,0 %	89,0 %	88,1 %
Coqueluche (anti-PRN)	80,3 %	86,7 %	84,0 %
Coqueluche (anti-FIM)	93,3 %	97,2 %	90,0 %
Poliomyélite (polio 1)	93,8 %	100,0 %	100,0 %
Poliomyélite (polio 2)	98,0 %	99,8 %	100,0 %
Poliomyélite (polio 3)	92,9 %	100,0 %	100,0 %
Hépatite B (HBsAg)	98,1 %	97,8 %	-
Hib (anti-PRP)	96,6 %	98,4 %	98,1 %

Les pourcentages de nourrissons séroprotégés 1 mois après le schéma vaccinal complet (soit 1 mois après la dose de rappel) sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4. Séroprotection induite par VAXELIS 1 mois après le schéma vaccinal complet

	Schéma "2 + 1"	Schéma "3 + 1"
	N = 377-591	N = 439-551
Diphtérie (anti-D)	98,6 %	99,8 %
Tétanos (anti-T)	99,8 %	100,0 %
Coqueluche (anti-PT)	99,1 %	99,8 %
Coqueluche (anti-FHA)	97,4 %	97,2 %
Coqueluche (anti-PRN)	96,9 %	99,3 %
Coqueluche (anti-FIM)	98,3 %	99,6 %
Poliomyélite (polio 1)	99,3 %	99,8 %
Poliomyélite (polio 2)	99,3 %	100,0 %
Poliomyélite (polio 3)	99,5 %	100,0 %
Hépatite B (HBsAg)	98,1 %	99,6 %
Hib (anti-PRP)	89,9 %	95,0 %

La réponse vaccinale observée 1 mois après la dose de rappel du schéma "2 + 1" a été comparable à celle observée pour le schéma "3 + 1".

2.1.2 Immunogénicité de VAXELIS *versus* INFANRIX HEXA après un schéma "2+1"

L'étude 008 a comparé le vaccin VAXELIS au vaccin INFANRIX HEXA selon un schéma de primo-vaccination à 2 doses réalisées aux âges de 2 et 4 mois, en co-administration avec ROTARIX ou ROTATEQ et PREVENAR 13, suivi d'une dose de rappel entre l'âge de 11 et 12 mois, en co-administration avec PREVENAR 13.

Un mois après le schéma vaccinal complet, la réponse vaccinale observée avec VAXELIS a été supérieure 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 (tableau 5). Ces résultats ont été similaires pour les analyses en per protocole (PP) et en intention de traiter modifiée (MITT).

Tableau 5. Non-infériorité par rapport à INFANRIX HEXA, 1 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.

2.2 Tolérance

2.2.1 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) le 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 (≥ 38 °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 (≥ 38 °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).

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.

2.2.2 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) :

- 1) affections du système immunitaire : hypersensibilité (telle que éruption, urticaire, dyspnée, érythème polymorphe), réaction anaphylactique (telle que urticaire, angioœdème, œdème, œdème de la face, choc),
- 2) affections du système nerveux : convulsions, convulsions fébriles,
- 3) 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 4e et la 5e 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 ;
- épisodes d'hypotonie-hyporéactivité ;
- encéphalopathie, encéphalite ;
- apnée (chez les nourrissons nés prématurés \leq 28 semaines d'aménorrhée) ;
- œdème étendu du membre.

3. Conclusion

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 b* (Hib). Il se présente sous une forme liquide injectable en seringue préremplie prête à l'emploi.

Les études cliniques ont démontré l'immunogénicité de ce vaccin ainsi que sa non-infériorité par rapport à INFANRIX HEXA, pour l'ensemble des valences vaccinales.

Par ailleurs, les effets indésirables de ce vaccin sont ceux attendus avec les vaccins contenant la valence coquelucheuse et notamment les autres vaccins hexa et pentavalents.

Les schémas de primovaccination validés par l'AMM de VAXELIS (2 ou 3 doses espacées d'au moins 1 mois) sont compatibles avec le schéma préconisé par les recommandations officielles. Une dose de rappel (comportant la valence *Haemophilus*) doit être administrée au moins 6 mois après la dernière dose de primovaccination. Il n'existe pas de données sur l'interchangeabilité avec les autres vaccins hexavalents HEXYON et INFANRIX HEXA en primovaccination et au rappel.

Compte tenu de ces éléments, la HAS considère que le vaccin 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.

Annexe 1. Méthode de travail

Ce travail a été coordonné par Mmes Delphine CHAVADE et Laura ZANETTI, sous la direction du Dr Anne d'ANDON, de Mme Mathilde GRANDE, du Dr Olivier SCEMAMA et de Mme Catherine RUMEAU-PICHON.

La méthode de travail a été déterminée par le bureau de la Commission technique des vaccinations (CTV). Elle a reposé sur l'analyse des données d'efficacité et de tolérance du vaccin VAXELIS soumises par le laboratoire MSD.

Le présent document a fait l'objet d'un examen par la CTV le 26 septembre 2017 et d'une validation par le Collège de la HAS le 18 octobre 2017.

Lors de l'examen par la CTV, le rapporteur a été le Pr Daniel FLORET, vice-président de la CTV. Lors de l'examen par le Collège de la HAS, le rapporteur a été le Pr Elisabeth BOUVET, présidente de la CTV.

Annexe 2. Liste des tableaux

Tableau 1. Principales études d'immunogénicité réalisées avec le vaccin VAXELIS.....	8
Tableau 2. Critères d'évaluation de l'immunogénicité de VAXELIS.....	9
Tableau 3. Séroprotection induite par VAXELIS 1 mois après la primovaccination	9
Tableau 4. Séroprotection induite par VAXELIS 1 mois après le schéma vaccinal complet	10
Tableau 5. Non-infériorité par rapport à INFANRIX HEXA, 1 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).....	11

Références

1. 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
2. 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
3. Marshall G.S. et al. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Hexavalent Vaccine in Infants. *Pediatrics*. 2015. 136, e323-e332.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr