

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 novembre 2012

**IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB 100UI/ml,  
solution injectable en seringue pré-remplie (IM)**

Solution injectable en seringue pré-remplie de 1ml – boîte de 1 (CIP : 34009 581 576 4 6)

Solution injectable en seringue pré-remplie de 5ml – boîte de 1 (CIP : 34009 581 577 0 7)

Laboratoire LFB Biomédicaments

DCI	Immunoglobuline humaine de l'hépatite B
Code ATC (2012)	J06BB04 (immunoglobulines de l'hépatite B)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Immunoprophylaxie de l'hépatite B :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en cas de contamination accidentelle chez les sujets non immunisés (y compris lorsque la vaccination est incomplète ou inconnue)</li> <li>- chez les hémodialysés en attente de l'efficacité de la vaccination</li> <li>- chez le nouveau-né en cas de mère porteuse du virus de l'hépatite B</li> <li>- chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le virus de l'hépatite B (anticorps contre l'hépatite B non détectables) et qui ont besoin d'une protection continue contre cette maladie. »</li> </ul>

<b>SMR</b>	Le service médical rendu par l'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB est important dans les indications de l'AMM
<b>ASMR</b>	L'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB apporte une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) dans l'immunoprophylaxie de l'hépatite B dans l'immunoprophylaxie de l'hépatite B : <ul style="list-style-type: none"> <li>- en cas de contamination accidentelle chez les sujets non immunisés (y compris lorsque la vaccination est incomplète ou inconnue)</li> <li>- chez les hémodialysés en attente de l'efficacité de la vaccination</li> <li>- chez le nouveau-né en cas de mère porteuse du virus de l'hépatite B</li> <li>- chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le virus de l'hépatite B (anticorps contre l'hépatite B non détectables) et qui ont besoin d'une protection continue contre cette maladie</li> </ul>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Immunoprophylaxie de l'hépatite B, en association à la vaccination

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	<p>ATU de cohorte de janvier 1995 à octobre 2012</p> <p>AMM : 20 juin 2012 (procédure nationale)</p> <p>Dans le cadre de son AMM, le laboratoire s'est notamment engagé à :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Discuter de la faisabilité de mener une analyse rétrospective ou une étude prospective post-AMM, réalisée chez un nombre suffisant de nouveau-nés et évaluant l'efficacité de prévention de la séroconversion avec une recherche d'Ag, d'Ac anti-HBs et d'ADN du VHB entre un et quatre mois après la dernière dose vaccinale.</li><li>- Discuter, à travers une analyse rétrospective, du meilleur schéma de prise en charge des nouveau-nés de mères ayant une répllication virale élevée au regard de la co-administration du vaccin et des antiviraux spécifiques de l'hépatite.</li></ul>												
Conditions de prescription et de délivrance	<p>Liste I</p> <p>Médicament réservé à l'usage hospitalier</p>												
Classement ATC	<table><tr><td>2012</td><td></td></tr><tr><td>J</td><td>Anti-infectieux généraux à usage systémique</td></tr><tr><td>J06</td><td>Immun sérums et immunoglobulines</td></tr><tr><td>J06B</td><td>Immunoglobulines</td></tr><tr><td>J06BB</td><td>Immunoglobulines spécifiques</td></tr><tr><td>J06BB04</td><td>immunoglobulines de l'hépatite B</td></tr></table>	2012		J	Anti-infectieux généraux à usage systémique	J06	Immun sérums et immunoglobulines	J06B	Immunoglobulines	J06BB	Immunoglobulines spécifiques	J06BB04	immunoglobulines de l'hépatite B
2012													
J	Anti-infectieux généraux à usage systémique												
J06	Immun sérums et immunoglobulines												
J06B	Immunoglobulines												
J06BB	Immunoglobulines spécifiques												
J06BB04	immunoglobulines de l'hépatite B												

## 02 CONTEXTE

---

L'hépatite B est une maladie virale à tropisme hépatique potentiellement grave. Sa forme aiguë est majoritairement asymptomatique et évolue vers la guérison dans 90% des cas. Sa forme chronique est définie par la persistance de l'antigène HBs (AgHBs) six mois après l'hépatite aiguë. Deux évolutions sont alors possibles : le portage chronique inactif de l'AgHBs et l'hépatite chronique active, susceptible d'induire des complications graves (cirrhose, cancer du foie).

Plusieurs modes de transmission du virus de l'hépatite B (VHB) existent : la transfusion de sang ou de ses dérivés (mode de transmission devenue très rare depuis le dépistage systématique de l'infection dans les dons et l'exclusion des donneurs de sang porteurs chroniques du VHB), l'inoculation accidentelle notamment par acupuncture, tatouage, matériel d'injection non stérilisé (surtout chez les toxicomanes), la blessure accidentelle avec du matériel souillé (surtout chez le personnel de santé) ou lors d'une hospitalisation (infection nosocomiale), la contamination par contact sexuel et la transmission (« verticale ») du virus B d'une mère infectée à son nouveau-né au moment de l'accouchement ou après la naissance.

Après contamination, le virus apparaît dans le sang entre le 10<sup>e</sup> et le 20<sup>e</sup> jour. Chez 90% des sujets, la virémie disparaît au bout de 2 ou 3 mois. Chez moins de 10% des sujets, la virémie devient chronique. Le passage à la chronicité dépend de l'âge : de 5 à 10 % des cas chez l'adulte immunocompétent, de 30 à 40% chez l'enfant de moins de 4 ans et peut atteindre 90% chez le nouveau-né, né de mère porteuse de l'AgHBs et AgHBe positif, en l'absence de sérovaccination dans les 24 heures suivant sa naissance.

La prévention repose sur la vaccination, recommandée chez tous les nourrissons et l'adolescent jusqu'à l'âge de 15 ans révolus et les groupes exposés. L'hépatite B est une maladie professionnelle et la vaccination est obligatoire chez les professionnels de santé. La vaccination comporte d'une manière générale deux injections à un mois d'intervalle et une 3<sup>e</sup> injection au 6<sup>e</sup> mois. Une protection est obtenue à partir du 2<sup>e</sup> mois chez les répondeurs. Il existe des sujets non répondeurs, en particulier chez les hommes de plus de 40 ans (10 à 20%) et à un moindre degré chez les femmes de plus de 40 ans (5%).

Dans le cas particulier d'un sujet qui vient d'être contaminé ou d'un sujet qui doit être immédiatement protégé, on doit combiner une immunisation passive par des immunoglobulines spécifiques anti-HBs et une immunisation active grâce au vaccin. L'immunisation passive fournit une protection immédiate, mais transitoire d'environ six semaines. Cette immunisation passive ne doit jamais être employée isolément et doit toujours être associée à une immunisation active, sauf pour les patients non répondeurs au vaccin.

IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB 100 UI/ml solution injectable en seringue pré-remplie (IM) est commercialisée en France depuis 1995 dans le cadre d'une ATU de cohorte et est actuellement la seule immunoglobuline disposant d'une AMM pour l'immunisation passive dans les indications figurant ci-dessous.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« Immunoprophylaxie de l'hépatite B :

- en cas de contamination accidentelle chez les sujets non immunisés (y compris lorsque la vaccination est incomplète ou inconnue)
- chez les hémodialysés en attente de l'efficacité de la vaccination
- chez le nouveau-né en cas de mère porteuse du virus de l'hépatite B
- chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le virus de l'hépatite B (anticorps contre l'hépatite B non détectables) et qui ont besoin d'une protection continue contre cette maladie. »

## 04 POSOLOGIE

---

« - Prévention de l'hépatite B en cas de contamination accidentelle chez un sujet non immunisé : minimum 500 UI selon l'intensité de l'exposition aussitôt que possible après l'exposition et de préférence avant 24-72h.

- Immunoprophylaxie de l'hépatite B chez les hémodialysés : 8-12 UI/kg avec un maximum de 500 UI, renouvelable tous les deux mois, jusqu'à séroconversion après vaccination.

- Prévention de l'hépatite B chez le nouveau-né en cas de mère porteuse du virus de l'hépatite B, dès la naissance ou aussitôt que possible après la naissance : 30-100 UI/kg. L'administration d'immunoglobuline hépatite B est à renouveler jusqu'à séroconversion après vaccination. [...].

- Chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le virus de l'hépatite B (anticorps anti-hépatite B non détectables) et qui ont besoin d'une protection continue contre cette maladie, l'administration de 500 UI chez l'adulte et 8 UI/kg chez l'enfant, tous les deux mois, peut être envisagée. [...] ».

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

### 05.1 Contamination accidentelle chez les sujets non immunisés

Après un accident exposant au VHB un sujet non immunisé (non vacciné ou non répondeur au vaccin), une sérovaccination<sup>1</sup> précoce associant une injection de 500 UI d'immunoglobulines anti-HBs spécifiques et une dose de vaccin doit être réalisée dans les 48 heures suivant l'exposition<sup>2</sup>. La sérovaccination est complétée par une deuxième injection d'immunoglobulines anti-HBs à un mois et par un rappel vaccinal à un mois et à 6 mois. Une immunoprophylaxie passive par immunoglobulines seules peut être réalisée aux vaccinés non-répondeurs<sup>3</sup> objectivés<sup>4</sup>.

### 05.2 Chez les hémodialysés en attente de l'efficacité de la vaccination

L'immunogénicité vaccinale étant plus faible chez les patients dialysés que dans la population générale, il est nécessaire de pratiquer une immunisation passive dans l'attente de l'efficacité de la vaccination<sup>5,6</sup>.

### 05.3 Chez le nouveau-né en cas de mère porteuse du virus de l'hépatite B

Le dépistage de l'antigène HBs lors du 4<sup>e</sup> examen prénatal (au 6<sup>e</sup> mois de grossesse) est obligatoire en France depuis 1992<sup>7</sup>.

En cas de séropositivité de la mère, la sérovaccination des nouveau-nés est recommandée. Dès sa naissance, le nouveau-né doit recevoir une injection d'immunoglobulines anti-HBs et la première injection vaccinale du schéma en trois injections (une dose à 0, 1 et 6 mois) avec un autre vaccin que HBVAXPRO 5 µg. Un schéma à quatre doses (une dose à 0, 1, 2 et 6 mois) est recommandé pour les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2,0 kg<sup>8</sup>.

<sup>1</sup> La sérovaccination est une technique d'immunisation associant l'action complémentaire des immunoglobulines et du vaccin.

<sup>2</sup> Circulaire DGS/VS2/DH/DRT n°99-680 du 8 décembre 1999 relative aux recommandations à mettre en œuvre devant un risque de transmission du VHB et du VHC par le sang et les liquides biologiques.

<sup>3</sup> Un non répondeur à la vaccination anti-VHB est un sujet ayant un taux d'anticorps anti-HBs < 10 UI/mL après avoir reçu deux fois le schéma vaccinal recommandé

<sup>4</sup> SFHH. Ministère de la santé. HCSP. Surveiller et prévenir les infections associées aux soins. Septembre 2010.

<sup>5</sup> SFHH. Bonnes pratiques d'hygiène en hémodialyse. 2005.

<sup>6</sup> Joint Committee on Vaccination and Immunisation. « Chapter 18 Hepatitis B ». *Immunisation Against Infectious Disease 2006* ("The Green Book"), Edinburgh, Stationery Office, 2006 (Chapter 18 revised 10 October 2007).

<sup>7</sup> Décret 92-143 du 14 février 1992.

<sup>8</sup> BEH/ Invs. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2012 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. 10 avril 2012 / n°14-15.

## 05.4 Chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination

Chez les sujets n'ayant pas répondu à la vaccination (taux d'anticorps anti-HBs < 10 mUI/ml), un nouveau protocole de trois injections vaccinales doit être réalisé suivi d'un dosage d'anticorps 1 à 4 mois après. En cas de non réponse immunitaire après la nouvelle vaccination, l'injection d'immunoglobuline anti-HBs est la seule alternative chez les patients pour lesquels une protection continue contre l'hépatite B est nécessaire<sup>2,9</sup>.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Il n'existe pas de médicament strictement comparable à l'immunoglobuline humaine de l'hépatite B LFB.

A titre d'information : les autres immunoglobulines de l'hépatite B utilisées pour l'immunisation passive ont des indications différentes.

Nom (Laboratoire)	Indication (Voie d'administration)	Date de l'avis	SMR	ASMR
IVHEBEX (LFB Biomédicament)	Prévention de la récurrence de l'hépatite B après transplantation hépatique chez les patients porteurs de l'antigène HBs (Intraveineuse)	7/11/2001	Important	I (majeure)
ZUTECTRA (AELSLIFE SAS)	Prévention de la réinfection par le VHB chez les patients adulte négatifs pour l'ADN du VHB ≥ 6 mois après transplantation hépatique en raison d'une insuffisance hépatique induite par une hépatite B (Sous-cutanée)	16/11/2011	Important	IV (mineure) dans la prévention de la réinfection par le VHB

#### Conclusion

Il n'y a pas de comparateur pertinent à la spécialité IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB, les autres Ig de l'hépatite B ayant des indications différentes.

<sup>9</sup> Direction Générale de la Santé. « Plan national de lutte contre les Hépatites B et C 2009-2012.

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Aucune étude clinique contrôlée n'a été réalisée avec l'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB dans ses indications et au schéma d'administration de l'AMM.

L'AMM a été octroyée sur la base d'un dossier bibliographique, incluant :

- trois études cliniques réalisées dans les années 70, évaluant l'efficacité de différentes préparations d'immunoglobulines de l'hépatite B (IgHB) chez des personnes exposées accidentellement<sup>10,11</sup> ou hémodialysées<sup>12</sup>,
- une méta-analyse<sup>13</sup> évaluant les résultats de 29 études portant sur la prise en charge thérapeutique de nouveau-nés de mères infectées par le virus de l'hépatite B (VHB),
- deux études non comparatives<sup>14,15</sup> évaluant la pratique et l'efficacité de la sérovaccination avec l'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB chez le nouveau-né de mère infectée par le VHB, réalisées en France entre 1993 et 2007.

### 07.1 Efficacité

#### 7.1.1 Chez les sujets non immunisés en cas de contamination accidentelle et chez les hémodialysés

Les études réalisées chez les personnes exposées accidentellement ou hémodialysées sont des études anciennes conduites dans un contexte thérapeutique où la vaccination systématique (immunisation active) n'existait pas et dans lequel les patients ont reçu des injections IM de différentes préparations d'immunoglobulines : titre élevé en anticorps anti-HBs (entre 1/500 000 et 1/100 000), intermédiaire (1/5 000), normal (1/50 ou <1/8). Ces études visaient à démontrer que les préparations d'immunoglobulines de titre élevé sont supérieures aux préparations conventionnelles (IgHB normale) utilisées comme traitements empiriques au moment de la réalisation de ces études.

Les modalités d'utilisation n'étant pas conformes à la pratique actuelle, les résultats de ces études ne sont présentés qu'à titre indicatif.

---

<sup>10</sup> Seeff L.B, Wright E.C, Zimmerman H.J et al. Type B Hepatitis after Needle-Stick Exposure: Prevention with Hepatitis B Immune Globulin. Final Report of the Veterans Administration Cooperative Study. *Ann Intern Med* 1978;88(3):285-293.

<sup>11</sup> Grady GF, Lee VA, Prince AM et al. Hepatitis B Immune Globulin for Accidental Exposures among Medical Personnel: Final Report of a Multicenter Controlled Trial. *J Infect Dis* 1978;138(5): 625-638.

<sup>12</sup> Prince AM, Szmuness M, Mann MK et al. Hepatitis B Immune Globulin: Final Report of a Controlled, Multicenter Trial of Efficacy in Prevention of Dialysis-Associated Hepatitis. *J Infect Dis* 1978;137(2):131-144.

<sup>13</sup> Lee C, Gong Y, Brok J et al. Hepatitis B immunization for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art.No.:CD004790.DOI: 10.1002/14651858.CD004790.pub2.

Etude	Type d'étude	Protocole	Incidence d'hépatite B																														
Seeff L.B 1978	Contrôlée IgHB titre $\approx$ 1/100 000 vs Ig sérique (titre $<$ 1/8), randomisée, double aveugle, chez des patients exposés accidentellement	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Schéma d'injection</th> <th colspan="2">Groupes de traitement</th> </tr> <tr> <th>A (n=203)</th> <th>B (n=216)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>J0 à J7</td> <td>Ig sérique titre <math>&lt;</math> 1/8, 5ml en IM</td> <td>IgHB titre <math>\approx</math> 1/100 000, 5ml en IM</td> </tr> <tr> <td>J28</td> <td>Ig sérique titre <math>&lt;</math> 1/8, 5ml en IM</td> <td>IgHB titre <math>\approx</math> 1/100 000, 5ml en IM</td> </tr> </tbody> </table>	Schéma d'injection	Groupes de traitement		A (n=203)	B (n=216)	J0 à J7	Ig sérique titre $<$ 1/8, 5ml en IM	IgHB titre $\approx$ 1/100 000, 5ml en IM	J28	Ig sérique titre $<$ 1/8, 5ml en IM	IgHB titre $\approx$ 1/100 000, 5ml en IM	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Résultat</th> <th colspan="2">Groupes de traitement</th> </tr> <tr> <th>A</th> <th>B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Après 6 mois</td> <td>5,9%</td> <td>1,4%</td> </tr> <tr> <td>RR</td> <td colspan="2">0,23 [0,07-0,82]</td> </tr> </tbody> </table>	Résultat	Groupes de traitement		A	B	Après 6 mois	5,9%	1,4%	RR	0,23 [0,07-0,82]									
Schéma d'injection	Groupes de traitement																																
	A (n=203)	B (n=216)																															
J0 à J7	Ig sérique titre $<$ 1/8, 5ml en IM	IgHB titre $\approx$ 1/100 000, 5ml en IM																															
J28	Ig sérique titre $<$ 1/8, 5ml en IM	IgHB titre $\approx$ 1/100 000, 5ml en IM																															
Résultat	Groupes de traitement																																
	A	B																															
Après 6 mois	5,9%	1,4%																															
RR	0,23 [0,07-0,82]																																
Grady G.F 1978	Contrôlée IgHB titre $\approx$ 1/5 000 ou entre 1/500 000 et 1/100 000 vs IgHB titre normal (1/50), randomisée, chez des patients exposés accidentellement	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Schéma d'injection</th> <th colspan="3">Groupes de traitement</th> </tr> <tr> <th>A (n=265)</th> <th>B (n=223)</th> <th>C (n=269)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>J0 à J7</td> <td>IgHB titre <math>\approx</math> 1/50, 3ml en IM</td> <td>IgHB titre <math>\approx</math> 1/5 000, 3ml en IM</td> <td>IgHB titre entre 1/500 000 et 1/100 000, 3ml en IM</td> </tr> <tr> <td>J25 à J35</td> <td>IgHB titre <math>\approx</math> 1/50, 3ml en IM</td> <td>IgHB titre <math>\approx</math> 1/5 000, 3ml en IM</td> <td>IgHB <math>\approx</math>1/500 000, 3ml en IM</td> </tr> </tbody> </table>	Schéma d'injection	Groupes de traitement			A (n=265)	B (n=223)	C (n=269)	J0 à J7	IgHB titre $\approx$ 1/50, 3ml en IM	IgHB titre $\approx$ 1/5 000, 3ml en IM	IgHB titre entre 1/500 000 et 1/100 000, 3ml en IM	J25 à J35	IgHB titre $\approx$ 1/50, 3ml en IM	IgHB titre $\approx$ 1/5 000, 3ml en IM	IgHB $\approx$ 1/500 000, 3ml en IM	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Résultat*</th> <th colspan="3">Groupes de traitement</th> </tr> <tr> <th>A</th> <th>B</th> <th>C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>à 4 mois</td> <td>6,8%</td> <td>6,2%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>à 9 mois</td> <td>8,7%</td> <td>7,3%</td> <td>7,2%</td> </tr> </tbody> </table> <p>*différence significative à 4 mois entre B et C versus A ; et non significative après 9 mois entre les groupes.</p>	Résultat*	Groupes de traitement			A	B	C	à 4 mois	6,8%	6,2%	0%	à 9 mois	8,7%	7,3%	7,2%
Schéma d'injection	Groupes de traitement																																
	A (n=265)	B (n=223)	C (n=269)																														
J0 à J7	IgHB titre $\approx$ 1/50, 3ml en IM	IgHB titre $\approx$ 1/5 000, 3ml en IM	IgHB titre entre 1/500 000 et 1/100 000, 3ml en IM																														
J25 à J35	IgHB titre $\approx$ 1/50, 3ml en IM	IgHB titre $\approx$ 1/5 000, 3ml en IM	IgHB $\approx$ 1/500 000, 3ml en IM																														
Résultat*	Groupes de traitement																																
	A	B	C																														
à 4 mois	6,8%	6,2%	0%																														
à 9 mois	8,7%	7,3%	7,2%																														
Prince A.M 1978	Contrôlée IgHB titre $\approx$ 1/5 000 ou 1/500 000 vs IgHB titre $\approx$ 1/50, randomisée, double aveugle, chez des patients hémodialysés	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Schéma d'injection</th> <th colspan="3">Groupes de traitement</th> </tr> <tr> <th>A (n=92)</th> <th>B (n=101)</th> <th>C (n=91)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 IM de 3ml à 4 mois d'intervalle</td> <td>IgHB titre <math>\approx</math> 1/50</td> <td>IgHB titre <math>\approx</math> 1/5 000</td> <td>IgHB <math>\approx</math> 1/500 000</td> </tr> </tbody> </table>	Schéma d'injection	Groupes de traitement			A (n=92)	B (n=101)	C (n=91)	2 IM de 3ml à 4 mois d'intervalle	IgHB titre $\approx$ 1/50	IgHB titre $\approx$ 1/5 000	IgHB $\approx$ 1/500 000	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Résultat*</th> <th colspan="3">Groupes de traitement</th> </tr> <tr> <th>A</th> <th>B</th> <th>C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>à 8 mois</td> <td>22,9%</td> <td>22,6%</td> <td>6,6%</td> </tr> <tr> <td>à 12 mois</td> <td>27,4%</td> <td>25,7%</td> <td>21,7</td> </tr> </tbody> </table> <p>*différence significative à 8 mois entre B et C versus A ; et différence non significative à 12 mois entre les groupes.</p>	Résultat*	Groupes de traitement			A	B	C	à 8 mois	22,9%	22,6%	6,6%	à 12 mois	27,4%	25,7%	21,7				
Schéma d'injection	Groupes de traitement																																
	A (n=92)	B (n=101)	C (n=91)																														
2 IM de 3ml à 4 mois d'intervalle	IgHB titre $\approx$ 1/50	IgHB titre $\approx$ 1/5 000	IgHB $\approx$ 1/500 000																														
Résultat*	Groupes de traitement																																
	A	B	C																														
à 8 mois	22,9%	22,6%	6,6%																														
à 12 mois	27,4%	25,7%	21,7																														

J0 : exposition au VHB  
 Ig : immunoglobuline  
 IgHB : immunoglobuline de l'hépatite B

Note : Ces études ont été réalisées dans les années 1970, avant la mise en place des unités internationales (UI). La mesure des anticorps anti-HBs était exprimée en hémagglutination passive. Aucune règle d'équivalence ne permet de comparer les différentes façons d'exprimer les titres d'anticorps anti-Hbs entre hémagglutination, ELISA, ou méthodes radio-immunologiques.

### 7.1.2 Chez le nouveau-né de mère porteuse du virus de l'hépatite B

#### ➤ Données des études cliniques

Le groupe Cochrane a réalisé en 2006 une méta-analyse (Lee C ; 2006)<sup>13</sup> évaluant les résultats de 29 études portant sur la prise en charge thérapeutique d'enfants nés de mères infectées par le VHB.

Cette méta-analyse a inclus des études cliniques comparant 3 types d'intervention :

- vaccin versus placebo ou abstention thérapeutique
- immunoglobuline de l'hépatite B (IgHB) versus placebo ou absence d'intervention
- **IgHB associée à une vaccination** versus placebo ou abstention thérapeutique ou vaccination seule.



Elle a montré que l'association immunoglobuline de l'hépatite B et vaccination est plus efficace que la vaccination seule pour prévenir la survenue d'une hépatite B chez le nouveau-né de mère antigène HBs positif (RR = 0,54 ; IC 95% [0,41 ; 0,73] ; 10 essais). Le statut de l'antigène HBe de la mère n'a pas été pris en compte dans cette analyse. Par ailleurs, elle ne permet pas de conclure sur le schéma d'administration optimal ni sur la réduction du risque d'hépatite B chronique (courte durée des études).

Les résultats des 2 principales études contrôlées, randomisées, double aveugle évaluant l'association immunoglobuline de l'hépatite B et vaccination versus vaccination seule et placebo, prises en compte dans cette méta-analyse, sont résumés ci-dessous. Cependant, les modalités d'utilisations n'étant pas conformes à la pratique actuelle (IgHB + première injection vaccinale du schéma en 3 injections à la naissance à 1 mois et à 6 mois), ces données sont présentées à titre indicatif.

Etude	Protocole					Résultats
Ip H.M ; (Lancet 1989)	Schéma d'injection	Groupes de traitement				Après 3 ans  Efficacité de la protection A : 87% B : 80% C : 65%
		A (n=60)	B (n=64)	C (n=64)	D (n=47)	
	naissance	VDP + 200UI IgHB	VDP + 200UI IgHB	VDP	P	
	1 mois	VDP + 100UI IgHB	VDP	VDP	P	
	2 mois	VDP + 100UI IgHB	VDP	VDP	P	
	3 mois	100UI IgHB	P	P	P	
	4 mois	100UI IgHB	P	P	P	
	5 mois	100UI IgHB	P	P	P	
Halliday ML; 1992 (Int J Epidemiol, 1992)	Schéma d'injection	Groupes de traitement				Après 9 mois  L'efficacité du VR a été augmentée lorsqu'il a été administré avec l'IgHB (92% dans le groupe C et 87,8% dans le groupe D vs 82,6% dans le groupe B).
		A (n=55)	B (n=55)	C (n=55)	D (n=60)	
	naissance	VDP	VR 20 µg	VR 20 µg + 260 UI IgHB	VR 10 µg + 260 UI IgHB	
	1 mois	VDP	VR 20 µg	VR 20 µg	VR 10 µg	
	2 mois	VDP	VR 20 µg	-	-	
	6 mois	VDP	VR 20 µg	VR 20 µg	VR 10 µg	

VDP : vaccin dérivé du plasma (3 µg)

VR : vaccin recombinant

P : placebo

### ➤ Données d'utilisation en vie réelle

Deux études non comparatives évaluant la pratique et l'efficacité de la sérovaccination avec l'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB ont été réalisées en France entre 1993 et 2007.

Etude Selton et al (2009)<sup>16</sup> : étude prospective réalisée à Nancy entre 1993 et 2001, évaluant le protocole de sérovaccination suivant :

- naissance : 1<sup>ère</sup> injection de vaccin anti-VHB et une injection intramusculaire d'IgHBs à la posologie de 0,3 ml/kg (1ml = 100 UI)
- 1 mois : 2<sup>e</sup> injection de vaccin anti-VHB en y associant, si la mère était AgHBe+ une 2<sup>e</sup> injection IM d'IgHBs à la posologie de 0,3 ml/kg
- 2 mois : 3<sup>e</sup> injection de vaccin anti-VHB

<sup>16</sup> Selton D, André M, Gosselin J, Hascoët J-M. « Efficacité de la sérovaccination chez des nouveau-nés de mères antigènes HBs positif : à propos de 60 observations ». *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la reproduction*. 2009;38: 500-509.

- 1 an : rappel vaccinal anti-VHB

La durée de suivi des enfants a été de 260±211,4 jours. La sérovaccination selon le schéma utilisé dans cette étude a été efficace pour 57 des 60 enfants inclus (95%). Un portage chronique de l'AgHBs a été observé chez un enfant (1,7%).

Etude Chakvetadze C et al (2011)<sup>17</sup> : étude rétrospective, réalisée à Mayotte sur la période allant de 1994 à 2007, évaluant le protocole de sérovaccination suivant :

- dans les 12 premières heures suivant la naissance : 1<sup>ère</sup> injection de vaccin recombinant (ENGERIX B 10µg ou GENHEVAC B 20µg) et 100 UI d'IgHBs
- 1 mois : +/- 2<sup>e</sup> injection de 100 UI d'IgHBs
- 1 et 6 mois (ou 2 et 12 mois) : 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> injection de vaccin (ou 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> injection de vaccin).

Le suivi médian a été de 5 ans. Une sérovaccination selon le protocole prévu a été réalisée chez 83 des 100 nouveau-nés inclus. Un taux Ac anti-HBs > 10 UI/l associé à une négativité des AgHBs et Ac anti-HBc et à un ADN viral VHB indétectable a été observées chez 76 enfants (76%). Parmi les 24% d'échec sérologique de la sérovaccination (négativité des Ac anti-HBs indépendamment des autres marqueurs), 3% d'hépatite B chronique ont été observées.

Les résultats de ces études réalisées avec l'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB et selon des schémas d'administration proches de celui recommandé par l'AMM, confortent l'efficacité de la sérovaccination avec l'immunoglobuline de l'hépatite B pour prévenir le risque de survenue d'une hépatite B chez le nouveau-né.

#### ➤ Étude en cours

Une cohorte d'observation (cohorte ELFE)<sup>18</sup> a débuté en 2011. Elle portera sur l'observation pendant 20 ans de 18 000 enfants nés en France entre avril et décembre 2011. L'un des objectifs de cette étude est « l'estimation de la couverture de détection de l'antigène HBs durant la grossesse et de la réalisation d'un suivi clinique et sérologique des enfants nés de mères porteuses de l'AgHBs et sérovaccinés à la naissance ». Cette enquête de validité est en cours.

### 7.1.3 Chez les sujets n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination et ayant besoin d'une protection contre le VHB

Aucune étude clinique n'a été réalisée spécifiquement chez les patients n'ayant pas développé de réponse immune après vaccination active.

## 07.2 Tolérance

### 7.2.1 Données du RCP

« Il n'y a pas de données suffisantes sur la fréquence des effets indésirables observés lors des essais cliniques.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec la classe des immunoglobulines de l'hépatite B :

- affection du système immunitaire : hypersensibilité, choc anaphylactique
- affection du système nerveux : céphalées
- affections cardiaques : tachycardie
- affections vasculaires : hypotension artérielle
- troubles digestifs : nausées, vomissements
- affection de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, prurit, érythème

<sup>17</sup> Chakvetadze C, Roussin C, Roux J, Mallet V, Petinelli M.E, Pol S. Efficacy of hepatitis B sero-vaccination in newborns of African HBsAg positive mothers. *Vaccine*. 2011;29: 2846-2849.

<sup>18</sup> Etude ELFE. Disponible sur : <http://www.elfe-france.fr/index.php/fr/> (consulté le 14 septembre 2012)

- affection musculo-squelettiques et systémiques : arthralgies
- troubles généraux et anomalie au site d'administration : fièvre, malaise, frissons ; au site d'injection : œdème, douleur, érythème, induration, chaleur, prurit, éruption cutanée ».

## 7.2.2 Données PSUR

D'après les données de vente du 1<sup>er</sup> juillet au 31 décembre 2011, l'exposition en France peut être estimée à 9 306 patients-année.

Les rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) de l'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB couvrent la période du 1<sup>er</sup> janvier 1995 au 31 décembre 2011. Au cours de cette période, 6 cas graves dont un cas d'arthralgie et une séroconversion ont été rapportés. Quarante deux cas de mésusage ont également été rapportés, le plus souvent liés à l'administration de produit périmé. Aucun effet indésirable associé aux mésusages n'a été rapporté. L'analyse de ces données n'a pas modifié le profil de tolérance et aucune mesure particulière n'a été entreprise.

## 07.3 Données d'utilisation

L'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB fait l'objet d'une ATU de cohorte depuis 1995 dans les indications de l'AMM.

Environ 10 000 patients ont été traités chaque année dans le cadre de l'ATU. Les indications dans lesquelles ces immunoglobulines ont été prescrites n'ont pas été répertoriées et aucune donnée de tolérance ou d'efficacité n'a été recueillie.

La Commission regrette de ne pas disposer de données d'efficacité et d'utilisation dans les différentes situations d'exposition au virus sur la base de l'expérience acquise dans le cadre de cette ATU.

## 07.4 Résumé & discussion

Aucune étude clinique contrôlée n'a été réalisée avec l'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB selon le schéma vaccinal de l'AMM.

L'AMM a été octroyée sur la base d'un dossier bibliographique, incluant des études réalisées avec différentes préparations d'immunoglobulines spécifiques (Ig-HB) de l'hépatite B et différents protocoles d'immunisation chez des personnes hémodialysées ou exposées accidentellement et chez le nouveau-né de mère infectée par le VHB ; ainsi que des études d'utilisation en vie réelle de l'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB chez le nouveau-né de mère infectée par le VHB. Aucune étude clinique n'a été réalisée spécifiquement chez les sujets n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination et ayant besoin d'une protection contre le VHB.

Chez les personnes hémodialysées ou exposées accidentellement au VHB, les données cliniques, bien que limitées, confortent l'intérêt thérapeutique reconnu de l'utilisation des Ig-HB. Ces données bien que très anciennes et réalisées dans un contexte ne comprenant pas la vaccination, montrent une bonne activité, mais transitoire.

Chez le nouveau-né de mère porteuse du virus de l'hépatite B, les études montrent une efficacité des Ig-HB combinées à la vaccination contre l'hépatite B, de 75 à 95%, en termes de contamination par le VHB.

L'ensemble de ces études ne permet pas de conclure sur le schéma d'administration optimal, notamment en fonction du degré de contagiosité du sujet source.

Chez les patients nécessitant une protection contre l'hépatite B mais n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le virus de l'hépatite B, aucune étude clinique n'a été réalisée.

Il existe peu de données cliniques permettant d'évaluer le profil de tolérance de l'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB (faibles effectifs dans les essais), mais l'expérience clinique rapportée sur l'utilisation de cette immunoglobuline (ATU depuis 1995) n'a pas mis en évidence de préoccupations majeures de sécurité d'emploi.

## 08 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

L'utilisation des immunoglobulines spécifiques de l'hépatite B, dans l'immunisation passive contre le VHB est préconisée par les recommandations actuelles dans les différentes populations ciblées par l'AMM de l'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB.

Elle est donc recommandée en 1<sup>ère</sup> intention et en association à la vaccination active, dans le cadre de l'immunoprophylaxie de l'hépatite B :

- en cas de contamination accidentelle chez les sujets non immunisés
- chez les hémodialysés en attente de l'efficacité de la vaccination,
- chez le nouveau-né en cas de mère porteuse du virus de l'hépatite B,

et seule :

- chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le virus de l'hépatite B et qui ont besoin d'une protection contre cette maladie.

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 09.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'hépatite B est une pathologie grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital,
- ▮ IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB entre dans le cadre d'un traitement préventif,
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est important,
- ▮ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique,
- ▮ Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention, seul ou en association à l'immunoprophylaxie active le plus souvent,

#### ▮ Intérêt de santé publique :

L'intérêt de santé publique de l'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB ne peut être établi que dans le cadre de la stratégie globale de prévention de l'hépatite B en France devant un risque de transmission du virus de l'hépatite B (sérologie Ag HBs notamment et sérovaccination).

En France, l'hépatite B représente un fardeau de santé publique modéré (environ 30 000 DALYs d'après les estimations de l'OMS).

Le fardeau représenté par les seules indications de l'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB devant des expositions à risque de transmission du virus de l'hépatite B est quant à lui faible.

La réduction de la morbi-mortalité attribuable aux hépatites chroniques et l'amélioration de la qualité des soins et de la qualité de vie des personnes atteintes d'hépatite chronique B (ou C) constituent un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités de

santé publique établies<sup>19</sup>. Ce besoin est de façon générale couvert par les antiviraux en situation curative et la stratégie globale de prévention incluant notamment la vaccination en situation prophylactique. Devant un risque de transmission du virus de l'hépatite B, et si ce besoin n'est pas couvert de façon optimale par la vaccination (sujets non immunisés, ou en attente d'une réponse immunitaire post vaccinale), alors l'immunoprophylaxie associée à la vaccination apporte une réponse supplémentaire par rapport aux autres mesures préventives (circulaires DGS/VS2/DH/DRT 1999, DGS/SD5C/DHOS/E2/2004/53 2 2004).

En l'absence :

- d'étude clinique disponible réalisée avec l'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB,
- de données d'efficacité et d'utilisation dans les différentes situations d'exposition au virus sur la base de l'expérience acquise depuis 1995 dans le cadre de l'ATU de cohorte, et sur la base des seules études réalisées chez les nouveau-nés de mère infectée, l'intérêt de santé publique de l'immunoglobuline humaine de l'hépatite B LFB dans ses indications ne peut être établi.

Son intérêt ne réside que dans le cadre de la stratégie globale de prévention de l'hépatite B qui, elle-même, présente un intérêt de santé publique reconnu et qui est recommandée depuis de nombreuses années en France devant un risque de transmission du virus de l'hépatite B.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par l'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB est important dans les indications de l'AMM.**

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au vu des données cliniques disponibles et compte tenu de l'expérience clinique acquise sur l'utilisation des immunoglobulines de l'hépatite B en association à la vaccination dans la prévention de l'hépatite B en cas d'exposition au VHB, l'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB apporte une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) dans l'immunoprophylaxie de l'hépatite B : en cas de contamination accidentelle chez les sujets non immunisés, hémodialysés en attente de l'efficacité de la vaccination, nouveau-né de mère porteuse du virus de l'hépatite B, patients nécessitant une protection contre l'hépatite B mais n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le virus de l'hépatite B.

## 09.3 Population cible

- Immunoprophylaxie de l'hépatite B en cas de contamination accidentelle chez les sujets non immunisés

Pour les personnels de santé, les contaminations professionnelles sont devenues exceptionnelles grâce à la vaccination obligatoire.

Le manque de données sur le nombre de personnes non immunisées à risque d'une contamination accidentelle par le virus de l'hépatite B ne permet pas de quantifier la population cible de l'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB (IM) dans cette indication. La contamination accidentelle par l'hépatite B chez les sujets non immunisés concerne des cas sporadiques.

- Immunoprophylaxie chez les hémodialysés en attente de l'efficacité de la vaccination

<sup>19</sup> Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique - objectif 35, axes stratégiques du Plan National de Lutte contre les Hépatites B et C 2009 -2012

En France métropolitaine et à la Réunion, 34 735 patients étaient hémodialysés en 2010 (registre REIN<sup>20</sup>).

La vaccination chez les hémodialysés est systématique. L'utilisation de l'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB (IM) en immunoprophylaxie chez les hémodialysés ne concernera que des cas sporadiques.

➤ Immunoprophylaxie de l'hépatite B chez le nouveau-né en cas de mère porteuse du VHB

En France, la prévalence de l'antigène HBs chez la femme enceinte varie de 0,54 à 1,56% (en fonction de l'origine de la mère)<sup>21</sup>. Le nombre de naissance en 2010 étant de 802 224<sup>22</sup> ; le nombre d'enfants susceptibles d'être contaminés dans le cadre de la transmission materno-fœtale serait compris entre 4 332 et 12 515 naissances.

➤ Immunoprophylaxie chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le VHB et qui ont besoin d'une protection continue contre cette maladie

L'absence de données sur le nombre de patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le virus de l'hépatite B et qui ont besoin d'une protection continue ne permet pas de quantifier la population cible de l'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB (IM) dans cette indication. Ces patients représentent des cas sporadiques, compte du pourcentage élevé de réponse à la vaccination contre l'hépatite B.

### **Estimation quantitative**

En l'absence de données épidémiologiques fiables permettant de quantifier la population cible dans les différentes indications de l'AMM, les données de ventes dans le cadre de l'ATU de cohorte constituent un bon indicateur pour approcher la population cible.

Selon les données fournies par l'ANSM, environ 10 000 patients ont été traités chaque année dans le cadre des indications de l'ATU de cohorte.

**La population cible d'IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB peut être estimée à environ 10 000 patients par an.**

## **010** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.**

### **► Demande de données**

Des études complémentaires ont été demandées par l'ANSM pour évaluer l'efficacité préventive de la sérovaccination et le meilleur schéma de prise en charge des nouveau-nés de mères porteuses du VHB avec cette immunoglobuline. La Commission de la transparence s'associe à cette demande et demande à ce que le laboratoire lui remette les conclusions de ces études. Selon la teneur de ces données, elle décidera de la pertinence à revoir son avis.

<sup>20</sup> Registre Réseau Epidémiologie Information Néphrologie. Rapport annuel 2010. Agence de la Biomédecine.

<sup>21</sup> Bacq Y. « Hépatite virale B et grossesse ». Gastroentérologie clinique et biologique 32 (2008) S12-S-19.

<sup>22</sup> [http://www.ined.fr/fr/france/naissances\\_fecondite/naissances\\_par\\_sexe/](http://www.ined.fr/fr/france/naissances_fecondite/naissances_par_sexe/) Site consulté le 14/09/2012.