

AVIS DE LA COMMISSION

29 septembre 2004

VACCIN BCG SSI, poudre et solvant pour suspension injectable,
poudre en flacon – solvant en flacon - 1 bouchon et 1 capuchon

sans nécessaire d'injection B/1 - B/5
avec nécessaire d'injection unidose B/1

Laboratoires AVENTIS PASTEUR MSD SNC

BCG (Bacilles de Calmette-Guérin), *Mycobacterium bovis*, souche danoise 1331,

Date de l'AMM : 15 juin 2004

Motif de la demande :

B/1 flacon sans nécessaire d'injection et B/1 avec nécessaire d'injection unidose:

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

B/5 flacon sans nécessaire d'injection : agrément Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

BCG (Bacilles de Calmette-Guérin), *Mycobacterium bovis*, souche danoise 1331, vivante atténuée, $2-8 \times 10^5$ UFC, pour une dose de 0,1 ml (après reconstitution) pour les adultes et les enfants de 12 mois et plus.

BCG (Bacilles de Calmette-Guérin), *Mycobacterium bovis*, souche danoise 1331, vivante atténuée, $1-4 \times 10^5$ UFC, pour une dose de 0,05 ml (après reconstitution) pour les enfants de moins de 12 mois.

Le vaccin contient le bacille *Mycobacterium bovis* de Calmette et Guérin (BCG), de la souche danoise 1331. Le BCG est une souche atténuée de *Mycobacterium bovis*.

Un flacon de vaccin reconstitué contient 1 ml correspondant à 10 doses pour adultes et enfants âgés de 12 mois et plus ou 20 doses pour enfants de moins de 12 mois.

1.2. Originalité

Il s'agit d'un nouveau vaccin BCG SSI (Statens Serum Institut) destiné à remplacer le Vaccin BCG PASTEUR INTRADERMIQUE actuellement commercialisé.

1.3. Indications

Immunisation active contre la tuberculose.

Vaccin BCG SSI doit être utilisé selon les recommandations nationales officielles.

1.4. Posologie

Posologie

Enfants âgés de plus de 12 mois et adultes :

Une dose de 0,1 ml de vaccin reconstitué doit être administrée strictement par voie intradermique.

Enfants âgés de moins de 12 mois :

Une dose de 0,05 ml de vaccin reconstitué doit être administrée strictement par voie intradermique

Un test tuberculinique pourra être effectué avant administration du Vaccin BCG SSI en fonction des recommandations nationales.

Mode d'administration

Vaccin BCG SSI doit être administré avec une seringue graduée en centième de ml (1/100ml) munie d'une aiguille courte biseautée (25G/0,50mm ou 26G/0,45mm).

Les injecteurs sous pression sans aiguille ou les applicateurs pour multipuncture ne doivent pas être utilisés pour administrer le vaccin.

Le site d'injection doit être propre et sec. Ne pas utiliser d'antiseptiques. Si de l'alcool est utilisé pour nettoyer la peau, il faut le laisser évaporer avant d'injecter le vaccin.

Le vaccin doit être injecté strictement par voie intradermique dans le bras, au-dessus de l'insertion distale du muscle deltoïde sur l'humérus (approximativement à un tiers du haut du bras) comme suit :

- . tendre la peau entre le pouce et l'index,
- . placer l'aiguille presque parallèle à la surface de la peau et insérer lentement (biseau en haut), environ 2 mm dans la couche superficielle du derme,
- . l'aiguille doit être visible au travers de l'épiderme pendant l'insertion,
- . effectuer l'injection lentement,
- . une papule pâle en peau d'orange qui apparaît est le signe d'une injection correcte,
- . il n'est pas recommandé de protéger le site d'injection pour faciliter la cicatrisation.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

J	:	Antiinfectieux généraux à usage systémique
07	:	Vaccins
A	:	Vaccins bactériens
N	:	Vaccins bactériens tuberculeux
01	:	Vaccins bactériens tuberculeux vivants atténués

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

VACCIN BCG PASTEUR INTRADERMIQUE

MONOVAX (multipuncture) : uniquement chez l'enfant jusqu'à l'âge de 3 ans

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

La réaction du BCG SSI en terme d'hypersensibilité retardée à la tuberculine a été comparable à celle du vaccin de référence OMS.

La vaccination par le vaccin BCG SSI induit une réponse immunitaire à médiation cellulaire qui confère un niveau de protection variable contre l'infection à *Mycobacterium tuberculosis*.

L'efficacité protectrice du vaccin est évaluée en situation de vaccination réelle. (pourcentage de vaccinés sans tuberculose sur une période de suivi)

Il n'existe pas d'étude permettant de comparer l'efficacité du Vaccin BCG SSI à celle du vaccin BCG Pasteur Intradermique actuellement commercialisé, ou à celle du MONOVAX (vaccin multipuncture chez les enfants avant l'âge de 3 ans).

L'efficacité protectrice du Vaccin BCG SSI a été évaluée au cours de 3 études prospectives, randomisées et contrôlées, une au Royaume Uni, une en Inde et une en Suède.

1. L'étude britannique entre 1950 et 1952 a inclus 54 000 adolescents de 14 à 15,5 ans, tuberculine-négatifs, répartis en 3 groupes (non vaccinés - BCG SSI- vaccin murin expérimental).

L'efficacité protectrice a été de 84% durant les 5 années de suivi. L'efficacité a diminué avec le temps. Certains sujets ont été suivis pendant 20 ans avec un effet protecteur moyen de 77 %.

2. L'étude à Madanapalle ((novembre 1950 - septembre 1955) a inclus 5 069 sujets tuberculine-négatifs (groupe BCG SSI et 5 808 sujets non-vaccinés (groupe contrôle).

L'efficacité protectrice a été de 83 % à 9 ans, 46 % à 12 ans . Elle diminue avec le temps (20% à 21 ans).

3. En Suède, le suivi rétrospectif de 100 000 nourrissons et enfants nés entre 1969 et 1989 vaccinés avec le vaccin BCG SSI entre 1979 et 1991 a montré une efficacité protectrice de 82% (Romanus 1992).

3.2. Effets indésirables

La réaction attendue après vaccination avec Vaccin BCG SSI inclut une induration au site d'injection, suivie d'une lésion locale pouvant s'ulcérer quelques semaines plus tard et cicatriser après quelques mois (laissant une petite cicatrice plate)

Elle peut également induire le développement d'un ganglion lymphatique régional de moins de 1 cm

Les effets indésirables du vaccin sont les suivants :

Peu fréquent (>1/1000, < 1/100)	réaction générale : céphalée, fièvre, réaction locale : ganglion lymphatique régional > 1 cm, ulcération avec suppuration au site d'injection.
Rare (<1/1000)	réaction générale : complication par dissémination du BCG telle que Ostéite ou ostéomyélite, réactions allergiques incluant des réactions anaphylactiques, réaction locale : lymphadénite suppurative, abcès.

Une réponse excessive au Vaccin BCG SSI peut résulter en une ulcération suppurative. Ceci peut être le résultat d'une injection sous-cutanée ou d'un surdosage. Il est recommandé de laisser sécher l'ulcère et d'éviter tout frottement de la plaie (par exemple, par le port de vêtements serrés). Si l'ulcère persiste, il faut consulter un spécialiste.

En cas de dissémination du BCG, un traitement anti-tuberculeux par voie générale doit être envisagé. Il est conseillé de solliciter l'avis d'un spécialiste par la prise en charge et le traitement. Des tests in vitro ont montré que Vaccin BCG SSI (souche danoise 1331) est sensible à l'isoniazide et à la rifampicine.

3.3. Conclusion

L'efficacité protectrice a été démontrée lors d'études anciennes. La durée de l'immunité après la vaccination BCG n'est pas connue. Elle diminue avec le temps. Le vaccin est bien toléré.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Ce vaccin prévient d'une infection grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Il existe des alternatives : Vaccin BCG PASTEUR INTRADERMIQUE et MONOVAX (enfants jusqu'à l'âge de 3 ans).

Le niveau de service médical rendu par ce vaccin est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Malgré l'absence d'étude comparative, la Commission estime que le vaccin BCG SSI ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au vaccin BCG PASTEUR INTRADERMIQUE.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Calendrier vaccinal 2004 (Pratique de la vaccination BCG et tests tuberculiques)

La vaccination par le BCG est obligatoire, sauf en cas de contre-indication médicale*,

- chez les enfants de moins de 6 ans accueillis en collectivité (y compris chez une assistante maternelle). Elle est recommandée dès le premier mois de vie pour les enfants vivant dans un milieu à risque élevé de tuberculose.
- en cas d'absence de vaccination antérieure :
chez les enfants de plus de 6 ans, les adolescents et jeunes adultes fréquentant les établissements d'enseignement du premier et du second degré, ainsi que certaines collectivités, et pour les adultes exposés.

La technique vaccinale de référence se fait par voie intradermique selon une posologie adaptée à l'âge. Toutefois, chez l'enfant jusqu'à 3 ans, la vaccination par multipuncture peut être utilisée.

* La vaccination obligatoire est destinée à des populations définies par les articles R.3112-1 et R.3112-2 du Code de la Santé Publique. L'article R.3112-2 a été modifié par le décret n° 2004-635 du 30 juin 2004 qui a élargi la vaccination obligatoire aux sapeurs pompiers des services d'incendie et de secours.

* Contre-indications à la vaccination : cf. arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques.

L'intradermo-réaction à la tuberculine à 5 Unités n'a plus lieu d'être pratiquée à titre systématique, notamment après la vaccination par le BCG.

Elle doit être pratiquée :

- pour vérifier l'absence de tuberculose avant la primo-vaccination, toutefois, les nouveau-nés sont vaccinés sans test préalable :
- dans l'enquête autour d'un cas de tuberculose ;
- comme aide au diagnostic de la tuberculose ;
- comme test de référence dans le cadre de la surveillance des professions énumérées aux articles R. 3112-1 et R. 3112-2 du Code de la Santé Publique

4.4. Population cible

Compte tenu des Recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, et notamment de la suppression de la revaccination, la population cible à vacciner chaque année est essentiellement celle des enfants âgés de moins de 6 ans pour lesquels la vaccination est obligatoire.

Dans la mesure où la vaccination BCG est généralement réalisée pendant les premiers mois de la vie, la population cible à vacciner chaque année peut être estimée à 750 000 personnes (équivalent à une cohorte de nouveaux-nés).

Il conviendrait de rajouter les adultes pour lesquels la vaccination est obligatoire et qui n'auraient pas été vaccinés. Cette population est sans doute négligeable.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

B/1 flacon sans nécessaire d'injection et B/1 avec nécessaire d'injection unidose:

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 les populations recommandées par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France - Section des Maladies Transmissibles (Calendrier vaccinal 2004 - Décret n° 2004-635 du 30 juin 2004 - Arrêté du 13 juillet 2004) et selon la posologie de l'AMM.

B/5 flacon sans nécessaire d'injection :

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les populations recommandées par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France - Section des Maladies Transmissibles (Calendrier vaccinal 2004 - Décret n° 2004-635 du 30 juin 2004 - Arrêté du 13 juillet 2004) et selon la posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement :

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %