

AVIS DE LA COMMISSION

14 janvier 2004

TYAVAX, suspension injectable en seringue préremplie à double compartiment vaccin combiné typhoïdique (polyosidique Vi purifié) et de l'hépatite A (inactivé) avec aiguille B/1 et B/10 - sans aiguille B/1 et B/10.

Laboratoires AVENTIS PASTEUR MSD SNC

polyoside capsulaire de *Salmonella typhi* et virus de l'hépatite A inactivé

Date de l'AMM : 24 février 2003

Motif de la demande : inscription Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Polyoside capsulaire (purifié Vi) de *Salmonella typhi* (souche Ty2)
Virus de l'hépatite A inactivé
(seringue préremplie à double compartiment)

1.2. Originalité

La valence hépatite A contenue dans ce vaccin combiné correspond au vaccin monovalent AVAXIM (hépatite A) et au vaccin polyosidique TYPHIM Vi. (valence typhoïdique).

1.3. Indication

TYAVAX est indiqué pour l'immunisation active conjointe contre la fièvre typhoïde et l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A chez les sujets âgés de 16 ans et plus.

TYAVAX doit être administré conformément aux recommandations officielles.

1.4. Posologie

La dose recommandée est de 1 ml de vaccin mélangé.

La protection initiale est obtenue après une seule injection de TYAVAX. Les taux d'anticorps protecteurs ne sont obtenus que 14 jours après l'administration du vaccin.

Afin d'obtenir une protection à long terme contre l'infection causée par le virus de l'hépatite A, une dose de rappel d'un vaccin inactivé contre l'hépatite A doit être administrée 6 à 12 mois plus tard. Il est estimé que les anticorps anti-VHA persistent plusieurs années (au moins 10 ans) après le rappel.

Les données disponibles limitées suggèrent que TYAVAX peut être administré en dose de rappel chez les sujets ayant reçu une première injection d'un autre vaccin inactivé contre l'hépatite A, 6 à 12 mois plus tôt, et désirant aussi une protection contre la fièvre typhoïde.

Chez les sujets qui restent exposés au risque de fièvre typhoïde, la vaccination par une dose unique d'un vaccin typhoïdique polyosidique Vi purifié doit être renouvelée tous les 3 ans à moins qu'il ne soit également nécessaire d'administrer un rappel avec un vaccin hépatite A, auquel cas, TYAVAX peut être utilisé.

Ce vaccin n'ayant pas été évalué chez les sujets de moins de 16 ans, il n'est donc pas recommandé de l'utiliser dans ce groupe d'âge.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003-1)

J : Anti-infectieux généraux à usage systémique
J07 : Vaccins
J07C : Vaccins bactériens et viraux associés

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :
Il n'existe pas de médicament de comparaison incluant les 2 valences (typhoïde et hépatite A)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Vaccins monovalents (non inscrits sur la liste des médicaments remboursables agréés à l'usage des Collectivités)

Vaccins indiqués dans la prévention de l'hépatite A, chez les plus de 16 ans :

- AVAXIM 160 unités antigéniques 0,5 ml
- HAVRIX 1440 U/1 ml

Vaccins indiqués dans la prévention de la fièvre typhoïde, chez les plus de 16 ans :

- TYPHIM Vi
- TYPHERIX

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Une étude a comparé l'immunogénicité de TYAVAX versus celle de l'administration concomitante de AVAXIM et TYPHIM Vi administrés concomitamment (sites d'injection séparés)

- N=360 sujets âgés de 16 à 65 ans
- 2 groupes :
 - o groupe 1 : N=179 , administration IM de TYAVAX
 - o groupe 2 : N=181, administration IM d'AVAXIM et de TYPHIM Vi
- critère principal de jugement : pourcentage de vaccinés avec séroconversion anti-Vi et anti-VHA à J28

Critères d'immunogénicité utilisés :

- pour la valence typhoïde, taux de séroconversion = nombre de sujets (pourcentage) chez lesquels le taux d'anticorps anti-Vi était multiplié par 4 par rapport au titre des anticorps pré-vaccinaux.
- pour la valence hépatite A, taux de séroconversion = nombre de sujets (pourcentage) ayant un titre en anticorps anti-VHA > 20 mUI/ml.

Résultats à J28 :

	AVAXIM + TYPHIM Vi	TYAVAX
Séroconversion (anti-Vi)	N=150	N=176
Pourcentage de vaccinés (%)	84,3 IC95% [78,1-89,3]	84,7 IC95% [78,5-89,6]
Séroconversion (anti-VHA)	N=155	N=159
Pourcentage de vaccinés (%)	100 IC95% [97,6-100]	98,7 IC95% [95,5-99,8]

L'immunogénicité du vaccin combiné et celle des vaccins administrés séparément chez des sujets âgés de 16 à 65 ans est comparable.

Les données de suivi ont montré que la persistance des anticorps anti-VHA et anti-Vi jusqu'à 2 ans était identique pour les sujets vaccinés par TYAVAX et les sujets ayant reçu les 2 vaccins monovalents simultanément en des sites d'injection séparés.

3.2. Effets indésirables

Les réactions les plus fréquemment rapportées sont apparues au site d'injection.

Une douleur au site d'injection a été rapportée chez :

- 89,9% des sujets vaccinés par TYAVAX (sévère dans 4,5% des cas),
- 79,3% pour le vaccin TYPHIM Vi (sévère dans 5% des cas)
- 50,3% pour le vaccin AVAXIM (sévère dans 0,6% des cas).

Une douleur au site d'injection persistant plus de 3 jours a été rapportée chez :

- 17,4% des sujets après une vaccination par TYAVAX,
- 2,8% des sujets pour un vaccin monovalent Vi
- 0,6% des sujets pour un vaccin hépatite A monovalent.

L'incidence globale des réactions systémiques a été comparable entre les sujets vaccinés avec TYAVAX et les sujets vaccinés simultanément par 2 vaccins monovalents en 2 sites d'injection séparés.

3.3. Conclusion

L'immunogénicité du vaccin combiné et des vaccins monovalents correspondants administrés séparément est comparable.

L'incidence des réactions locales à type de douleur immédiate et de celles durant plus de 3 jours est plus élevée dans le groupe TYAVAX. La tolérance systémique est comparable dans les 2 groupes.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La fièvre typhoïde est une maladie rare en France pouvant exposer à un risque de complications sévères, à la dissémination dans l'entourage et au portage chronique.

L'hépatite A est une infection virale habituellement bénigne sauf chez les personnes âgées où elle peut évoluer vers une forme clinique grave.

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

Le rapport immunogénicité/effets indésirables de cette spécialité est important dans le cadre d'une immunisation active contre *Salmonella typhi* et contre le virus de l'hépatite A. (Le vaccin n'est pas immunogène vis à vis des bacilles paratyphiques A, B et C).

Il existe des alternatives thérapeutiques (vaccins monovalents contre l'hépatite A et la fièvre typhoïde)

Chez les sujets âgés de 16 ans et plus, lorsque les 2 valences (typhoïde et hépatite A) sont recommandées simultanément, le service médical rendu par ce vaccin est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

L'administration de ce vaccin bivalent en une seule injection (au lieu de 2 injections de monovalents) améliore la commodité d'emploi.

Cependant sa tolérance locale, en particulier l'incidence des douleurs immédiate, est moins bonne que celle des vaccins monovalents administrés séparément. En conséquence TYAVAX ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux vaccins monovalents administrés séparément.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

- Recommandations concernant la vaccination contre la fièvre typhoïde et contre l'hépatite A (Calendrier vaccinal 2003):

- la vaccination contre la fièvre typhoïde est :

- obligatoire pour les personnels de laboratoire d'analyse de biologie médicale
- recommandée pour les voyageurs en zone d'endémie, à partir de l'âge de 2 ans (Asie du Sud Est – Afrique – Amérique latine – Moyen Orient – Chine – Inde) .

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée :

- chez les sujets exposés professionnellement à un risque de contamination : personnels de crèches, d'internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapés, personnels de traitement des eaux usées, personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective.
- pour les adultes non immunisés et enfants au-dessus de l'âge de 1 an voyageant en zone d'endémie (Afrique sub-saharienne – Moyen Orient – Russie – Inde – Chine – Amérique Centrale – DOM-TOM), jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapés et les personnes exposées à des risques particuliers, patients infectés chroniques par le virus de l'hépatite B et homosexuels masculins.

- Avis concernant la vaccination contre la fièvre typhoïde et contre l'hépatite A par le vaccin bivalent :

Le Comité Technique des Vaccinations* a considéré que le TYAVAX pouvait être à l'occasion utile lorsqu'il y avait nécessité d'une double vaccination (typhoïde et hépatite A) en rappelant aux personnes vaccinées que la durée et le taux de protection contre ces 2 maladies sont différents, impliquant un calendrier de rappels différent.

(* groupe de travail permanent de la Section des maladies transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France)

- Conclusion

Compte tenu,

- des recommandations du Comité technique des vaccinations
- des schémas d'administration non superposables des 2 valences hépatite A et typhoïde lors de la vaccination de rappel ou de la revaccination
- de la disponibilité dans les collectivités et divers services publics des vaccins monovalents incluant les valences correspondantes

TYAVAX peut constituer une possibilité vaccinale essentiellement chez les voyageurs :

- personnes civiles séjournant longtemps dans les pays communs à risque d'hépatite A et de typhoïde (Amérique Centrale - Afrique sub-saharienne - Moyen Orient - Chine – Inde)
- personnes militaires ayant un calendrier vaccinal chargé lors de leur incorporation.

4.4 Population cible

La population cible à estimer est celle des personnes vaccinées dans le cadre des collectivités et divers services publics.

Elle est composée essentiellement des populations suivantes de voyageurs:

- personnes civiles
- personnes militaires

séjournant dans les zones d'endémie communes à l'hépatite A et à la typhoïde (Amérique Centrale - Afrique sub-saharienne - Moyen Orient - Chine – Inde)

En ce qui concerne les voyageurs vaccinés en collectivités: les données épidémiologiques permettant d'estimer spécifiquement les voyageurs susceptibles d'être vaccinés en collectivités ne sont pas disponibles.

Seule, une estimation à partir :

- des données de vente en collectivités : 162 000 vaccins contre la typhoïde (déclaration des ventes 2002)
- des co-prescriptions en officine des vaccins hépatite A et typhoïde (extrapolée aux collectivités) : 50 % de co-prescriptions (IMS 2002)

est possible. Cette estimation correspond à 80 000 co-prescriptions.

En ce qui concerne les personnes militaires, la population peut correspondre au nombre d'incorporés par an : de l'ordre de 40 000.

Au total la population cible du vaccin combiné, TYAVAX, peut être comprise entre 40 000 et 80 000 adultes.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication thérapeutique et posologie de l'AMM et pour les populations définies dans le paragraphe « place dans la Stratégie thérapeutique ».