

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA SUSPENSION DE LA MISE SUR LE MARCHE DE L' HEXAVAC PRESENTES PAR L'EMEA

INTRODUCTION

L'Hexavac est un vaccin hexavalent qui contient une association d'antigènes dérivés de *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, du virus de l'hépatite B, du virus de la poliomyélite et de l' *Haemophilus influenzae de* type b. Ce vaccin combiné est indiqué pour la primo-vaccination et la vaccination de rappel des enfants contre les virus et les bactéries mentionnés ci-dessus.

Le Comité européen des médicaments à usage humain (CHMP) et ses groupes de travail (groupe de travail sur les biotechnologies, groupe de travail sur les vaccins) ont largement étudié toutes les questions portant sur l'immunogénicité relativement faible du composant de l'Hexavac contre l'Hépatite B (HepB)

Le 26 mai 2005, le CHMP a jugé nécessaire de réunir un groupe d'experts scientifiques sur la protection à court terme et à long terme contre l'Hépatite par les vaccins recombinants contre l'Hépatite B. Le CHMP s'interroge sur le fait qu'il existe une variabilité de la réponse en anticorps de l'Hépatite B non prévisible après vaccination par l'Hexavac. Cette variabilité semble être liée à des variations, actuellement non contrôlables, du procédé de fabrication du composant du vaccin recombinant HepB. Les interrogations portent sur la faible immunogénicité du composant HepB de l'Hexavac, les conséquences éventuelles sur la protection à long terme contre l'Hépatite B et la vaccination de rappel, après primo-vaccination par ce vaccin.

Entre juillet et septembre 2005, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni oralement des explications au CHMP et ses groupes de travail sur la faible immunogénicité du composant HepB dans la protection à long terme contre l' Hépatite B de l'Hexavac.

Le 14 septembre 2005, la Commission Européenne a déclenché la procédure conforme à l'article 18 du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, tel que modifié, après que le CHMP ait fait état de ses interrogations concernant la faible immunogénicité du composant HepB de l'Hexavac. Il a été demandé au CHMP de formuler un avis concernant l'opportunité de maintenir, de modifier, de suspendre ou de retirer l'autorisation de mise sur le marché de l'Hexavac, conformément à l'article 18 du règlement (CE) n° 2309/93 du Conseil, tel que modifié.

DISCUSSION

Les interrogations concernant l'immunogénicité du composant HepB se sont amplifiées lorsque des taux de séroconversion inférieurs aux taux prévisibles ont été observés après l'administration concomitante d' Hexavac et d'autres vaccins contre le méningocoque et le pneumocoque. Ces observations ont débouché sur un vaste programme d'investigation en accord avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (MAH) afin d'identifier les causes de la diminution de la réponse immunitaire.

Le MAH a analysé les variations non prévisibles de l'immunogénicité du composant HepB . Il a proposé de mettre en place une stratégie visant à identifier la source du problème et à produire une forme plus immunogène. Les phases essentielles du procédé de fabrication ont été analysées par le MAH, et il a été établi qu'une modification du procédé de fabrication constituait la meilleure stratégie possible pour améliorer l'immunogénicité du composant HepB.

Les observations récentes d'enfants ayant reçu une primo-vaccination par Hexavac et qui répondent apparemment à une dose de rappel de vaccin monovalent contre l'hépatite B dans le cadre de l'analyse de la moyenne géométrique des titres établie à la fin de la première série d'immunisation, ont soulevé d'autres interrogations. Les nourrissons ayant une réponse immunitaire initiale anti-HBs comprise

entre 10 et 100 mUI/ml ont répondu de façon moins efficace ou n'ont pas répondu du tout à une dose unique de vaccin monovalent contre l'hépatite B administrée à l'âge de 7-9 ans, en comparaison avec ceux dont les titres initiaux se situaient entre 100 et 1000 mUI/ml. Ces résultats ont été observés sur un nombre limité de nourrissons mais ont soulevé des interrogations car, suite à un tel test de challenge, obtenir des résultats plus faibles que ceux pour la primo-vaccination, avec ou sans rappel, n'est pas prévisible.

Par ailleurs, il n'existe pas actuellement de notification de cas d'hépatite B après vaccination par l'Hexavac, l'Union européenne étant une région faiblement endémique et les risques à l'échelon individuel ne pouvant augmenter que plus tard au cours de la vie.

Néanmoins, compte tenu des connaissances actuelles, le CHMP considère que les vaccins contre l'hépatite B administrés chez l'enfant doivent être aussi immunogènes que possible, nécessitant au maximum une dose unique de rappel au cours de l'adolescence afin d'assurer une protection efficace au moment où les sujets vaccinés pourraient être exposés à un risque supérieur d'infection comparé celui de la petite enfance et de l'enfance.

Le MAH a de nouveau pris l'engagement de mettre au point un test qui différencierait les lots d'Hexavac qui ont présenté une bonne réponse immunitaire de ceux qui ont présenté une réponse immunitaire insuffisante au cours des essais cliniques. Par ailleurs, le MAH suggère des modifications de l'Information sur le Produit, avec l'administration séparée de vaccins combinés contre le pneumocoque et le méningocoque. Des efforts permanents sont mis en œuvre pour améliorer l'immunogénicité du composant HepB de l'Hexavac. Le MAH propose également d'effectuer des études complémentaires puis, ultérieurement, de développer le programme de surveillance de l'hépatite B.

Malgré les propositions du MAH, le CHMP considère que les propositions du MAH doivent être corroborées par des données scientifiques, dont la validité doit être déterminée. De plus, les modifications proposées pour le texte sur l'Information sur le Produit ne suffisent pas à apporter une réponse appropriée au défaut d'efficacité du HepB suite à des variations du procédé de fabrication.

CONCLUSION

Dans l'ensemble, le CHMP a estimé que la faible immunogénicité du composant HepB de l'Hexavac est de nature multifactorielle. La qualité très variable du composant HepB de l'Hexavac suite au procédé de fabrication a été évoquée sans que la cause principale de cette faible immunogénicité n'ait pu être identifiée.

Ces faits ont été mis en perspective, compte tenu des effets cliniques observés jusqu'à présent, des avantages apparemment faibles et des incertitudes concernant la vaccination contre l'hépatite B par l'Hexavac, pour la population visée.

Compte tenu des données sur la faible immunogénicité actuellement disponibles, le CHMP a identifié un risque potentiel associé à la poursuite de la vaccination par l'Hexavac, en termes de protection à long terme contre l'hépatite B et de vaccination de rappel après une primo-vaccination par l'Hexavac. Le CHMP a mis en relief le fait que la diminution de l'immunogénicité du composant HepB semble être due à la variabilité du procédé de fabrication de ce composant.

Le CHMP considère qu'il existe des alternatives cliniques, comme les vaccins hexavalents ou des combinaisons équivalentes de vaccins contenant les mêmes composants que l'Hexavac.

En tenant compte de tous les points soulevés, y compris des impératifs de temps nécessaires à l'analyse de toutes les questions liées à la faible immunogénicité de l'HepB après vaccination par l'Hexavac, le CHMP recommande la suspension de l'Autorisation de Mise sur le Marché de l'Hexavac.

MOTIFS DE SUSPENSION DE L' AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DE L' HEXAVAC

ATTENDU QUE

Le CHMP estime que l'utilisation clinique normale de l'Hexavac ne peut plus être maintenue pour les raisons suivantes :

- Considérant les données sur la faible immunogénicité actuellement disponibles, le CHMP estime qu'il existe un risque potentiel associé à la poursuite de la vaccination par l'Hexavac, en termes de protection à long terme contre l'Hépatite B et de vaccination de rappel chez le sujet après une primo-vaccination par l'Hexavac.
- Le CHMP a estimé que la diminution de l'immunogénicité du composant HepB produit par le MAH semble être due à la variabilité du procédé de fabrication de ce composé.
- Le CHMP a considéré que le rapport bénéfices/risques de l'Hexavac en primo-vaccination et en vaccination de rappel chez l'enfant contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'Hépatite B causés par tous les sous-types de virus connus, la poliomyélite et les infections invasives causées par l'*Haemophilus influenzae* type b, n'est pas favorable.

Le CHMP recommande la suspension de l'Autorisation de Mise sur le Marché de l'Hexavac.

Ce médicament n'est plus autorisé