



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

31 mai 2006

TICOVAC 0,5 ml ADULTES, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin de l'encéphalite à tiques (inactivé)

seringue préremplie en verre de 0,5 ml B /1 : 364 676-0
seringues préremplies en verre de 0,5 ml B/10 : 367 747-6

Laboratoire BAXTER SAS

virus de l'encéphalite à tiques (souche neudoerfl)

Date de l'AMM :

TICOVAC 0,5 ml ADULTES, suspension injectable en seringue préremplie.- 21/02/2005

Motif de la demande :

TICOVAC 0,5 ml ADULTES B/1 : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

TICOVAC 0,5 ml ADULTES B/10 : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

virus de l'encéphalite à tiques (souche neudoerfl) ou TBEV (tick-borne encephalitis virus)

1.2. Originalité

Il s'agit d'une nouvelle présentation du vaccin TICOVAC 2,7 microgrammes adaptée spécifiquement à l'usage de l'adulte.

1.3. Indications

TICOVAC 0,5 ml ADULTES est indiqué pour l'immunisation active (prophylactique) contre l'encéphalite à tiques des sujets âgés d'au moins 16 ans.

TICOVAC 0,5 ml ADULTES doit être administré selon les recommandations officielles définissant les besoins et le calendrier de vaccination contre l'encéphalite à tiques.

1.4. Posologie

Le schéma de primovaccination des personnes âgées d'au moins 16 ans consiste en 3 injections de TICOVAC 0,5 ml ADULTES.

La première injection doit être réalisée à une date déterminée et la deuxième injection doit être administrée 1 à 3 mois plus tard. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse immunologique rapide, la deuxième injection peut être réalisée 2 semaines après la première. La troisième injection doit être faite 5 à 12 mois après la deuxième.

Pour obtenir une immunité avant le début de la saison d'activité des tiques, c'est-à-dire le printemps, la 1^e et la 2^e injections doivent être pratiquées de préférence en hiver. La troisième injection doit être faite avant le début de la saison d'activité des tiques.

Le dépassement des intervalles entre les trois injections (précisé ci-dessus) peut conduire à une protection inadéquate des sujets contre l'infection au cours de ces intervalles (cf. rubriques 4.4 et 5.1).

Rappel:

La première dose de rappel doit être administrée dans les trois ans suivant l'injection de la troisième dose (cf. rubrique 5.1). Des doses de rappel peuvent être administrées tous les 3 à 5 ans si le sujet reste exposé à des risques d'infection.

Sujets de plus de 60 ans et personnes présentant un déficit immunitaire (y compris en cas de traitement par immunosuppresseurs) : cf.RCP

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

J	: ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J07	: VACCINS
J07B	: VACCINS VIRAUX
J07BA	: VACCINS CONTRE LES ENCEPHALITES
J07BA01	: Encéphalite transmise par les tiques, virus entier inactivé

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

TICOVAC 2,7 microgrammes, suspension injectable en seringue préremplie. vaccin de l'encéphalite à tiques, adsorbé (non remboursable aux assurés sociaux, agréé à l'usage des Collectivités)

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Aucun autre vaccin n'est actuellement disponible

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier clinique comporte :

- 2 études cliniques ayant évalué la tolérance et l'immunogénicité (étude 062 - étude 201 prolongée par l'étude 202 incluant une 3^{ème} injection dans le schéma vaccinal)
- 1 étude clinique ayant évalué la tolérance (étude 208 prolongée par l'étude 213 incluant une 3^{ème} injection dans le schéma vaccinal).

3.1 Immunogénicité

L'immunogénicité a été évaluée 3 à 5 semaines après les 2^{ème} et 3^{ème} injections . La séroconversion était considérée comme positive (selon les études) :

- lorsque le titre d'anticorps était >126 VIE U /ml après la 2^{ème} et la 3^{ème} injections (pour les patients ayant un titre < 63 VIE U/ml à l'inclusion)
- lorsque le titre en anticorps était le double après la 2^{ème} et la 3^{ème} injections de celui mesuré à l'inclusion (pour les patients ayant un titre entre 63 VIE U/ml et 126 VIE U/ml à l'inclusion).

Le schéma de vaccination suivi a été le suivant : 2 injections 21 à 35 jours d'intervalle et une 3^{ème} injection 9 à 12 mois après la 2^{ème} injection.

Le critère secondaire était le taux de séroconversion après la 2^{ème} et la 3^{ème} Injections (pourcentage de vaccinés séroconvertis).

- Etude 062 comportant 3 parties A, B et C (N=280)

La partie A de l'étude évalue l'immunogénicité de la première et deuxième injection (avec 21 à 35 jours d'intervalle). La partie B de l'étude évalue la 3^{ème} injection (8 à 10 mois après la seconde injection). La partie C de l'étude concerne des patients ayant reçu le placebo en partie A et B, et reçoivent 3 injections de vaccin (avec un intervalle de 21 à 35 jours).

- Etude 201 prolongée par l'étude 202 incluant la 3^{ème} injection (N=132)

Dans l'étude 201, les patients reçoivent la première et la deuxième injection.

Dans l'étude 202, qui prolonge l'étude 201, les patients reçoivent la troisième injection.

Résultats :

Taux de séroconversion mesurés par la méthode ELISA dans les différentes études après la 2^{ème} et la 3^{ème} injections (test ELISA : immuno-enzymatique)

N° de l'étude	Taux de séroconversion TICOVAC 0,50 ml ADULTES (2,4 µg)					
	2 ^{ème} injection			3 ^{ème} injection		
	n / N	%	IC 95 %	n / N	%	IC 95 %
062 (parties A et B)	248 / 280	88,6	84,3 - 92,1	236/243	97,1	94,2 - 98,8
062 (partie C)	60/68	88,2	78,1 - 94,8	57/59	96,6	88,3 - 99,6
201	128 / 132	97,0	92,4 - 99,2			
202				118/118	100	96,9 - 100

Une séroconversion a été observée chez plus de 88% des sujets vaccinés, 3 à 5 semaines après la deuxième injection. Le taux de séroconversion après la troisième injection a atteint 96 à 100%.

3.2. Effets indésirables

Une étude clinique a comparé la tolérance de TICOVAC ADULTE à celle d'un vaccin non commercialisé en France : le vaccin ENCEPUR.

- au cours des 2 premières injections du schéma vaccinal dans l'étude **208**.
- après la 3^{ème} injection dans l'étude **213** (suivi de l'étude 208)

Le schéma de vaccination suivi a été le suivant : 2 injections à 3 à 5 semaines d'intervalle et une 3^{ème} injection 9 à 10 mois après la 2^{ème}.

Dans l'étude 208 : Le critère principal de jugement était le taux de survenue d'épisodes fébriles après la première injection en fonction du grade de sévérité.

Les critères secondaires étaient :

- le taux de survenue d'épisodes fébriles après la 2^{ème} injection
- les effets indésirables locaux et systémiques (autres que la fièvre) survenus après la 1^{ère} et la 2^{ème} injections.

Dans l'étude 213 : Le critère principal de jugement était la survenue des effets indésirables locaux et systémiques (autres que la fièvre) survenus après la 3^{ème} injection.

Résultats (Etudes 208 et 213) :

I - Taux de survenue et sévérité de la fièvre suite à la 1^{ère}, à la 2^{ème} et à la 3^{ème} injection :

	n (%)			
	Peu sévère	Modérée	Sévère	Total
1^{ère} injection				
TICOVAC 0,50 ml ADULTES (N = 2947)	23 (0,8%)	0 (0%)	0 (0%)	23 (0,8%)
ENCEPUR (N = 975)	54 (5,5%)	1 (0,1%)	0 (0%)	55 (5,6%)
2^{ème} injection				
TICOVAC 0,50 ml ADULTES (N=2926)	15 (0,5)	1 (0%)	0 (0%)	16 (0,5)
ENCEPUR (N=989)	4 (0,4%)	1 (0,1%)	0 (0%)	5 (0,5%)
3^{ème} injection				
TICOVAC 0,50 ml ADULTES (N=2780)	15 (0,5 %)	1 (0 %)	0 (0%)	16 (0,5)
ENCEPUR (N=912)	3 (0,3 %)	0 (0%)	0 (0%)	3 (0,3%)

Le taux de survenue d'épisodes fébriles a été peu élevé et comparable à celui observé chez l'adulte avec la présentation actuelle du vaccin TICOVAC 2,7 microgrammes.

II - Effets indésirables locaux au point d'injection :

- Très fréquents : douleur et sensibilité au point d'injection,
- Peu fréquents : gonflement, induration et érythème au point d'injection de la peau

III - Effets indésirables généraux (autres que fièvre) :

- Fréquents : céphalée, nausées, myalgies, arthralgies, fatigue et malaise,
- Peu fréquents : vomissements, lymphadénopathies et fièvre.

Dans de très rares cas <1/10 000, l'apparition d'une encéphalite a été observée après vaccination.

Comme avec toute vaccination, une aggravation d'une maladie auto-immune latente ne peut être totalement écartée après administration du vaccin.

3.3 Conclusion

Une séroconversion a été observée chez plus de 88% des adultes vaccinés, 3 à 5 semaines après la deuxième injection. Le taux de séroconversion après la troisième injection a atteint 96 à 100% des adultes vaccinés.

Le taux de survenue d'épisodes fébriles a été faible et la fréquence de survenue d'effets indésirables locaux au point d'injection et les effets indésirables généraux (autres que fièvre) ont été comparables à ceux observés chez l'adulte avec la présentation actuellement commercialisée du vaccin TICOVAC 2,7 microgrammes.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La méningo-encéphalite transmise par les tiques est une maladie virale rare, saisonnière pouvant entraîner des séquelles neurologiques invalidantes et, exceptionnellement, mettre en jeu le pronostic vital.

La vaccination est un moyen efficace de prévention.

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

Intérêt de Santé Publique

La gravité de la méningo-encéphalite à tiques (virus TBE) tient essentiellement aux séquelles neurologiques qu'elle peut engendrer. Les cas annuels avec complication neurologique sont rares, limités à certaines zones françaises et leur nombre semble avoir peu évolué depuis la mise à disposition aux collectivités de TICOVAC. Aussi, le fardeau de santé publique est, au mieux, faible.

Au regard des priorités actuelles de santé publique et de l'absence d'indication de recommandation officielle de TICOVAC, hormis pour les voyageurs, il n'existe pas de besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles qui ne permettent pas d'estimer le nombre de patients à vacciner pour éviter un cas et compte tenu de la difficulté du repérage des personnes pouvant bénéficier de TICOVAC, l'impact attendu sur la réduction de la morbi-mortalité liée à la méningo-encéphalite à tiques n'est pas quantifiable.

En conséquence, faute de données suffisantes, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour TICOVAC.

Il existe un seul vaccin (TICOVAC 2,7 microgrammes) auquel devrait se substituer TICOVAC 0,5 ml ADULTES chez les sujets d'au moins 16 ans.

Le service médical rendu par TICOVAC ADULTE est important chez les sujets âgés d'au moins 16 ans.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Par rapport au vaccin TICOVAC 2,7 microgrammes, la nouvelle présentation TICOVAC ADULTE s'en différencie par :

- la composition : ajout de 0,1 % d'albumine humaine afin de réduire la forte incidence des réactions fébriles post-vaccinales observée en Autriche en mars 2000 (plus particulièrement chez l'enfant de moins de 3 ans)

- le dosage : 2,4 microgrammes (au lieu de 2,7 microgrammes)
- le schéma vaccinal : la 3^{ème} injection, 5 à 12 mois (au lieu de 9 à 12 mois) après la 2^{ème} injection.

TICOVAC ADULTE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport au vaccin TICOVAC 2,7 microgrammes auquel il devrait se substituer chez les sujets âgés d'au moins 16 ans,.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique / vaccination contre l'Encéphalite à tiques

Avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France :

- Calendrier vaccinal (BEH n°29-30 / 2005):

Le comité technique des vaccinations dans sa séance du 29 janvier 2004 a estimé, au vu des données présentées par l'institut de veille sanitaire et par le Centre national de référence, qu'il n'y avait pas d'indication de recommandation officielle de ce vaccin pour certaines zones françaises. La prescription de ce vaccin devra être posée au cas par cas.

- Recommandations sanitaires pour les voyageurs (BEH n°29-30 / 2005) :

Séjour en zone rurale (ou randonnée en forêt) en Europe centrale, orientale et du Nord, au printemps ou en été.

4.4 Données épidémiologiques

Les cas de méningo-encéphalites à tique recensés en France restent rares : une trentaine de cas ont été répertoriés entre 1968 et 1997, en Alsace, dans les Vosges et en Lorraine. Selon l'expert, 78 cas d'infections avec complication neuro-méningée ont été dénombrés en Alsace de 1968 à 2006. Le nombre de cas annuels avec complication neurologique varie de 3 à 5 par an.

4.5 Population cible

La population cible ne peut être estimée dans la mesure où :

- la prescription de ce vaccin aux résidents en France devra être posée au cas par cas, conformément aux recommandations du Conseil Supérieur d'hygiène publique de France
- les données épidémiologiques permettant d'estimer spécifiquement la population des voyageurs à vacciner conformément aux recommandations du Conseil Supérieur d'hygiène publique de France ne sont pas disponibles.

4.6 Recommandations de la commission de la transparence

La Commission rappelle que la présentation actuelle TICOVAC 2,7 microgrammes n'est pas remboursable aux assurés sociaux et est uniquement agréée à l'usage des Collectivités depuis le 7 mai 2000.

Le contexte épidémiologique de la méningo-encéphalite transmise par les tiques (TBEV) est resté stable depuis cette date et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France a précisé dans sa séance du 29 janvier 2004 qu'il n'y avait pas d'indication de recommandation officielle de ce vaccin pour certaines zones françaises, la prescription de ce vaccin devant être posée au cas par cas.

En conséquence, dans le contexte épidémiologique actuel, la Commission émet les avis suivants :

B/1 : Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

B /1 et B /10 : Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics

En tout état de cause, la Commission souhaite que des informations soient diffusées afin :

- de rappeler les méthodes prophylactiques non médicamenteuses : prévention les morsures de tiques (protection du corps) - extraction précoce des tiques.
- de mieux cibler les personnes exposées aux morsures de tiques porteurs du virus TBE (tick-borne encephalitis virus)

Par ailleurs, la Commission souhaite que les campagnes d'information mises en oeuvre par le Laboratoire soient conçues en concertation avec les instances sanitaires françaises.

Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription