



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

31 mai 2006

TICOVAC 0,25 ml ENFANTS, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin de l'encéphalite à tiques (inactivé)

seringue préremplie en verre de 0,25 ml avec aiguille(s) B/1 : 367 749-9
seringues préremplies en verre de 0,25 ml avec aiguille(s) B/10 : 367 751-3

Laboratoire Laboratoire BAXTER SAS

virus de l'encéphalite à tiques (souche neudoerfl)

Date de l'AMM :

TICOVAC 0,25 ml ENFANTS, suspension injectable en seringue préremplie : 07/03/2005

Motif de la demande :

TICOVAC 0,25 ml ENFANTS B/1 : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

TICOVAC 0,25 ml ENFANTS 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 adapté spécifiquement à l'usage de l'enfant de plus de un an et de moins de 16 ans.

1.3. Indications

TICOVAC 0,25 ml ENFANTS est indiqué pour l'immunisation active (prophylactique) contre l'encéphalite à tiques chez les enfants de plus de 1 an et de moins de 16 ans.

TICOVAC 0,25 ml ENFANTS 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 enfants de plus de 1 an et de moins de 16 ans consiste en 3 injections de TICOVAC 0,25 ml ENFANTS.

La première injection doit être réalisée à une date déterminée et la deuxième doit se faire 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 se faire 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 (précisés ci-dessus) peut conduire à une protection inadéquate des sujets contre l'infection au cours de ces intervalles (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Rappel

La première dose de rappel doit être faite dans les trois ans suivant l'injection de la troisième dose (voir rubrique 5.1).

Des doses de rappel peuvent être administrées suivant les recommandations nationales, mais pas moins de 3 ans après le dernier rappel. Sur la base de données épidémiologiques et d'expériences locales, un intervalle de 3 à 5 ans a été recommandé.

Enfants 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 (ayant l'indication enfant à partir de 3 ans et adulte)

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

3.1. Immunogénicité

Le dossier comporte 5 études cliniques :

- 2 études de recherche de dose : étude 199 (prolongée par l'étude 206 incluant une 3^{ème} injection dans le schéma vaccinal) - étude 205 (prolongée par l'étude 207 incluant une 3^{ème} injection dans le schéma vaccinal)
- 2 études non comparatives ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance du vaccin dans différentes classes d'âge : étude 198 (prolongée par l'étude 215 incluant une 3^{ème} injection dans le schéma vaccinal) - étude 209.
- une étude post-commercialisation réalisée en Autriche (étude 197 : page 80 du dossier technique) évaluant la survenue d'épisodes fébriles après la 1^{ère} injection (résumé tabulé non fourni par le laboratoire)

Le schéma de vaccination suivi a été le suivant : 2 injections à 1 à 3 mois d'intervalle et une 3^{ème} injection 9 à 10 mois après la 2^{ème} injection.

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 les 2^{ème} et 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 critère de jugement était le taux de séroconversion après la 2^{ème} et la 3^{ème} injections (pourcentage d'enfants vaccinés séroconvertis).

- Etude 198 (étude ouverte/immunogénicité et tolérance) : enfants de 1 à 12 ans (N=101)* prolongée par l'étude 215
- Etude 199 (recherche de dose) : enfants de 1 à 6 ans (N=201) prolongée par l'étude 206
- Etude 205 (recherche de dose) : enfants de 6 à 16 ans (N=206) prolongée par l'étude 207
- Etude 209 (étude ouverte/tolérance) : enfants de 1 à 15 ans (N=2381 dont 373 patients inclus dans l'évaluation de l'immunogénicité)

*(Le nombre de patients indiqué correspond à celui des enfants ayant été vaccinés avec le vaccin TICOVAC ENFANT contenant 1,2 microgramme)

Résultats :

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

N° de l'étude	Age	Taux de séroconversion TICOVAC 0,25 ml ENFANTS (1,2 µg)			
		2 ^{ème} injection		3 ^{ème} injection	
		n / N	%	n / N	%
198		100 / 101	99 %		
(215)	1 –12ans			99 / 99	100%
199	1- 6 ans	201 / 201	100%		
(206)	1- 6 ans			199 / 199	100%
205	6-16 ans	203 / 206	98,5%		
(207)	6-16 ans			202 / 202	100%
209	1-16 ans	358 / 373	96%		

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

3.2 Effets indésirables

Dans les études cliniques, les effets indésirables suivants après la 1^{ère}, la 2^{ème} et la 3^{ème} injections ont été rapportés :

- survenue d'épisodes fébriles en fonction de l'âge des enfants et du grade de sévérité de la fièvre.
- effets indésirables locaux et systémiques (autres que la fièvre)

I - Survenue d'épisodes fébriles :

Fréquence de survenue de la fièvre dans les différentes études :

Etude	Nombre de patients	Age	Cas de fièvre rapportés n(%)		
			1 ^{er} inject.	2 ^{ème} inject.	3 ^{ème} inject.
198	101	1 à 12 ans	30(29,7%)	9 (8,9%)	
215	98	1 à 12 ans			12(12,2%)
199	201	1 à 5 ans	32(15,9%)	32(15,9%)	
206	200	1 à 5 ans			22(11%)
205	206	6 à 15 ans	7 (3,4%)	8 (3,9%)	
207	201	6 à 15 ans			11 (5,5%)
209	183	1 à 2 ans	66(36,1%)	23(12,6%)	
	559	3 à 6 ans	72(12,9%)	13(2,3%)	
	1632	7 à 15 ans	92 (5,6%)	20 (1,2%)	
	2374	Total	230(9,7%)	54 (2,3%)	

Fréquence de survenue et sévérité de la fièvre après la 1^{ère} et 2^{ème} injections dans l'étude 209:

Groupe d'âge	Cas de fièvre rapportés n/ N	Fièvre % (IC 95%)	Sévérité des cas de fièvre rapportés n (%)		
			Légère 38,0-39,0 °C	Modérée 39,1-40,0°C	Sévère > 40°C
1^{ère} injection					
1 - 2 ans	66 / 183	36,1% (29,1 ; 43,5)	57 (31,1%)	9 (4,9%)	0 (0,0%)
3 - 6 ans	72 / 559	12,9% (10,2 ; 15,9)	59 (10,6%)	13 (2,3%)	0 (0,0%)
7-15 ans	92 / 1632	5,6% (4,6 ; 6,9)	90 (5,5%)	2 (0,1%)	0 (0,0%)
Total	230 / 2374	9,7% (8,5 ; 11,0)	206 (8,7%)	24 (1,0%)	0 (0,0%)
2^{ème} injection					
1- 2 ans	23 / 183	12,6 (8,1% ; 18,3%)	22 (12,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)
3- 6 ans	13 / 558	2,3% (1,2% ; 4,0%)	11 (2,0%)	2 (0,4%)	0 (0,0%)
7-15 ans	20 / 1636	1,2% (0,7% ; 1,8%)	18 (1,1%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)
Total	54 / 2377	2,3% (1,7% ; 3,0)	51 (2,1%)	3 (0,1%)	1 (0,0%)

La fréquence de survenue d'épisodes fébriles après la deuxième injection a été généralement inférieure à celle rapportée après la première injection.

La fréquence de survenue d'épisodes fébriles a été plus élevée chez les enfants de 1 à 2 ans que chez les enfants de 3 à 15 ans (étude 209),

- après la première injection : 36,1% chez les enfants de 1 à 2 ans – 12,9 % chez les enfants de 3 à 6 ans – 5,6% chez les enfants de 7 à 15 ans
- après la 2^{ème} injection : 12,6% chez les enfants de 1 à 2 ans – 2,3 % chez les enfants de 3 à 6 ans – 1,2% chez les enfants de 7 à 15 ans

Les épisodes fébriles d'intensité légère (fièvre 38-39°C) ont été plus fréquents que ceux d'intensité modérée (fièvre 39,1-40°C), quel que soit l'âge des enfants.

II - Effets indésirables locaux au point d'injection :

- Très fréquents : douleur et sensibilité au point d'injection,
- Fréquents : gonflement, induration et érythème au point d'injection.

III - Effets indésirables systémiques (autres que fièvre) :

- Très fréquents : céphalées,
- Fréquents : nausées, vomissements, myalgies, arthralgies, anorexie, agitation, insomnie.

Dans de très rares cas <1/10 000, l'apparition d'une encéphalite et la survenue de convulsions fébriles chez des enfants de moins de 3 ans ont été observées après vaccination.

3.3 Conclusion

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

La fréquence de survenue d'épisodes fébriles après la deuxième injection a été généralement inférieure à celle rapportée après la première injection.

La fréquence de survenue d'épisodes fébriles a été plus élevée chez les enfants de 1 à 2 ans que chez les enfants de 3 à 15 ans (étude 209),

- après la première injection : 36,1% chez les enfants de 1 à 2 ans – 12,9 % chez les enfants de 3 à 6 ans – 5,6% chez les enfants de 7 à 15 ans
- après la 2ème injection : 12,6% chez les enfants de 1 à 2 ans – 2,3 % chez les enfants de 3 à 6 ans – 1,2% chez les enfants de 7 à 15 ans

Les épisodes fébriles d'intensité légère (fièvre 38-39°C) ont été plus fréquents que ceux d'intensité modérée (fièvre 39,1-40°C), quel que soit l'âge des enfants.

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 ENFANT chez les enfants de plus de 1 an et de moins de 16 ans.

Le service médical rendu par TICOVAC ENFANT est important chez les enfants de plus de 1 an et de moins de 16 ans.

4.2 Amélioration du service médical rendu

Par rapport au vaccin TICOVAC 2,7 microgrammes, la nouvelle présentation TICOVAC 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 : 1,2 microgramme (au lieu d'une demi-dose de TICOVAC 2,7 microgrammes)
- la schéma vaccinal : la 3ème injection, 5 à 12 mois (au lieu de 9 à 12 mois) après la 2ème injection.

- la vaccination peut-être réalisée à partir de l'âge d'un an (au lieu de 3 ans).

TICOVAC ENFANT 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 enfants de plus de 1 an et de moins de 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