

Numero unique de document : GT142015023
Date document 19 février 2014
Direction : BIOVAC
Pôle : Equipe produits vaccins, MDS
Personne en charge : Isabelle SAINTE-MARIE

GT14 sur les produits VACCINS – N°8

Séance du 07 juillet 2015 de 14h00 à 17h00 en salle A012

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Laurent BELEC	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Emmanuel DEBOST	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sylvie ESCOLANO	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pierre GALANAUD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Elisabeth NICAND	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Daniel VITTECOQ	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DIRECTION BIOVAC (ANSM)				
Nicolas FERRY	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dominique LABBE	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Isabelle SAINTE-MARIE	Chef de Pôle - Produits Vaccins, MDS / Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie BARBOU-DES-COURIERES	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Estelle FOEILLET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sara FRANCO	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alexis JACQUET	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Jean-François LEGRAS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle MORER	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jocelyne OTZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie BONNET	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTION DE L'EVALUATION				
Wahiba OUALIKENE-GONIN	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DIRECTION CTROL LYON / Par conférence téléphonique (CT)				
Dominique GARCIA	Scientifique de laboratoire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jehanara KORIMBOCUS	Scientifique de laboratoire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Sans objet				
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Sans objet				
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	Vaccin polio oral monovalent (mOPV 2 et 3)		Pour discussion		
3.1	Vaccin Genhevac B pasteur		Pour discussion		
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1	Engerix B 20 microgrammes/0,5 ml, suspension injectable		Pour discussion		
4.2	Immunoglobuline anti-H5N1 (ATU nominative)		Pour discussion		
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Introduction :

Déroulement de la séance

3.1 Nom du dossier	Vaccin polio oral monovalent (mOPV 2 et 3)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Présentation de la problématique

Lors du GT Vaccins N°7 du 22 avril 2015, des clarifications avaient été demandées à la firme sur les points suivants :

- le dossier soumis ne comprend pas de données sur la durée d'excrétion des virus dans l'environnement dans les 7 jours suivant l'administration des vaccins.
Les données complémentaires fournies par le laboratoire sont limitées et montrent que tous les enfants ont excrété du virus avec un pic d'excrétion dans la semaine qui suit l'administration du vaccin et que cette excrétion persiste pendant les 4 semaines de suivi.
- il est indiqué dans le document "Clinical Overview", chap5, paragraphe 5.1 page 21/32 que le risque de PPAV était plus fréquent avec le type 3. En page 22/32, il est précisé que le type 2 semble être plus fréquemment responsable de PPAV.
La firme a clarifié la discordance.
- la rubrique 4.8 du RCP devra être modifiée dans le cadre d'une harmonisation avec les vaccins tOPV, mOPV1 et bOPV 2&3. Sanofi Pasteur s'est engagé à mettre à jour la rubrique 4.8 du SmPC mais ne l'a toujours pas fournie à l'ANSM.

Question posée	Les données complémentaires fournies permettent-elles de donner un avis favorable aux demandes d'AMM pour les vaccins polio oral monovalent (mOPV 2 et 3) dans le cadre du programme de l'OMS d'éradication de la polio ?
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Avis favorable</p> <p>Toutefois :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Une information portant sur l'excrétion virale dans les selles et par conséquent sur les précautions à prendre vis-à-vis des sujets contacts notamment les immunodéprimés devra être ajoutée dans la rubrique 4.4 du RCP. -La rubrique 4.8 du RCP devra être modifiée rapidement dans le cadre d'une harmonisation avec les vaccins tOPV, mOPV1 et bOPV 2&3. <p>Note post GT Vaccin : Le 13 août 2015, la firme a adressé une proposition satisfaisante de libellé pour la rubrique 4.8 du RCP et 4. « Quels sont les effets indésirables éventuels » de la notice.</p>
<i>Avis minoritaires</i>	

Proposition d'action :	Par	Échéance

3.2 Nom du dossier	
Vaccin Genhevac B pasteur	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Présentation de la problématique
<p>Dépôt d'une demande de modifications des annexes dont les rubriques 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP.</p> <p><u>Modification de la rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »</u></p> <p><i>Libellé actuel</i></p> <p><i>Ce vaccin peut être administré simultanément avec des immunoglobulines spécifiques de l'hépatite B, à condition d'utiliser un site d'injection séparé.</i></p> <p><i>La vaccination doit être idéalement continuée par le même vaccin. Mais, ce vaccin peut compléter une primo-vaccination ou être utilisé en rappel chez des sujets ayant reçu antérieurement un autre vaccin contre l'hépatite virale B.</i></p> <p>Propositions de modification : ajout au libellé actuel de la phrase</p> <p>« Si cela est nécessaire, VACCIN GENHEVAC B PASTEUR 20 microgrammes/0,5 ml peut être administré en même temps que le vaccin contre la rougeole, le vaccin contre la fièvre jaune ou le vaccin inactivé contre la poliomyélite, mais à un site d'injection différent. »</p> <p>Justification</p> <p>A l'appui de cet ajout, la firme a fourni des articles publiés dans les années 90</p> <p>- Coursaget P, Fritzell B, Blondeau C, Saliou P, Diop mar I. Simultaneous injection of plasma-derived or recombinant hepatitis B vaccines with yellow fever and killed polio vaccines. Vaccine 1995;13(1):109-11</p>

- Coursaget P, Relyveld E, Brizard A, Frenkiel MP, Fritzell B, Teulieres L et al. Simultaneous injection of hepatitis B vaccine with BCG and killed poliovirus vaccine. *Vaccine* 1992;10(5):319-21

- Coursaget P, Bringer L, Bourdil C, Yvonnet B, Chiron JP, Sarr G et al. Simultaneous injection of hepatitis B and measles vaccines. *Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.* 1991;85(6):788

Modification de la rubrique 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques »

Libellé actuel

VACCIN CONTRE L'HEPATITE VIRALE B

Classe pharmacothérapeutique: anti-infectieux

Code ATC: J07BC01.

Le vaccin est préparé à partir d'une fraction antigénique virale non-infectante, (l'antigène HBs contenant les protéines S et pré S2), sécrétée par des cellules CHO recombinées, purifiée et inactivée.

Ce vaccin induit des anticorps spécifiques contre l'antigène HBs (anticorps anti-HBs). Un titre d'anticorps de 10 mUI/ml est protecteur.

Lorsque le schéma accéléré de 3 injections à 0, 10, 21 jours suivi d'un rappel à 12 mois est utilisé, le taux de séroprotection est de 70,1 % quatre semaines après la fin du schéma de primovaccination. Le taux de séroprotection n'est pas connu après l'administration de 1 ou 2 injections.

Chez l'adolescent de 10 à 15 ans, le schéma de vaccination en deux doses (0, 6 mois), permet d'obtenir un taux de séroprotection de plus de 99 % un mois après la 2ème injection, semblable à celle obtenue avec le schéma vaccinale en 3 doses.

Propositions de modification : ajout au libellé actuel des phrases figurant en gras italique

VACCIN CONTRE L'HEPATITE VIRALE B

Classe pharmacothérapeutique: anti-infectieux

Code ATC: J07BC01.

Le vaccin est préparé à partir d'une fraction antigénique virale non-infectante, (l'antigène HBs contenant les protéines S et pré S2), sécrétée par des cellules CHO recombinées, purifiée et inactivée.

Ce vaccin induit des anticorps spécifiques contre l'antigène HBs (anticorps anti-HBs). Un titre d'anticorps de 10 mUI/ml est protecteur.

Après un schéma vaccinal à trois doses (0, 1, 6-12), VACCIN GENHEVAC B PASTEUR 20 microgrammes/0,5 ml induit des taux de séroprotection très élevés :

- Dans un programme de vaccination systématique de nouveau-nés mené dans une zone de haute endémicité, les taux de séroprotection pour les anticorps Anti-HBs varient après la troisième dose entre 92 % et 95 % en situation réelle.

- Chez l'adolescent, les taux de séroprotection après la troisième dose étaient très élevés, presque tous les sujets (99,5 %) ont développé des taux protecteurs d'Anti-HBs.

- Dans une étude conduite sur une population adulte saine, tous les sujets ont développé des taux protecteurs d'Anti-HBs.

Chez l'adolescent de 10 à 15 ans, le schéma de vaccination en deux doses (0, 6 mois), permet d'obtenir un taux de séroprotection de plus de 99 % un mois après la 2ème injection, semblable à celle obtenue avec le schéma vaccinale en 3 doses.

Chez les patients atteints d'urémie chronique non-hémodialysés, le pourcentage de patients avec des taux de séroprotection (≥ 10 mIU/ml) d'anticorps anti-HBs 2 mois après la 4ème dose (schéma 0-1-2-4) était de 71 %.

Lorsque le schéma accéléré de 3 injections à 0, 10, 21 jours suivi d'un rappel à 12 mois est utilisé, le taux de séroprotection est de 70,1 % quatre semaines après la fin du schéma de primovaccination. Le taux de séroprotection

n'est pas connu après l'administration de 1 ou 2 injections.

Justification

A l'appui de cet ajout, la firme a fourni des articles publiés dans les années 90.

- Excler JL, Danjou G, Fossati A, Briantais P. Immunogénicité du vaccin contre l'hépatite B, GenHevac B, administré en trois injections (0, 1, 6 mois) chez le préadolescent en milieu scolaire. Med.Mal.Infect. 1995;25(6-7):835-8

- Moulia Pelat JP, Spiegel A, Excler JL, Martin P, Roux JF, Boutin JP et al. Lutte contre l'hépatite B en Polynésie française par un programme de vaccination systématique des nouveau-nés avec le vaccin Genhevac®. Cah.Sante 1996;6(1):11-5

- Jungers P, Chauveau P, Courouze AM, Devillier P, Excler JL, Bailleux F et al. Immunogenicity of the recombinant GenHevac B Pasteur vaccine against hepatitis B in chronic uremic patients. J.Infect.Dis. 1994;169(2):399-402

Question posée	Sur la base des données fournies, la co-administration du vaccin GENHEVAC B et des vaccins rougeole, fièvre jaune, poliomyélitique peut-elle être envisagée ?	
Avis relatif à la question posée		
Avis majoritaires	Avis défavorable	
	<ul style="list-style-type: none"> - les données issues d'études anciennes disponibles sous forme d'articles publiés ou d'abstract sont limitées - les études de co-administration avec la fièvre jaune et polio n'ont pas été réalisées avec le vaccin GENHEVAC B mais avec le vaccin hépatite B plasmatique - les réponses immunitaires anti-hépatite B lors de la co-administration avec les vaccins rougeole, fièvre jaune, et poliomyélitique ne sont pas disponibles 	
Avis minoritaires		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée	Sur la base des données fournies, la modification de la rubrique 5.1 du vaccin GENHEVAC B peut-elle envisagée ?	
Avis relatif à la question posée		
Avis majoritaires	Avis défavorable	
	Les données fournies à l'appui de cette demande disponibles sous forme d'articles publiés sont limitées, et sont considérées comme insuffisantes.	
Avis minoritaires		
Proposition d'action :	Par	Échéance

3.3 Nom du dossier	Engerix B 10 microgrammes et 20 microgrammes
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Présentation de la problématique
Engerix 20 µg/1 ml et Engerix 10 µg/0,5 ml sont disponibles en France en seringue préremplie. La firme souhaite abroger l'AMM de la présentation flacons. A noter qu'une dérogation au principe de caducité des AMM par défaut de commercialisation avait été octroyée en 2011 par l'Agence pour un motif de santé publique.

Question posée	La demande d'abrogation de l'AMM de la présentation flacons en France est-elle acceptable ?	
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Avis défavorable La présentation « flacons » pourrait être une alternative à la présentation en seringue pré-remplie, en cas de tensions/ruptures d'approvisionnement. Dans ce contexte, les Experts sont en faveur de ne pas abroger l'AMM de cette présentation en France.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

3.4 Nom du dossier	Immunoglobuline anti-H5N1 (ATU nominative)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>

Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Présentation de la problématique
<p>Suite au GTVaccins N°6, Il avait demandé à la firme, notamment de :</p> <ol style="list-style-type: none"> Démontrer la capacité neutralisante des fractions d'Ig spécifiques de H5N1 Fournir le protocole détaillé de l'étude clinique « Ex-vivo » Etayer la capacité de cross-neutralisation <i>in vitro</i> sur différentes souches de H5N1 <p>Par ailleurs, il avait été indiqué qu'un modèle animal autre que la souris aurait pu être étudié (ex le furet).</p> <p>La firme a fourni i) le protocole in extenso de l'étude « ex-vivo », ii) une étude de cross-neutralisation in vitro sur différentes souches de H5N1, iii) plusieurs éléments complémentaires sur la capacité neutralisante des fractions d'Ig anti-H5N1 et iii) plusieurs compléments sur les études non cliniques réalisées dont des résultats d'étude in vivo chez le furet.</p>

Question posée	Les données complémentaires fournies sont-elles suffisantes pour l'octroi d'une ATUn
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Demande de compléments</p> <p>Les compléments fournis ne permettent pas d'établir complètement à ce stade la capacité neutralisante des Ig anti-H5N1. En l'absence d'étude clinique et compte tenu de la variabilité de la production d'anticorps par les chevaux, il est essentiel que le test d'activité quantifie spécifiquement les anticorps neutralisants H5N1 parmi l'ensemble des anticorps produits contre H5N1. Aussi la spécification de la substance active devra être complétée par un test plus spécifique que celui actuellement mis en place. Par ailleurs, les numéros de lot des produits utilisés dans les études in vivo chez la souris et chez le furet doivent être précisés. De plus le rapport de</p>

	l'étude chez le furet devra être fournie. Enfin, plusieurs autres questions sont également à résoudre sur le plan de la qualité biologique.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance