

Numero unique de document : GT142015013
Date document 19 février 2014
Direction : BIOVAC
Pôle : Equipe produits vaccins, MDS
Personne en charge : Isabelle SAINTE-MARIE

GT14 sur les produits VACCINS – N°7

Séance du 22 avril 2015 de 14h00 à 17h00 en salle 3

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Laurent BELEC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Emmanuel DEBOST	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sylvie ESCOLANO	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>	
Isabelle SAINTE-MARIE	Chef de Pôle - Produits Vaccins, MDS / Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Estelle FOEILLET	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"/>	
Sophie BONNET	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTION DE L'EVALUATION				
Wahiba OUALIKENE-GONIN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
Eloise CARLIER	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DIRECTION CTROL LYON / Par conférence téléphonique (CT)				
Dominique GARCIA	Scientifique de laboratoire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input 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	REVAXIS		Pour discussion	
3.2	HAVRIX 720U		Pour discussion	
3.3	Vaccin polio oral monovalent (mOPV 2 et 3)		Pour discussion	
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)			
4.1	Sans objet			
5.	Tour de Table			

Déroulement de la séance

Introduction : Proposition du planning des groupes de travail 2015 (2^{ème} semestre)

Déroulement de la séance

3.1 Nom du dossier	REVAXIS
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

La firme fait une demande de modification de l'information incluant une extension de l'indication à partir de l'âge de 6 ans.

Le libellé actuel de la rubrique 4.1 « Indications thérapeutiques » du RCP est le suivant :

« Ce vaccin combiné est indiqué chez l'adulte, en rappel d'une vaccination antérieure, pour la prévention conjointe de la diphtérie, du tétanos et de la poliomyélite. Il convient de se référer aux recommandations officielles du calendrier vaccinal.

A titre exceptionnel, pour les rappels de l'enfant et de l'adolescent à l'âge de 6 ans et de 11-13 ans, ce vaccin peut être utilisé en cas de contre-indication à la vaccination coquelucheuse. »

Le libellé revendiqué est le suivant :

« Ce vaccin combiné est indiqué à partir de 6 ans, en rappel d'une vaccination antérieure, pour la prévention conjointe de la diphtérie, du tétanos et de la poliomyélite. L'utilisation de ce vaccin doit se faire conformément aux recommandations officielles ».

A l'appui de cette demande le laboratoire a déposé les résultats de 2 études :

- F05-Tdl-301 (Gajdos et al 2011) : Etude comparant l'immunogénicité et la sécurité d'emploi du vaccin dTPolio (Revaxis) et du vaccin DTPolio en administration intramusculaire de rappel chez des enfants de 6 ans. Cette étude a déjà fait l'objet d'une évaluation de 2008 à 2010. Au vu des résultats d'immunogénicité observés dans cette étude comparative dTPolio (Revaxis) et DTPolio, il avait notamment été établi une incertitude quant à la protection à long terme induite par ce vaccin. Il avait ainsi été demandé à la firme de fournir les résultats de persistance des anticorps 5 ans après administration de la dose de rappel à l'âge de 6 ans.

- RVX01C (Gajdos et al 2015): Rapport final de l'étude clinique "Persistance des anticorps chez des enfants de 11 à 13 ans vaccinés à 6 ans avec Revaxis ou DT Polio, et réponse immunitaire après une dose de rappel de Tetravac-acellulaire" . Cette étude ayant pour objectif d'évaluer :

- la persistance des anticorps (notamment anti-diphtériques) 5 ans après l'administration de Revaxis ou DT Polio chez des enfants qui étaient âgés de 6 ans dans le cadre de l'étude F05-Tdl-301,
- la réponse immunitaire après une dose de rappel de Tetravac-acellulaire.

En termes d'immunogénicité, il ressort en synthèse des deux études que :

Avant administration d'une dose de rappel, au vu des intervalles de confiance,

- les GMC en anticorps anti-diphtériques sont significativement plus basses dans le groupe ayant reçu Revaxis que dans celui ayant reçu DTPolio,
- les GMT en anticorps anti-poliomyélitiques type 2 et type 3 sont significativement plus basses dans le groupe ayant reçu DTPolio que dans celui ayant reçu Revaxis.

Après administration d'une dose de rappel, la proportion de sujets présentant des titres en anticorps anti-diphtériques >0,1 IU/ml ainsi que les GMC sont comparables entre les 2 groupes Il en est de même vis-à-vis des autres valences.

Par ailleurs, cinq ans après administration d'une dose de DTPolio ou de Revaxis, la proportion de sujets présentant des titres en anticorps anti-diphtériques >0,01 IU/ml sont comparables entre les 2 groupes. Il en est de même vis-à-vis des autres valences.

Question posée	L'extension d'indication à partir de 6 ans est-elle acceptable ?
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	Avis défavorable Bien qu'après administration d'une dose de rappel, la proportion de sujets présentant des titres en anticorps anti-diphtériques >0,1 IU/ml sont comparables entre les 2 groupes (Revaxis et DTPolio), et qu'il en est de même vis-à-vis des autres valences, l'administration d'une dose de rappel à l'âge de 6 ans avec un vaccin diphtérique dose réduite (d), tétanique et poliomyélitique n'est pas conforme au calendrier vaccinal actuel qui recommande à cet âge un vaccin contenant la valence coqueluche DTCaP. Dans ce contexte, les experts sont favorables au maintien du libellé actuel du RCP pour Revaxis qui précise qu'à titre exceptionnel, pour les rappels de

	l'enfant et de l'adolescent, ce vaccin peut être utilisé en cas de contre-indication à la vaccination coquelucheuse.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

3.2 Nom du dossier	HAVRIX 720
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>La firme fait une demande de modification de la rubrique 4.4 du RCP « Mises en garde et précaution particulières d'emploi » et en conséquence de la notice pour une suppression de la phrase « Enfants de moins de 1 an : l'expérience clinique est limitée. L'administration de ce vaccin ne sera décidée qu'après avoir pesé les avantages attendus ».</p> <p>Il s'avère que dans les études cliniques réalisées avec Havrix 720, les données chez les enfants de moins de 1 an sont très limitées.</p> <p>Par ailleurs, ces données montrent l'existence d'un risque potentiel de non efficacité chez les nourrissons de moins de 1 an en raison d'une interférence potentielle entre vaccin et anticorps maternels anti-HAV préexistants qui persistent plusieurs mois après la naissance.</p>

Question posée	
Avis relatif à la question posée	La phrase « Enfants de moins de 1 an : l'expérience clinique est limitée. L'administration de ce vaccin ne sera décidée qu'après avoir pesé les avantages attendus » peut-elle être supprimée de la rubrique 4.4 du RCP ?

<i>Avis majoritaires</i>	Avis favorable à la suppression de la phrase « Enfants de moins de 1 an : l'expérience clinique est limitée. L'administration de ce vaccin ne sera décidée qu'après avoir pesé les avantages attendus » dans le RCP et la notice. Cependant, en corrélation avec cette suppression, il devra être précisé dans la rubrique 4.1 Indications thérapeutiques » que ce vaccin est indiqué pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A chez les enfants à partir de l'âge de 12 mois.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

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

Dans le cadre du programme de l'OMS d'éradication de la polio, Sanofi Pasteur soumet une demande d'autorisation de mise sur le marché en France, pour les vaccins poliomyélitiques oraux monovalents type 2 et type 3 (mOPV2 et mOPV3) en vue d'une pré-qualification de ceux-ci.

Les dosages en virus de type 2 et de type 3 et leur mode d'administration (voie orale) de ces 2 vaccins monovalents sont identiques à ceux du vaccin trivalent OPVERO.

Pour mémoire :

OPVERO, vaccin poliomyélitique oral trivalent (tOPV). Une AMM nationale a été octroyée le 16/08/1988. Il est également enregistré dans 51 pays.

VACCIN POLIOMYELITIQUE ORAL MOVALENT TYPE 1 (mOPV1)

Une AMM nationale a été octroyée le 25/03/2005. Il est également enregistré en Egypte, Inde, au Nigeria et Pakistan

VACCIN POLIOMYELITIQUE ORAL BIVALENT TYPE 1 ET 3 (bOPV1, 3)

Une AMM nationale a été octroyée le 26/07/2011. Il est également enregistré au Pakistan, Philippines, Gabon et à Madagascar.

A l'appui de la demande, le laboratoire a déposé :

- un module 2.5 : « clinical overview »
- un module 5 incluant : i) une actualisation du dossier d'AMM OPEVERO ii) des études réalisées par Sanofi Pasteur au cours desquelles le vaccin tOPV a été utilisé dans des études randomisées soit comme contrôle soit co-administré

avec d'autres vaccins iii) des études évaluant un calendrier séquentiel consistant en l'administration du vaccin polio inactivé (IPV) (1 ou 2 doses) suivi du vaccin tOPV (1 ou 2 doses) ou du tOPV suivi de l'IPV.

Question posée	Les données 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>	Demande d'informations complémentaires	
	<p>La firme devra clarifier les points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. Il est demandé à la firme de fournir ces données ; - 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. Il est demandé à la firme de clarifier ce point ; - la rubrique 4.8 du RCP devra être modifiée dans le cadre d'une harmonisation avec les vaccins tOPV, mOPV1 et bOPV 2&3. 	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance