

**Utilisation du vaccin hexavalent HEXYON®
destiné à la primo-vaccination et à la vaccination de rappel
des nourrissons contre la diphtérie, le tétanos,
la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite
et les infections invasives à *Haemophilus influenzae b***

Rapport

20 février 2015

Ce rapport a été adopté par la Commission spécialisée Maladies transmissibles le 20 février 2015, après avis du Comité technique des vaccinations.

SOMMAIRE	3
COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	4
1 - Introduction	5
2 - Composition du vaccin	6
3 - Données disponibles concernant l'immunogénicité	7
3.1 - Corrélats de protection utilisés dans les études d'immunogénicité	7
3.2 - Etudes versées au dossier d'AMM	7
3.2.1 - <i>Immunogénicité comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA®</i>	9
3.2.2 - <i>Immunogénicité comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin PENTAVAC® (identique au PENTAXIM®) en administration simultanée avec le vaccin ENGERIX B10®</i>	14
3.2.3 - <i>Immunogénicité du vaccin HEXYON® en co-administration avec les autres vaccins du calendrier vaccinal du nourrisson et dans les populations particulières</i>	15
3.3 - Immunogénicité comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA®	15
3.3.1 - <i>Schéma de primo-vaccination à deux doses 3, 5, mois</i>	15
3.3.2 - <i>Schéma de primo-vaccination à deux doses 2 et 4 mois</i>	19
4 - Données disponibles concernant la tolérance	20
5 - Conclusions	24
RÉFÉRENCES	25
GLOSSAIRE	26
TABLE DES MATIÈRES	27

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Brigitte AUTRAN, HCSP-CTV

Véronique DUFOUR, HCSP-CTV

Daniel FLORET, HCSP-CTV, président du CTV

Emmanuel GRIMPREL, HCSP-CTV, président du groupe de travail

Alexis JACQUET, ANSM

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Isabelle MORER, ANSM

DÉCLARATION D'INTÉRÊT

Pas de lien d'intérêt déclaré sur ce thème au Haut Conseil de la santé publique (HCSP).

1 - Introduction

Le vaccin HEXYON® (laboratoires Sanofi Pasteur MSD) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 17 avril 2013 pour la primo-vaccination et la vaccination de rappel des nourrissons contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies invasives à *Haemophilus influenzae* b (Hib) chez le nourrisson à partir de l'âge de 6 semaines et jusqu'à 24 mois.

Le vaccin HEXYON® est un vaccin hexavalent contenant les cinq antigènes du vaccin correspondant pentavalent PENTAVAC® fabriqué par le même laboratoire (Sanofi Pasteur MSD) et utilisé depuis 1997 auquel a été rajoutée une valence hépatite B produite sur cellules de levure selon une technologie d'ADN recombinant. L'autre différence par rapport au vaccin PENTAVAC® porte sur la dose d'antigène PRP (polyoside capsulaire d'Hib) qui est augmentée (12 microgrammes au lieu de 10 avec le PENTAVAC®).

Actuellement, le seul vaccin hexavalent du nourrisson disposant d'une AMM européenne et disponible en France est le vaccin INFANRIX HEXA® (laboratoires GlaxoSmithKline). L'AMM du vaccin hexavalent (HEXAVAC®, Sanofi Pasteur MSD) a été retirée le 28 juin 2012 du fait de données d'immunogénicité insuffisante concernant la valence hépatite B¹. Ainsi le vaccin HEXYON® est actuellement le second vaccin disposant d'une AMM européenne pour la primo-vaccination et le rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies invasives à *Haemophilus influenzae* b (Hib) du nourrisson.

Le vaccin HEXYON® se positionne donc comme alternative au vaccin INFANRIX HEXA® ainsi qu'aux deux vaccins pentavalents PENTAVAC® (Sanofi Pasteur MSD) et INFANRIX QUINTA® (Glaxo-Smith-Kline) pour la primo-vaccination et le rappel du nourrisson selon le calendrier vaccinal français en vigueur.

Le Haut Conseil de la santé publique a examiné les données d'immunogénicité et de tolérance disponibles pour ce vaccin afin de se prononcer sur son utilisation éventuelle dans le cadre du calendrier vaccinal français du nourrisson qui comporte depuis 2013, pour les valences contenues dans ce vaccin, une primo-vaccination réduite à deux doses à 2 et 4 mois suivies d'un rappel à 11 mois.

¹ Hexavac - Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, poliomyélitique inactivé, de l'hépatite B (recombinant) et de l'*Haemophilus influenzae* type b conjugué, adjuvé. Retrait, à la demande du titulaire, de l'autorisation de mise sur le marché. Commission européenne, Décision d'exécution, 28 juin 2012.

Disponible sur http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120628123728/dec_123728_fr.pdf (consulté le 2/02/2015).

2 - Composition du vaccin

Le vaccin HEXYON® est présenté sous une forme liquide injectable de 0,5 ml, prête à l'emploi. Le contenu d'une dose est détaillé dans le tableau 1.

Tableau 1 – Vaccin HEXYON® - Contenu d'une dose¹ (0,5 ml)

Anatoxine diphtérique	Pas moins de 20 UI ²
Anatoxine tétanique	Pas moins de 40 UI ²
Antigènes de <i>Bordetella pertussis</i>	
Anatoxine pertussique	25 microgrammes
Hémagglutinine filamenteuse	25 microgrammes
Virus poliomyélitique (Inactivé) ³	
Type 1 (Mahoney)	40 Unités d'antigène D ⁴
Type 2 (MEF-1)	8 Unités d'antigène D ⁴
Type 3 (Saukett)	32 Unités d'antigène D ⁴
Antigène de surface de l'hépatite B ⁵	10 microgrammes
Polyoside d' <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Phosphate de Polyribosyl Ribitol) conjugué à la protéine tétanique	12 microgrammes 22-36 microgrammes

¹ Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,6 mg Al₃⁺)

² Limite inférieure de confiance (p= 0,95)

³ Produit sur cellules Vero

⁴ Ou quantité d'antigène équivalente déterminée selon une méthode immunochimique appropriée

⁵ Produit sur cellules de levure *Hansenula polymorpha* selon une technologie d'ADN recombinant

Ce vaccin peut contenir des traces de glutaraldéhyde, de formaldéhyde, de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B, utilisés au cours du procédé de fabrication.

3 - Données disponibles concernant l'immunogénicité

3.1 - Corrélats de protection utilisés dans les études d'immunogénicité (Tableau 2)

Tableau 2 – Corrélats de protection utilisés dans les études d'immunogénicité

Antigène	Titre anticorps retenu comme corrélé avec une protection	
Diphthérie	≥ 0,01 IU/ml (court terme) ≥ 0,1 IU/ml (long terme)	Corrélat établi
Tétanos	≥ 0,01 IU/ml (court terme) ≥ 0,1 IU/ml (long terme)	Corrélat établi
Poliomyélite 1, 2, 3	≥ 8 (1/dilution)	Corrélat établi
PRP (Hib)	≥ 0,15 µg/ml (court terme) ≥ 1µg/ml (long terme)	Corrélat établi
Hépatite B	≥ 10 mIU/ml ≥ 100 mIU/ml	Corrélat établi
PT, FHA (Pertussis)	Multiplication du titre AC d'au moins 4 entre le taux de base et la fin de primo-vaccination	Corrélat accepté
Rougeole	≥ 300 mIU/ml Titres AC neutralisants ≥ 120 mIU/ml	Corrélat accepté ≥ 120 mIU/ml
Oreillons	≥ 500 U/ml en ELISA ou Neutralisation ≥ 60 I/dil	Corrélat non défini
Rubéole	≥ 10 mIU/ml	Corrélat accepté
Varicelle	≥ 300 mIU/ml ≥ 4 I/dil (FAMA)	Corrélat accepté ≥ 1/64 dilution ≥ 5 IU/ml

3.2 - Etudes versées au dossier d'AMM initiale du 17 avril 2013

Le vaccin HEXYON® a fait l'objet de 12 études d'immunogénicité et de tolérance qui ont été versées au dossier d'AMM. Ces études ont exploré les schémas de primo-vaccination « classiques » du nourrisson comportant tous trois doses (2, 4, 6 mois, 2, 3, 4 mois et 6, 10, 14 semaines) suivies d'un rappel (à 15-18 mois ou à 16-19 mois) qui se sont révélés équivalents tant en primo-vaccination qu'au rappel (Tableaux 3 et 4).

Tableau 3 - Pourcentage de personnes présentant des titres en anticorps \geq taux de séroprotection/séroconversion* **un mois après primo-vaccination** selon différents schémas de primo-vaccination avec trois doses de vaccin HEXYON® (6, 10, 14 semaines ; 2, 3, 4 mois ; 2, 4, 6 mois) [1]

Titres en anticorps \geq taux de séroprotection / séroconversion		6-10-14 Semaines [†] N ^{††} =123 à 220	2-3-4 Mois [†] N ^{††} =145	2-4-6 Mois [†] N ^{††} =934 à 1270
		%	%	%
Anti-diphtérique ($\geq 0,01$ UI/ml)		97,6	99,3	97,1
Anti-tétanique ($\geq 0,01$ UI/ml)		100,0	100,0	100,0
Anti-PT (≥ 4 fois)		93,6	93,6	96,0
Anti-FHA (≥ 4 fois)		93,1	81,9	97,0
Anti-HBs (≥ 10 mUI/ml)	Avec vaccination hépatite B à la naissance	99,0	/	99,7
	Sans vaccination hépatite B à la naissance	95,7	94,0	98,8
Anti-Polio de type 1 (≥ 8 (1/dilution))		100,0	97,7	99,9
Anti-Polio de type 2 (≥ 8 (1/dilution))		98,5	94,7	100,0
Anti-Polio de type 3 (≥ 8 (1/dilution))		100,0	97,4	99,9
Anti-PRP ($\geq 0,15$ μ g/ml)		95,4	90,7	98,0

* acceptables en tant que corrélats ou substituts de protection

† 6, 10, 14 semaines, avec et sans vaccination hépatite B à la naissance (Afrique du Sud) ; 2, 3, 4 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Turquie) ; 2, 4, 6 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Argentine, Mexique, Pérou) ; 2, 4, 6 mois avec vaccination hépatite B à la naissance (Costa Rica et Colombie)

†† Nombre de personnes analysées dans la population per protocole

Tableau 4 - Pourcentage de personnes présentant des titres en anticorps \geq taux de séroprotection/séroconversion **un mois après le rappel** suivant différents schémas de primo-vaccination avec trois doses de vaccin HEXYON® (6, 10, 14 semaines ; 2, 3, 4 mois ; 2, 4, 6 mois) [1]

Titres en anticorps \geq taux de séroprotection / séroconversion		Rappel au cours de la deuxième année de vie après un schéma de primovaccination à trois doses		
		6-10-14 semaines [†] N ^{††} =204	2-3-4 mois [†] N ^{††} =114	2-4-6 mois [†] N ^{††} =177
		%	%	%
Anti-diphtérique ($\geq 0,1$ UI/ml)		100,0	99,1	97,2
Anti-tétanique ($\geq 0,1$ UI/ml)		100,0	100,0	100,0
Anti-PT (≥ 4 fois)		94,8	96,5	91,8
Anti-FHA (≥ 4 fois)		91,2	91,8	86,7
Anti-HBs (≥ 10 mUI/ml)	Avec vaccination hépatite B à la naissance	100,0	/	/
	Sans vaccination hépatite B à la naissance	98,5	97,3	99,4
Anti-Polio de type 1 (≥ 8 (1/dilution))		100,0	100,0	100,0
Anti-Polio de type 2 (≥ 8 (1/dilution))		100,0	100,0	100,0
Anti-Polio de type 3 (≥ 8 (1/dilution))		100,0	100,0	100,0
Anti-PRP ($\geq 1,0$ μ g/ml)		98,5	98,2	98,3

* acceptables en tant que corrélats ou substituts de protection

† 6, 10, 14 semaines, avec et sans vaccination hépatite B à la naissance (Afrique du Sud) ; , 3, 4 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Turquie) ; 2, 4, 6 mois sans vaccination hépatite B à la naissance (Mexique) ;

†† Nombre de personnes analysées dans la population per protocole

3.2.1 - Immunogénicité comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA®

Quatre études ont permis de comparer le vaccin HEXYON® au vaccin INFANRIX HEXA® selon un seul schéma de vaccination 2, 4, 6, 16-18 mois.

- **L'étude A3L11/A3L21** a comparé trois lots de vaccin HEXYON® au vaccin INFANRIX HEXA® dans un schéma de primo-vaccination 2, 4, 6, avec rappel à 15-18 mois [3].

En primo-vaccination, la réponse vaccinale est équivalente pour les valences D, T, PT et FHA (Tableau 5). La réponse en moyenne géométrique des titres (MGT) au PRP (Hib) est meilleure avec le vaccin HEXYON® (–dosages d'antigène supérieur de 12 μ g pour le vaccin HEXYON® *versus* 10 μ g pour le vaccin INFANRIX HEXA®) (Tableau 6).

La réponse vaccinale est meilleure avec le vaccin INFANRIX HEXA® pour les valences Hépatite B et Polio 1, 2 et 3 (MGT) sans que cette différence ne laisse préjuger de conséquence en termes de protection clinique étant donné les taux élevés de séroprotection obtenus pour les deux vaccins (Tableau 6).

Tableau 5. - Immunogénicité (% de séroprotection) comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® un mois après primo-vaccination selon un schéma de primo-vaccination 2, 4, 6 mois (étude A3L11) [3]

PV 2, 4, 6 mois	% séroprotection	HEXYON®		INFANRIX HEXA®	
		Pré-PV	Post-PV	Pré-PV	Post-PV
Antigène	Seuil				
Hépatite B	≥ 10 mIU/ml	NC	98,3% [97,0-99,1]	NC	100% [96,9-100]
	≥ 100 mIU/ml	NC	91,7% [89,4-93,7]	NC	99,2% [95,4-100]
PRP	≥ 0,15 µg/ml	NC	98,8% [97,7-99,5]	NC	99,2% [95,4-100]
	≥ 1 µg/ml	NC	93,1% [90,9-94,9]	NC	90,8% [84,1-95,3]
D	≥ 0,01 IU/ml	88,3% [85,5-90,6]	96,4% [94,7-97,7]	87,3% [79,9-92,7]	99,2% [95,4-100]
	≥ 0,10 IU/ml	65,7% [62,0-69,2]	62,7% [50,0-66,3]	63,6% [54,2-72,2]	55,5% [46,1-64,6]
	≥ 1,0 IU/ml	26,2% [23,0-29,7]	21,6% [18,6-24,8]	22,9% [15,7-31,5]	14,3% [8,5-21,9]
T	≥ 0,01 IU/ml	NC	100% [99,5-100]	NC	100% [96,9-100]
	≥ 0,10 IU/ml	NC	99,3% [98,3-99,8]	NC	100% [96,9-100]
	≥ 1,0 IU/ml	NC	75,6% [72,3-78,8]	NC	85,7% [78,1-91,5]
Polio 1	≥ 8 1/dil	NC	99,9% [99,2-100]	NC	100% [96,9-100]
Polio 2	≥ 8 1/dil	NC	100% [97,9-100]	NC	100% [96,9-100]
Polio 3	≥ 8 1/dil	NC	99,9% [99,2-100]	NC	100% [96,9-100]
PT	Titre x 4 (EU/ml)	NA	97,4% [95,9-98,4]	NA	95,8% [90,4-98,6]
FHA	Titre x 4 (EU/ml)	NA	98,4% [97,1-99,2]	NA	96,5% [91,3-99,0]

Tableau 6 - Immunogénicité (**MGT**) comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® un mois après primo-vaccination selon un schéma de primo-vaccination 2, 4, 6 mois (étude A3L11) [3]

PV 2, 4, 6 mois	MGT	HEXYON®		INFANRIX HEXA®	
		Pré-PV	Post-PV	Pré-PV	Post-PV
Antigène	Seuil				
Hépatite B	mIU/ml	NC	1142 [1012-1289]	NC	1576 [1283-1934]
PRP	µg/ml	NC	12,2 [10,8-13,7]	NC	6,68 [5,10-8,74]
D	IU/ml	0,193 [0,164-0,227]	0,196 [0,173-0,222]	0,167 [0,113-0,246]	0,173 [0,132-0,226]
T	IU/ml	NC	1,84 [1,72-1,98]	NC	2,20 [1,93-2,52]
Polio 1	1/dil	NC	882 [803-970]	NC	1370 [1082-1736]
Polio 2	1/dil	NC	1655 [1507-1818]	NC	2337 [1878-2909]
Polio 3	1/dil	NC	1106 [1005-1218]	NC	2186 [1752-2727]
PT	EU/ml	NA	240 [230-251]	NA	228 [90,4-98,6]
FHA	EU/ml	NA	239 [229-250]	NA	182 [165-200]

Au rappel, la réponse vaccinale au rappel est équivalente pour les deux vaccins et l'ensemble des valences à l'exception de la valence Polio 3 et de la valence hépatite B pour lesquelles la MGT est significativement plus élevée après rappel avec le vaccin INFANRIX HEXA® (Tableaux 7 et 8).

Tableau 7 - Immunogénicité (% de séroprotection) comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® un mois après le rappel selon un schéma de vaccination 2, 4, 6, 16-18 mois (étude A3L21) [3]

Rappel 16-18 mois	% séroprotection	HEXYON®		INFANRIX HEXA®	
		Pré-Rappel	Post-Rappel	Pré-Rappel	Post-Rappel
Antigène	Seuil				
Hépatite B	≥ 10 mIU/ml	89,8% [84,3-93,8]	99,4% [96,9-100]	95,4% [87,1-99,0]	100% [94,5-100]
	≥ 100 mIU/ml	52,8% [45,2-60,4]	93,2% [88,5-96,4]	58,5% [45,6-70,6]	96,9% [89,3-99,6]
PRP	≥ 0,15 µg/ml	86,9% [80,9-91,5]	100% [97,9-100]	92,3% [83,0-97,5]	100% [94,5-100]
	≥ 1 µg/ml	50,3% [42,6-57,9]	98,3% [95,1-99,6]	49,2% [36,6-61,9]	98,5% [91,7-100]
D	≥ 0,01 IU/ml	92,0% [86,9-95,6]	99,4% [96,9-100]	96,9% [89,2-99,6]	98,5% [91,7-100]
	≥ 0,10 IU/ml	56,6% [48,9-64,0]	97,2% [93,5-99,1]	50,0% [37,2-62,8]	96,9% [89,3-99,6]
	≥ 1,0 IU/ml	NC	93,2% [88,5-96,4]	NC	92,3% [83,0-97,5]
T	≥ 0,01 IU/ml	100% [99,5-100]	100% [97,9-100]	100% [94,5-100]	100% [94,5-100]
	≥ 0,10 IU/ml	80,6% [73,9-86,2]	100% [97,9-100]	83,1% [71,7-91,2]	98,5% [91,7-100]
	≥ 1,0 IU/ml	NC	93,2% [88,5-96,4]	NC	95,4% [87,1-99,0]
Polio 1	≥ 8 1/dil	100% [97,9-100]	100% [97,9-100]	100% [94,5-100]	100% [94,5-100]
Polio 2	≥ 8 1/dil	100% [97,9-100]	100% [97,9-100]	100% [94,5-100]	100% [94,5-100]
Polio 3	≥ 8 1/dil	96,5% [92,6-98,7]	100% [97,9-100]	98,5% [94,4-100]	100% [94,5-100]
PT	Titre x 4 (EU/ml)	NA	91,8% [86,6-95,5]	NA	88,9% [84,1-92,6]
FHA	Titre x 4 (EU/ml)	NA	86,7% [80,7-91,4]	NA	87,3% [82,4-91,3]

Tableau 8 - Immunogénicité (MGT) comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® un mois après le rappel selon un schéma de vaccination 2, 4, 6, 16-18 mois (étude A3L21) [3]

Rappel 16-18 mois	MGT	HEXYON®		INFANRIX HEXA®	
		Pré-Rappel	Post-Rappel	Pré-Rappel	Post-Rappel
Antigène	Seuil				
Hépatite B	mIU/ml	93,3 [71,7-121]	2553 [1923-3373]	127 [86,2-186]	4757 [3124-7243]
PRP	µg/ml	1,09 [0,829-1,43]	67,5 [54,7-83,2]	1,33 [0,839-2,10]	102 [72,8-144]
D	IU/ml	0,131 [0,101-0,171]	10,4 [8,03-13,5]	0,081 [0,055-0,119]	6,01 [3,99-9,06]
T	IU/ml	0,294 [0,247-0,350]	6,31 [5,39-7,40]	0,297 [0,229-0,385]	6,98 [5,26-9,26]
Polio 1	1/dil	608 [477-775]	8572 [7147-10280]	887 [571-1378]	10173 [7909-13086]
Polio 2	1/dil	751 [568-993]	10046 [8321-12129]	1267 [747-2152]	13482 [10245-17742]
Polio 3	1/dil	339 [248-463]	6971 [5564-8735]	896 [508-1580]	13337 [9619-18491]
PT	EU/ml	14,9 [12,9-17,3]	185 [165-208]	15,3 [11,6-20,2]	162 [131-200]
FHA	EU/ml	34,3 [29,1-40,4]	402 [361-446]	25,9 [19,6-34,2]	291 [242-349]

- **L'étude A3L12** a étudié la co-administration des deux vaccins HEXYON® et INFANRIX HEXA® avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent PREVENAR® chez des nourrissons ayant reçu une dose de vaccin hépatite B à la naissance [4].

Les pourcentages de sujets ayant atteint les niveaux seuils de séroprotection ont été comparables pour les deux vaccins pour l'ensemble des antigènes et la non infériorité a été obtenue pour les valences hépatite B et PRP.

Les titres anticorps (MGT) étaient similaires pour la totalité des antigènes à l'exception des trois situations suivantes :

- les MGT PRP (*Haemophilus*) étaient significativement supérieurs pour le vaccin HEXYON® ;
- la MGT des anticorps tétaniques était statistiquement inférieure pour le vaccin HEXYON®. Toutefois, 100 % des sujets avaient obtenu un taux seuil de séroprotection pour les critères de protection de court terme et long terme ;
- les MGT des anticorps anti polio 1, 2, et 3 étaient significativement inférieures avec le vaccin HEXYON® lors de la co-administration avec le vaccin PREVENAR®. Toutefois, les taux de séroprotection obtenus étaient élevés après primo-vaccination.

- **L'étude A3L17** a étudié l'immunogénicité d'un lot du vaccin HEXYON® en comparaison avec le vaccin INFANRIX HEXA® à une date proche du délai maximal de conservation (*Shelf-life*) dans une population de nourrissons nés de mamans vaccinées pendant la grossesse avec une dose de vaccin DT au Pérou.

Si les réponses vaccinales diphtérique et tétanique des deux vaccins sont globalement affectées par la vaccination DT pendant la grossesse (MGT plus faibles), les seuils de séroprotection restent atteints chez le nourrisson après primo-vaccination pour les deux vaccins. La MGT de la valence D est comparable entre les deux vaccins, la MGT de la valence PRP étant supérieure pour le vaccin HEXYON® sans atteindre le seuil de significativité. La réponse vaccinale hépatite B est par contre plus faible avec le vaccin HEXYON® par comparaison avec le vaccin INFANRIX HEXA® : MGT 986 *versus* 1139 ; % ≥100mIU/ml 93,9% *versus* 99,2%. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans les études A3L011, A3L04 and A3L10.

- **L'étude A3L24** a comparé trois lots de vaccin HEXYON® selon un schéma 2-4-6 en comparaison avec le vaccin INFANRIX HEXA® en Amérique latine et en co-administration avec les vaccins PREVENAR® et ROTARIX®. Aucune différence d'immunogénicité n'ayant été observée entre les trois lots de vaccin HEXYON®, les données ont été poolées et comparées avec celle du vaccin INFANRIX HEXA® permettant d'observer une non infériorité en termes de séroprotection et de taux de séroréponse pour l'ensemble des antigènes.

Dans cette étude, l'administration d'antipyrétique avant ou après vaccination a été étudiée permettant de montrer l'absence d'impact en termes de séroprotection et de taux de séroconversion et de MGT à l'exception de la valence hépatite B pour laquelle une baisse a été objectivée. Toutefois, compte tenu des taux d'anticorps très élevés obtenus pour cette valence, cet effet des antipyrétiques n'a pas été considéré comme pouvant avoir des conséquences cliniques en termes de protection.

Des données complémentaires concernant le rappel administré à l'âge de 15-18 mois ont été fournies et montrent de minimes différences d'immunogénicité sur certaines valences dont la pertinence clinique n'est pas établie.

3.2.2 - Immunogénicité comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin PENTAVAC® (identique au PENTAXIM®) en administration simultanée avec le vaccin ENGERIX B10®

Trois études ont été fournies.

- **L'étude A3L10** a comparé le vaccin HEXYON® au vaccin PENTAVAC® en administration simultanée avec le vaccin ENGERIX B10® selon un schéma de primo-vaccination 2, 3, 4 mois (N=604 nourrissons). Les résultats d'immunogénicité sont considérés comme similaires pour les deux vaccins à l'exception de l'antigène PRP. Dans cette étude, le taux de séroprotection (titre supérieur ou égal à 0,15 µg/ml) était élevé après primo-vaccination (90,7 %) mais inférieur à celui obtenu par le vaccin PENTAVAC® (97,8 %) sans que cette différence soit significative. Les GMT, par contre, étaient similaires dans les deux groupes. Ce phénomène a été également observé dans une autre étude A3L15 selon le même schéma 2, 3, 4.
- **L'étude A3L02** a comparé le vaccin HEXYON® au vaccin PENTAVAC® selon un schéma de primo-vaccination 2-4-6 mois. L'immunogénicité en termes de pourcentage de séroprotection et de MGT est comparable entre les deux vaccins.
- **L'étude A3L16** est la suite de l'étude A3L02 et a comparé la réponse du vaccin HEXYON® en dose de rappel à 18 mois après une primo-vaccination effectuée à 2, 4, et 6 mois avec les vaccins HEXYON® et PENTAVAC® + ENGERIX B10® (N=453

nourrissons). Les niveaux de séroprotection ont été atteints pour tous les antigènes vaccinaux après rappel chez 100 % des nourrissons. Les ratios de titres obtenus post-rappel/pré-rappel se sont révélés significativement plus bas chez les nourrissons primés avec le vaccin HEXYON®. Ces différences de MGT observées dans cette étude ne se sont pas confirmées dans d'autres études et ont été considérées comme non liées à des facteurs intrinsèques ou extrinsèques et sans conséquences cliniques a priori.

3.2.3 - Immunogénicité du vaccin HEXYON® en co-administration avec les autres vaccins du calendrier vaccinal du nourrisson et dans les populations particulières

La co-administration a été évaluée avec les vaccins pneumococcique conjugué (PREVENAR® - Pfizer Holding France), rotavirus (ROTARIX® - GlaxoSmithKline) pour la primo-vaccination et avec le vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole+Varicelle (MMR+V) pour le rappel. Aucune interférence significative n'a été observée pour les antigènes de chacun des vaccins à l'exception de l'antigène varicelle pour lequel seulement 81,8 % des personnes vaccinées ont obtenu un titre de ≥ 4 I/dil considéré comme protecteur au lieu de 95 % habituellement (WER 7332). Le RCP du vaccin précise ainsi qu'il « peut y avoir une interférence cliniquement significative entre la réponse en anticorps d'HEXYON® et celle d'un vaccin contre la varicelle. Ces vaccins ne doivent donc pas être administrés en même temps » [1].

Il n'y a pas de données disponibles sur l'immunogénicité du vaccin HEXYON® chez les nourrissons immunodéprimés et chez les prématurés.

Il n'y a pas de données disponibles sur l'interchangeabilité des deux vaccins HEXYON® et INFANRIX HEXA® en primo-vaccination et au rappel. Toutefois, le libellé d'AMM indique que le vaccin « HEXYON® peut être utilisé comme rappel chez les personnes qui ont été précédemment vaccinées à l'aide d'un autre vaccin hexavalent ou d'un vaccin pentavalent DTPCa/Hib associé à un vaccin monovalent de l'hépatite B. » (extrait RCP) [1].

Au total, l'immunogénicité du vaccin HEXYON® peut être considérée comme satisfaisante, tant en primo-vaccination qu'au rappel dans un schéma vaccinal à 4 doses (3+1) ainsi qu'en co-administration avec les différents vaccins évalués.

3.3 - Immunogénicité du vaccin HEXYON® après primo-vaccination réduite à deux doses versus Infanrix Hexa® en co-administration avec Prevenar 13®

3.3.1 Schéma de primo-vaccination à deux doses 3, 5, mois.

Une étude supplémentaire au dossier d'AMM initiale a comparé l'immunogénicité et la tolérance d'un schéma à trois doses de type 2+1 (primo-vaccination à 3 et 5 mois suivie d'un rappel à 11-12 mois) des vaccins HEXYON® et INFANRIX HEXA® en co-administration avec le vaccin PREVENAR 13® (étude A3L38).

Si les taux de protection et les réponses vaccinales après rappel sont comparables entre les deux vaccins HEXYON® et INFANRIX HEXA® (Tableau 9), les MGT atteintes pour diphtérie et PRP (*Haemophilus*) sont significativement supérieures pour le vaccin HEXYON® alors que les MGT atteintes pour polio 1, 2 et 3 et Hépatite B sont significativement supérieures pour le vaccin INFANRIX HEXA® (Tableau 10).

Toutefois, la non infériorité de HEXYON® vis-à-vis d'INFANRIX HEXA® a été montrée pour chacune des valences [2] après le schéma complet 3, 5, 11-12 mois.

Tableau 9 - Immunogénicité (% de séroprotection ou réponse vaccinale) comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® un mois après le rappel selon un schéma complet de vaccination en trois doses 3, 5, 11-12 mois (étude A3L38)

Schéma 3, 5, 11-12 mois	% séro- protection	HEXYON® (N=249)		INFANRIX HEXA® (N=248)	
		Effectifs	% [IC 95%]	Effectifs	% [IC 95%]
Antigène de (méthode dosage)	Seuil				
Hépatite B (VITROS ECi – mIU/mL)	≥ 10 mIU/ml	240/249	96,4 % [93,2-98,3]	246/247	99,6 % [97,8-100]
	≥ 100 mIU/ml	227/249	91,2 % [86,9-94,4]	242/247	98,0 % [95,3-99,3]
PRP (RIA – µg/mL)	≥ 0,15 µg/ml	244/245	99,6 % [97,7-100]	241/244	98,8 % [96,4-99,7]
	≥ 1 µg/ml	229/245	93,5 % [89,6-96,2]	208/244	85,2 % [80,2-89,4]
D (MIT – IU/mL)	≥ 0,01 IU/ml	248/248	100 % [98,5-100]	245/246	99,6 % [97,8-100]
	≥ 0,10 IU/ml	248/248	100 % [98,5-100]	244/246	99,2 % [97,1-99,9]
	≥ 1,0 IU/ml	204/248	82,3 % [76,9-86,8]	172/246	69,9 % [63,8-75,6]
T (ELISA – EU/mL)	≥ 0,01 IU/ml	248/248	100 % [98,5-100]	246/246	100 % [98,5-100]
	≥ 0,10 IU/ml	248/248	100 % [98,5-100]	246/246	100 % [98,5-100]
	≥ 1,0 IU/ml	212/248	85,5 % [80,5-89,6]	215/246	87,4 % [82,6-91,3]
Polio 1 (MIT- WT - 1/dil)	≥ 8 1/dil	248/248	100 % [98,5-100]	246/246	100 % [98,5-100]
Polio 2 (MIT- WT - 1/dil)	≥ 8 1/dil	246/246	100 % [98,5-100]	246/246	100 % [98,5-100]
Polio 3 (MIT- WT - 1/dil)	≥ 8 1/dil	247/246	99,6 % [97,8-100]	245/246	99,6 % [97,8-100]
PT (ELISA – EU/mL)	Réponse vaccinale*	240/245	98,0 % [95,3-99,3]	242/243	99,6 % [97,7-100]
FHA (ELISA – EU/mL)	Réponse vaccinale*	247/247	100 % [98,5-100]	241/242	99,6 % [97,7-100]

* Réponse vaccinale :

- Taux AC ≥ 4x LLOQ si taux pré-dose 1 < 4x LLOQ
- Taux AC ≥ taux pré-dose 1 si taux pré-dose 1 ≥ 4x LLOQ

Tableau 10 - Immunogénicité (**MGT**) comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® un mois après le rappel selon un schéma complet de vaccination en trois doses 3, 5, 11-12 mois (étude A3L38)

Schéma 3, 5, 11 mois	HEXYON® (N=249)		INFANRIX HEXA® (N=248)	
	N	MGT [IC 95%]	N	MGT [IC 95%]
Antigène (méthode de dosage)				
Hépatite B (VITROS ECi – mIU/mL)	249	1370 [1069-1757]	247	5015 [4178-6020]
PRP (RIA – µg/mL)	245	9,73 [8,12-11,7]	244	5,64 [4,66-6,81]
D (MIT – IU/mL)	248	1,70 [1,54-1,87]	246	1,20 [1,07-1,34]
T (ELISA – EU/mL)	248	2,23 [2,01-2,47]	246	2,37 [2,16-2,60]
Polio 1 (MIT-WT - 1/dil)	248	1749 [1494-2047]	246	3279 [2869-3746]
Polio 2 (MIT-WT - 1/dil)	246	1729 [1454-2058]	246	2954 [2520-3462]
Polio 3 (MIT-WT - 1/dil)	248	1213 [1005-1463]	246	1906 [1594-2279]
PT (ELISA – EU/mL)	249	90,9 [84,9-9,4]	246	129 [119-139]
FHA (ELISA – EU/mL)	249	148 [138-158]	247	167 [155-179]

En fin de primo-vaccination (un mois après la seconde dose de primo-vaccination de 5 mois), les taux de réponse des deux vaccins ont été jugés semblables (Tableau 11). Toutefois, la MGT atteinte pour PRP (*Haemophilus influenzae* b) est significativement supérieure pour le vaccin HEXYON® par comparaison avec le vaccin INFANRIX HEXA® (Tableau 12). A l'inverse, les MGT atteintes pour polio 1 et hépatite B sont significativement supérieures pour le vaccin INFANRIX HEXA® (Tableau 12).

Tableau 11 - Immunogénicité (**% de séroprotection ou réponse vaccinale**) comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® **un mois après la seconde dose** selon un schéma de vaccination 3, 5, 11-12 mois (étude A3L38)

Schéma 3, 5, mois	% séro- protection	HEXYON® (N=249)		INFANRIX HEXA® (N=246)	
		Effectifs	% [IC 95%]	Effectifs	% [IC 95%]
Antigène (méthode de dosage)	Seuil				
Hépatite B	≥ 10 mIU/ml	239/246	97,2 [94,2-98,8]	241/245	98,4 [95,9-99,6]
PRP	≥ 0,15 µg/ml	171/239	71,5 [65,4-77,2]	139/240	57,9 [51,4-64,2]
D	≥ 0,01 IU/ml	239/240	99,6 [97,7-100,0]	240/241	99,6 [97,7-100,0]
T	≥ 0,01 IU/ml	237/237	100,0 [98,5-100,0]	235/235	100,0 [98,4-100,0]
Polio 1	≥ 8 1/dil	216/238	90,8 [86,3-94,1]	227/238	95,4 [91,9-97,7]
Polio 2	≥ 8 1/dil	226/238	95,0 [91,4-97,4]	230/238	96,6 [93,5-98,5]
Polio 3	≥ 8 1/dil	231/239	96,7 [93,5-98,5]	234/238	98,3 [95,8-99,5]
PT	Réponse vaccinale*	239/243	98,4 [95,8-99,5]	237/239	99,2 [97,0-99,9]
FHA	Réponse vaccinale*	240/241	99,6 [97,7-100,0]	231/235	98,3 [95,7-99,5]

* Réponse vaccinale :

- Taux AC ≥ 4x LLOQ si taux pré-dose 1 < 4x LLOQ
- Taux AC ≥ taux pré-dose 1 si taux pré-dose 1 ≥ 4x LLOQ

Tableau 12 – Immunogénicité (**MGT**) comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® un mois après la seconde dose selon un schéma de vaccination 3, 5, 11-12 mois (étude A3L38)

Schéma 3, 5, mois	HEXYON® (N=249)		INFANRIX HEXA® (N=246)	
	N	MGT [IC 95%]	N	MGT [IC 95%]
Antigène (méthode de dosage)				
Hépatite B (VITROS ECi – mIU/mL)	246	401 [330-488]	245	699 [577-847]
PRP (RIA – µg/mL)	239	0,507 [0,398-0,647]	240	0,226 [0,184-0,277]
D (MIT – IU/mL)	240	0,130 [0,112-0,152]	241	0,118 [0,103-0,134]
T (ELISA – EU/mL)	237	0,491 [0,439-0,549]	235	0,594 [0,540-0,652]
Polio 1 (MIT-WT - 1/dil)	238	60,0 [47,6-75,7]	238	105 [84,5-129]
Polio 2 (MIT-WT - 1/dil)	238	62,1 [49,1-78,5]	238	89,5 [70,9-113]
Polio 3 (MIT-WT - 1/dil)	239	122 [97,7-152]	238	142 [115-175]
PT (ELISA – EU/mL)	245	105 [97,8-113]	242	106 [97,7-115]
FHA (ELISA – EU/mL)	242	94,9 [88,5-102]	241	97,7 [90,5-105]

3.3.2 - Schéma de primo-vaccination à deux doses 2 et 4 mois

Des données d'analyse post-hoc ont été fournies par la firme comparant l'immunogénicité pour la valence PRP des vaccins HEXYON® et INFANRIX HEXA® un mois après la seconde dose administrée à 4 mois au cours d'un schéma 2, 4, 6 mois (étude A3L24), ce qui correspond à la fin du schéma de primo-vaccination actuellement recommandé en France.

Les réponses anticorps (pourcentages de séroprotection Hib à 0,15 µg/mL et les MGT) sont comparables entre les deux vaccins.

Par ailleurs, les réponses anticorps (pourcentages de séroprotection Hib à 0,15 µg/mL et les MGT) sont comparables à celles obtenues après un schéma de primo-vaccination à 3, 5 mois (étude A3L38) (Tableau 13). Aucune donnée d'immunogénicité n'est actuellement disponible après un schéma complet 2, 4, 11-12 mois.

Tableau 13 - Immunogénicité pour la valence PRP (Hib) des vaccins HEXYON® et INFANRIX HEXA® après deux doses (2 et 4 mois) : analyse post-hoc effectuée sur 201 sujets au cours de l'étude A3L24 en co-administration avec le vaccin Rotarix®

Etude A3L24 Schéma 2, 4 mois	HEXYON® (N=158)	INFANRIX HEXA® (N=56)
PRP ≥ 0,15 µg/ml (%)	74,1 [66,5 80,7]	73,2 % [59,7 84,2]
PRP ≥ 1 µg/ml (%)	34,2 [26,8-42,1]	23,2 [13,0-36,4]
MGT (µg/ml)	0,492 [0,370-0,653]	0,357 [0,248-0,153]

4 - Données disponibles concernant la tolérance

Lors des essais cliniques, la tolérance générale des schémas de primo-vaccination à trois doses suivis d'une dose de rappel de vaccin HEXYON® a été évaluée respectivement chez 4661 et 1511 nourrissons [2].

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés ont concerné des réactions au site d'injection à type de douleur et d'érythème, une irritabilité et des pleurs (≥1 cas sur 10 vaccinés) [1]. L'incidence globale des réactions indésirables locales et systémiques a été comparable chez les sujets vaccinés par :

- le vaccin HEXYON® et ceux ayant reçu le vaccin INFANRIX HEXA® en primo-vaccination (Tableau 14) : 92,8 % *versus* 86,0 % pour les réactions au site d'injection et, 93,2 % *versus* 91,1 % pour les réactions systémiques [3] ;
- une dose de rappel de vaccin HEXYON® chez des primo-vaccinés par le vaccin candidat et ceux ayant été primo-vaccinés par le vaccin INFANRIX HEXA® (Tableau 15) : 77,4 % *versus* 81,4 % pour les réactions au site d'injection et, 72,8 % *versus* 71,7 % pour les réactions systémiques [3].

En revanche, l'incidence globale de certains événements indésirables locaux (douleur, érythème) et de réaction fébrile apparaît plus élevée dans le cadre d'une co-administration du vaccin pneumococcique conjugué PREVENAR® avec le vaccin HEXYON® *versus* une co-administration du vaccin PREVENAR® avec le vaccin INFANRIX HEXA® (Tableau 16) : 87,8 % *versus* 80,6 %, 41,3 % *versus* 31,6 % et 74,1 % *versus* 63,6 %, respectivement [4].

Tableau 14 - Tolérance comparée, toutes doses confondues, du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® selon un schéma de primo-vaccination 2, 4, 6 mois (étude A3L11) [3]

		Primary series vaccination			
		DTaP-IPV-Hep B-PRP-T N = 1022		Infanrix hexa N = 167	
		%	(95% CI)	%	(95% CI)
Any Injection site reaction	Any	92.8	(91.0; 94.4)	86.0	(79.6; 91.0)
	Grade 3	14.8	(12.7; 17.2)	10.8	(6.4; 16.8)
Pain	Any	89.7	(87.6; 91.5)	82.8	(76.0; 88.4)
	Grade 3	13.1	(11.1; 15.4)	9.6	(5.4; 15.3)
Erythema	Any	57.3	(54.1; 60.4)	48.4	(40.4; 56.5)
	Grade 3	1.5	(0.9; 2.5)	0.6	(0.0; 3.5)
Swelling	Any	44.1	(41.0; 47.3)	37.6	(30.0; 45.7)
	Grade 3	2.0	(1.2; 3.1)	1.3	(0.2; 4.5)
Extensive swelling of vaccinated limb	Any	NR	NA	NR	NA
	Grade	NR	NA	NR	NA
Any Systemic reaction	Any	93.2	(91.5; 94.7)	91.1	(85.5; 95.0)
	Grade 3	15.2	(13.0; 17.5)	12.1	(7.4; 18.3)
Pyrexia	Any	44.6	(41.5; 47.8)	36.3	(28.8; 44.3)
	Grade 3	2.8	(1.9; 4.1)	3.2	(1.0; 7.3)
Vomiting	Any	33.8	(30.9; 36.9)	29.3	(22.3; 37.1)
	Grade 3	1.0	(0.5; 1.8)	0.6	(0.0; 3.5)
Crying abnormal	Any	67.2	(64.1; 70.1)	54.8	(46.6; 62.7)
	Grade 3	3.8	(2.7; 5.2)	1.3	(0.2; 4.5)
Somnolence	Any	43.4	(40.3; 46.6)	33.1	(25.8; 41.1)
	Grade 3	4.4	(3.2; 5.9)	1.9	(0.4; 5.5)
Anorexia	Any	39.5	(36.4; 42.6)	33.1	(25.8; 41.1)
	Grade 3	2.0	(1.2; 3.1)	2.5	(0.7; 6.4)
Irritability	Any	82.2	(79.7; 84.6)	75.8	(68.3; 82.3)
	Grade 3	8.2	(6.6; 10.1)	5.1	(2.2; 9.8)

Tableau 15 - Tolérance comparée, toutes doses confondues, du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® au rappel de 16-18 mois après un schéma de primo-vaccination 2, 4, 6 mois (étude A3L11) [3]

		Booster vaccination (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T)			
		DTaP-IPV-Hep B-PRP-T primary series N = 768		Infanrix hexa primary series N = 113	
		%	(95% CI)	%	(95% CI)
Any Injection site reaction	Any	77.4	(74.3; 80.3)	81.4	(73.0; 88.1)
	Grade 3	6.0	(4.4; 7.9)	6.2	(2.5; 12.3)
Pain	Any	71.1	(67.8; 74.3)	70.8	(61.5; 79.0)
	Grade 3	4.3	(3.0; 6.0)	5.3	(2.0; 11.2)
Erythema	Any	51.9	(48.3; 55.5)	55.8	(46.1; 65.1)
	Grade 3	1.6	(0.8; 2.7)	0.9	(0.0; 4.8)
Swelling	Any	23.3	(20.3; 26.4)	31.0	(22.6; 40.4)
	Grade 3	1.0	(0.5; 2.1)	0.9	(0.0; 4.8)
Extensive swelling of vaccinated limb	Any	0.1	(0.0;0.7)	0.0	(0.0;3.2)
	Grade	0.1	(0.0;0.7)	0.0	(0.0;3.2)
Any Systemic reaction	Any	72.8	(69.5; 75.9)	71.7	(62.4; 79.8)
	Grade 3	4.2	(2.9; 5.9)	6.2	(2.5; 12.3)
Pyrexia	Any	11.5	(9.3; 14.0)	19.5	(12.6; 28.0)
	Grade 3	0.5	(0.1; 1.3)	0.9	(0.0; 4.8)
Vomiting	Any	16.9	(14.3; 19.7)	16.8	(10.4; 25.0)
	Grade 3	0.1	(0.0; 0.7)	0.9	(0.0; 4.8)
Crying abnormal	Any	35.2	(31.8; 38.7)	37.2	(28.3; 46.8)
	Grade 3	0.7	(0.2; 1.5)	1.8	(0.2; 6.2)
Somnolence	Any	22.9	(19.9; 26.0)	29.2	(21.0; 38.5)
	Grade 3	0.9	(0.4; 1.9)	0.0	(0.0; 3.2)
Anorexia	Any	37.0	(33.6; 40.5)	37.2	(28.3; 46.8)
	Grade 3	1.8	(1.0; 3.1)	2.7	(0.6; 7.6)
Irritability	Any	62.4	(58.8; 65.8)	66.4	(56.9; 75.0)
	Grade 3	1.8	(1.0; 3.1)	1.8	(0.2; 6.2)

Tableau 16 - Tolérance comparée, toutes doses confondues, du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® au cours d'un schéma de primo-vaccination 2, 4, 6 mois en co-administration avec le vaccin PREVENAR® (étude A3L12) [4]

Reaction	Severity	Group 1 (n = 206) ^a	Group 2 (n = 206) ^b
Injection site reactions			
Pain	Any	87.8 (82.5; 92.0)	80.6 (74.5; 85.8)
	Grade 3	9.8 (6.1; 14.7)	5.8 (3.0; 10.0)
Erythema	Any	58.7 (51.7; 65.5)	55.3 (48.3; 62.3)
	Grade 3	1.5 (0.3; 4.2)	1.0 (0.1; 3.5)
Swelling	Any	41.3 (34.5; 48.3)	31.6 (25.3; 38.4)
	Grade 3	0.5 (0.0; 2.7)	0.5 (0.0; 2.7)
Systemic reactions			
Pyrexia ^c	Any	74.1 (67.6; 80.0)	63.6 (56.6; 70.2)
	Grade 3	2.9 (1.1; 6.3)	3.4 (1.4; 6.9)
Vomiting	Any	37.6 (30.9; 44.6)	39.8 (33.1; 46.8)
	Grade 3	0.5 (0.0; 2.7)	1.5 (0.3; 4.2)
Crying	Any	81.1 (75.0; 86.2)	74.3 (67.7; 80.1)
	Grade 3	3.4 (1.4; 6.9)	2.4 (0.8; 5.6)
Somnolence	Any	68.8 (62.0; 75.1)	60.7 (53.7; 67.4)
	Grade 3	2.0 (0.5; 4.9)	0.0 (0.0; 1.8)
Anorexia	Any	44.4 (37.5; 51.5)	40.3 (33.5; 47.3)
	Grade 3	0.0 (0.0; 1.8)	0.0 (0.0; 1.8)
Irritability	Any	79.0 (72.8; 84.4)	77.2 (70.8; 82.7)
	Grade 3	2.0 (0.5; 4.9)	2.9 (1.1; 6.2)

Un total de 247 événements indésirables graves² a été rapporté. Un seul d'entre eux, d'évolution favorable, a été jugé imputable au vaccin HEXYON®. Il s'agit d'un épisode d'hypotonie-hyporéactivité survenu chez un nourrisson âgé de 7 semaines dans les 7 heures suivant l'administration d'une première dose vaccinale. Cet effet indésirable a conduit au retrait du sujet de l'étude [2].

Aucun cas de réaction anaphylactique n'a été rapporté [2].

La tolérance a également été évaluée selon un schéma 3, 5, 11-12 mois (étude A3L38) comparant le vaccin HEXYON® avec le vaccin INFANRIXHEXA® en co-administration avec le vaccin PREVENAR 13®. Le profil de tolérance des deux vaccins est jugé similaire bien qu'un taux plus élevé de douleurs au point d'injection et de fièvre ait été rapporté avec le vaccin HEXYON® (respectivement, 80,1 % *versus* 69,3 %, pour la douleur au point d'injection et 82,3 % *versus* 69,0 % pour la fièvre >38°).

Compte tenu des données de tolérance disponibles à ce jour, le profil de sécurité d'emploi du vaccin HEXYON® apparaît satisfaisant et proche de celui du vaccin INFANRIX HEXA®.

² Effet indésirable grave : effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité, ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

5 – Conclusions

Les conclusions du CHMP sont que le schéma vaccinal d'AMM du vaccin HEXYON® comporte deux doses espacées d'au moins huit semaines ou trois doses espacées d'au moins quatre semaines administrées selon un schéma conforme aux recommandations officielles. Une dose de rappel (comportant la valence *Haemophilus*) doit être administrée au moins six mois après la dernière dose de primo-vaccination.

Il n'y a pas de données disponibles sur l'interchangeabilité des deux vaccins HEXYON® et INFANRIX HEXA® en primo-vaccination et au rappel. Toutefois, le libellé d'AMM indique que le vaccin « HEXYON® peut être utilisé comme rappel chez les personnes qui ont été précédemment vaccinées à l'aide d'un autre vaccin hexavalent ou d'un vaccin pentavalent DTPCa/Hib associé à un vaccin monovalent de l'hépatite B. » (extrait RCP) [1].

Compte tenu de ces éléments, le Haut Conseil de la santé publique considère que le vaccin HEXYON® peut être utilisé pour la primo-vaccination et la vaccination de rappel du nourrisson selon les schémas actuels figurant au calendrier vaccinal français en vigueur.

Références

- [1] HEXYON®. Résumé des caractéristiques du produit. Community register of medicinal products for human use. Decision (2013)2303 of 17/04/2013
Disponible sur http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130417125771/anx_125771_fr.pdf (consulté le 10/02/2015).
- [2] EPAR. Assessment report Hexyon®. European Medicine Agency. Mars 2013, 124 pages
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002796/WC500145760.pdf (consulté le 10/02/2015).
- [3] Becerra Aquino AG, *et al.* A fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican children. *Vaccine* 2012; 30: 6492-500.
- [4] Kosalaraksa P, *et al.* Immunogenicity and safety study of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTaP-IPV-Hep B//PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 6 months of age in Thai infants. *International Journal of Infectious Diseases* 2011; 15: e249-6.

GLOSSAIRE

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CTV	Comité technique des vaccinations
CSMT	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
GMT	<i>Geometric Mean Titre</i>
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
Hib	<i>Haemophilus influenza</i> de type b
MGT	Moyenne géométrique des titres
PMI	Protection maternelle et infantile
SG-HCSP	Secrétariat général du Haut Conseil de la santé publique

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	3
COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	4
1 - Introduction	5
2 - Composition du vaccin	6
3 - Données disponibles concernant l'immunogénicité	7
3.1 - Corrélats de protection utilisés dans les études d'immunogénicité	7
3.2 - Etudes versées au dossier d'AMM	7
3.2.1 - Immunogénicité comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA®	9
3.2.2 - Immunogénicité comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin PENTAVAC® (identique au PENTAXIM®) en administration simultanée avec le vaccin ENGERIX B10®	14
3.2.3 - Immunogénicité du vaccin HEXYON® en co-administration avec les autres vaccins du calendrier vaccinal du nourrisson et dans les populations particulières	15
3.3 - Immunogénicité comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA®	15
3.3.1 Schéma de primo-vaccination à deux doses 3, 5, mois	15
3.3.2 - Schéma de primo-vaccination à deux doses 2 et 4 mois	19
4 - Données disponibles concernant la tolérance	20
5 - Conclusions	24
RÉFÉRENCES	25
GLOSSAIRE	26
TABLE DES MATIÈRES	27
TABLEAUX	
Tableau 1 - Vaccin HEXYON® -Contenu d'une dose ¹ (0,5 ml)	6
Tableau 2 - Corrélats de protection utilisés dans les études d'immunogénicité	7
Tableau 3 - Pourcentage de personnes présentant des titres en anticorps ≥ taux de séroprotection/séroconversion* un mois après primo-vaccination selon différents schémas de primo-vaccination avec trois doses de vaccin HEXYON® (6, 10, 14 semaines ; 2, 3, 4 mois ; 2, 4, 6 mois)	8
Tableau 4 - Pourcentage de personnes présentant des titres en anticorps ≥ taux de séroprotection/séroconversion un mois après le rappel suivant différents schémas de primo-vaccination avec trois doses de vaccin HEXYON® (6, 10, 14 semaines ; 2, 3, 4 mois ; 2, 4, 6 mois)	9

Tableau 5 - Immunogénicité (% de séroprotection) comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® un mois après primo-vaccination selon un schéma de primo-vaccination 2, 4, 6 mois (étude A3L11)	10
Tableau 6 - Immunogénicité (MGT) comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® un mois après primo-vaccination selon un schéma de primo-vaccination 2, 4, 6 mois (étude A3L11)	11
Tableau 7 - Immunogénicité (% de séroprotection) comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® un mois après le rappel (étude A3L11) selon un schéma de vaccination 2, 4, 6, 16-18 mois (étude A3L21)	12
Tableau 8 - Immunogénicité (MGT) comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® un mois après le rappel (étude A3L11) selon un schéma de vaccination 2, 4, 6, 16-18 mois (étude A3L21)	13
Tableau 9 - Immunogénicité (% de séroprotection ou réponse vaccinale) comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® un mois après le rappel selon un schéma complet de vaccination en trois doses 3, 5, 11-12 mois (étude A3L38)	16
Tableau 10 - Immunogénicité (MGT) comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® un mois après le rappel selon un schéma complet de vaccination en trois doses 3, 5, 11-12 mois (étude A3L38)	17
Tableau 11 - Immunogénicité (% de séroprotection ou réponse vaccinale) comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® un mois après la seconde dose selon un schéma de vaccination 3, 5, 11-12 mois (étude A3L38)	18
Tableau 12 - Immunogénicité (MGT) comparée du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® un mois après la seconde dose selon un schéma de vaccination 3, 5, 11-12 mois (étude A3L38)	19
Tableau 13 - Immunogénicité pour la valence PRP (Hib) des vaccins HEXYON® et INFANRIX HEXA® après deux doses (2 et 4 mois) : analyse <i>post-hoc</i> effectuée sur 201 sujets au cours de l'étude A3L24 en co-administration avec le vaccin Rotarix®	20
Tableau 14 - Tolérance comparée, toutes doses confondues, du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® selon un schéma de primo-vaccination 2, 4, 6 mois (étude A3L11)	21
Tableau 15 - Tolérance comparée, toutes doses confondues, du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® au rappel de 16-18 mois après un schéma de primo-vaccination 2, 4, 6 mois (étude A3L11)	22
Tableau 16 - Tolérance comparée, toutes doses confondues, du vaccin HEXYON® et du vaccin INFANRIX HEXA® au cours d'un schéma de primo-vaccination 2, 4, 6 mois en co-administration avec le vaccin PREVENAR® (étude A3L12)	23