

VAXELIS®,
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr),
poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'Haemophilus de type b (adsorbé),
nouveau vaccin hexavalent du nourrisson,
désormais disponible en France

MSD poursuit son engagement dans la prévention des maladies infectieuses et accompagne les professionnels de santé en mettant à disposition un nouveau vaccin hexavalent

11 avril 2018 à Paris – MSD a le plaisir d'annoncer, suite à la publication du Journal Officiel en date du 30 mars 2018, la mise à disposition en France de VAXELIS®, nouveau vaccin hexavalent indiqué chez le nourrisson à partir de l'âge de 6 semaines pour la primo-vaccination et la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les maladies invasives à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib). Ce nouveau vaccin hexavalent se présente en seringue pré-remplie et est muni d'un système *luer-lock*¹. VAXELIS® est un vaccin co-développé par les sociétés MSD (connue sous le nom de Merck & Co. Inc aux Etats-Unis et au Canada) et Sanofi Pasteur, dans le cadre du partenariat connu en Europe sous le nom de MCM Vaccine B.V.

Les spécificités de VAXELIS®

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en procédure centralisée européenne date du 15 février 2016. Le schéma d'administration préconisé par le calendrier vaccinal français avec deux doses de primo-vaccination à 2 et 4 mois suivies d'une dose de rappel à 11 mois, a été évalué dans le cadre du plan de développement, de même que la co-administration avec Prevenar 13® (vaccin pneumococcique conjugué 13-valent).

La Haute Autorité de Santé a pris en considération les données d'immunogénicité et de tolérance disponibles pour ce vaccin. Elle considère que VAXELIS® peut être utilisé pour la primo-vaccination et la vaccination de rappel du nourrisson selon les schémas actuels figurant au calendrier vaccinal français en vigueur².

VAXELIS® combine des antigènes contenus dans des vaccins déjà commercialisés dans le monde et en particulier en Europe et aux Etats-Unis. Il est déjà commercialisé en Allemagne, en Italie et en Espagne. Dans la composition des antigènes¹, les spécificités de VAXELIS® sont :

¹ Résumé des Caractéristiques du Produit

² Avis de la Haute Autorité de Santé octobre 2017 : Recommandation vaccinale : Utilisation du vaccin hexavalent VAXELIS® pour la vaccination des nourrissons

- Il contient 5 composants coquelucheux acellulaires : Anatoxine pertussique (PT), Hémagglutinine filamenteuse (FHA), Pertactine (PRN) et Fimbriae type 2 et 3 (FIM 2 et FIM 3).
- Le polyoside d'*Haemophilus influenzae* de type b (PRP) est conjugué à une protéine fortement immunogène³ (OMPc). PRP-OMPc est commercialisé depuis 1990 dans un vaccin monovalent, en particulier aux Etats-Unis.

Les études cliniques ont démontré l'immunogénicité de ce vaccin, ainsi que sa non-infériorité par rapport à son comparateur hexavalent, pour l'ensemble des valences vaccinales. Par ailleurs, les effets indésirables de ce vaccin sont ceux attendus avec les vaccins contenant la valence coquelucheuse et notamment les autres vaccins hexa- et pentavalents².

La formulation intégralement liquide de VAXELIS[®] se présente dans une seringue pré-remplie, sans nécessité de reconstitution. Cette formulation prête à l'emploi permet de faciliter et de sécuriser le geste vaccinal en limitant les risques liés à la reconstitution, notamment le risque potentiel de contamination ou celui d'omission d'une valence. En outre, le système *luer-lock* permet de verrouiller l'embase de l'aiguille pour sécuriser davantage l'administration du vaccin.

L'arrivée de VAXELIS[®] va permettre aux professionnels de santé de renforcer l'offre vaccinale dans la prévention des maladies infectieuses pouvant affecter les nourrissons. « *La mise à disposition d'un nouveau vaccin hexavalent va permettre de sécuriser l'approvisionnement et donc la vaccination des nourrissons, dans le contexte de l'extension de l'obligation vaccinale* », a expliqué le Dr Marie-Aliette Dommergues, praticien hospitalier en pédiatrie à Versailles.

MSD : des vaccins pour 9 des 11 maladies à prévention obligatoire

L'extension de l'obligation vaccinale contre 11 maladies est en vigueur depuis le 1^{er} janvier 2018. Elle rend désormais obligatoire 8 vaccinations supplémentaires pour la petite enfance – *Haemophilus influenzae* de type b, Coqueluche, Hépatite B, Rougeole, Oreillons, Rubéole, Méningocoque C, Pneumocoque – en complément des 3 vaccinations antérieurement obligatoires – Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite. Cette décision des autorités de santé répond à un impératif de santé publique : éliminer certaines maladies infectieuses pouvant conduire à des hospitalisations, voire des décès. Une couverture vaccinale insuffisante a malheureusement pour conséquence la réémergence de certaines maladies particulièrement dangereuses pour les enfants et les personnes les plus fragiles.

« *MSD propose désormais des solutions préventives pour 9 des 11 maladies concernées par l'obligation vaccinale pour lesquelles, rappelons-le, la vaccination a eu un effet remarquable, avec des milliers de vies sauvées depuis son introduction* », a souligné le Dr Evelyne Caulin, Directeur Médical Délégué MSD pour les vaccins de la pédiatrie.

³ VAXELIS[®] Assessment report - Committee for Medicinal Products for Human Use. - 17 december 2015 - EMA/CHMP/72003/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003982/WC500202437.pdf consulté le 03 04 2018.

« Les vaccins sont un axe prioritaire pour MSD. Notre objectif est d'innover sans cesse afin de mettre à disposition des individus et des professionnels de santé des solutions préventives pour tous les âges de la vie. Poursuivre cet objectif constitue pour nous une magnifique mission ! », a poursuivi le Dr Evelyne Caulin.

Depuis l'introduction de la vaccination, baisse drastique en France du taux de mortalité pour 10 maladies infectieuses, dont 8 sont à prévention obligatoires⁴

Maladie	Cas (décès) annuels avant l'introduction de la vaccination	Cas (décès) annuels après l'introduction de la vaccination Années 2000	Pourcentage de diminution
Rougeole	~ 600 000 (~ 100)	~ 3 000	> 99 %
Diphtérie	~ 45 000 (~ 4 500)	0	100 %
Oreillons	~ 600 000	~ 8 000	~ 99 %
Coqueluche	~ 600 000 (~ 500)	~ 300 (< 10)	> 99 %
Variole	~ 20 000 (~ 2 000)	0	100 %
Rubéole congénitale	~ 200	< 10	> 99 %
Méningite à <i>Haemophilus influenzae</i> type b	~ 500	~ 50	~ 90 %
Polio paralytique	~ 4 000 (~ 250)	0	100 %
Tétanos	(~ 1 000)	~ 30 (~ 10)	> 99 %
Tuberculose	~ 400 000 (~ 80 000)	~ 6 400 (~ 650)	> 99 %

⁴ D'après Gaillat J, et al. Rev Prat (Revue) 2010,60(8) :1144-1148

Bon usage de VAXELIS®

- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 du RCP pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

Mode d'administration

- Uniquement par voie intramusculaire (IM). Ne pas administrer par voie intravasculaire, intradermique ou sous-cutanée.
- Sites d'injection recommandés : partie antérolatérale du haut de la cuisse (site de préférence chez les enfants âgés de moins de un an) et le muscle deltoïde du haut du bras.

Contre-indications

- Antécédent de réaction anaphylactique après une précédente administration de VAXELIS® ou d'un vaccin contenant les mêmes composants ou constituants.
- Hypersensibilité aux substances actives, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à des résidus à l'état de traces (glutaraldéhyde, formaldéhyde, néomycine, streptomycine et polymyxine B).
- Encéphalopathie d'étiologie inconnue, survenue dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin contenant la valence coqueluche. Dans ce cas, la vaccination coqueluche doit être interrompue et le schéma de vaccination doit être poursuivi avec des vaccins diphtérique, tétanique, de l'hépatite B, poliomyélitique et Hib.
- Troubles neurologiques non contrôlés ou épilepsie non contrôlée : la vaccination coqueluche ne doit pas être administrée avant qu'un traitement n'ait été mis en place, que la pathologie n'ait été stabilisée et que le bénéfice soit clairement supérieur au risque.

Principales mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- VAXELIS® ne protège pas contre les maladies causées par des agents pathogènes autres que *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, le virus de l'hépatite B, le virus de la poliomyélite ou *Haemophilus influenzae* de type b.
La vaccination pourrait cependant protéger contre l'hépatite D (causée par l'agent delta), qui ne survient pas en l'absence d'une infection par l'hépatite B.
- VAXELIS® ne protège pas contre les infections hépatiques causées par d'autres agents pathogènes, telles que l'hépatite A, l'hépatite C et l'hépatite E, ou par d'autres agents pathogènes du foie.
- Du fait de la longue période d'incubation de l'hépatite B, il est possible qu'une infection par l'hépatite B non diagnostiquée soit présente au moment de la vaccination. Dans ce cas, il se peut que le vaccin ne protège pas contre l'hépatite B.
- VAXELIS® ne protège pas contre les maladies dues à d'autres types d'*Haemophilus influenzae* que le type b ou à d'autres microorganismes qui sont responsables de maladies invasives comme la méningite ou la septicémie, incluant *N. meningitidis*.
- Comme pour tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice pourrait ne pas être obtenue chez tous les vaccinés.

Avant vaccination

- La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (en particulier les vaccinations précédentes et les réactions indésirables éventuelles).
- Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée pour les cas rares où surviendrait une réaction anaphylactique après l'administration du vaccin.
- Comme avec les autres vaccins, l'administration de VAXELIS® doit être différée chez les enfants souffrant d'une maladie aiguë modérée à sévère, avec ou sans fièvre. La présence d'une maladie mineure et/ou d'une fièvre de faible intensité ne constitue pas une contre-indication.
- Si l'un des événements suivants est survenu après l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse, la décision d'administrer d'autres doses d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée :
 - Fièvre $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ dans les 48 heures, non attribuable à une autre cause identifiable
 - Collapsus ou état évoquant un état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité), dans les 48 heures suivant la vaccination
 - Pleurs persistants pendant une durée ≥ 3 heures, survenant dans les 48 heures suivant la vaccination
 - Convulsions avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours suivant la vaccination

Dans certaines circonstances, telles qu'une incidence élevée de coqueluche, les bénéfices potentiels l'emportent sur de possibles risques.

- Si un syndrome de Guillain-Barré est apparu dans les 6 semaines suivant l'administration antérieure d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, la décision de vacciner avec un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, dont VAXELIS®, doit être basée sur l'évaluation soignée des bénéfices et risques potentiels.
- Des antécédents de convulsions fébriles, des antécédents familiaux de convulsion ou de syndrome de mort subite du nourrisson (MSN) ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation de VAXELIS®. Les personnes ayant des antécédents de convulsions fébriles doivent être surveillées avec attention, des convulsions fébriles pouvant survenir dans les 2 à 3 jours suivant la vaccination.
- Des données issues d'une étude clinique montrent que, lorsque VAXELIS® est co-administré avec un vaccin pneumococcique conjugué (PCV 13), le taux de réactions fébriles après la dose de rappel, dans la seconde année, de vie est supérieur à celui observé lors de la primo-vaccination. Presque toutes les fièvres étaient légères à modérées ($< 39,5^{\circ}\text{C}$) et transitoires (durée < 2 jours).

Populations particulières

Prématurés :

- Des données limitées chez 111 prématurés inclus dans les essais cliniques indiquent que VAXELIS® peut être administré chez les prématurés. La réponse immunitaire de VAXELIS® chez ces enfants était généralement similaire à celle du reste de la population de l'étude. Une réponse immunitaire plus faible peut cependant être observée et le niveau de protection clinique n'est pas connu.
- Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primo-vaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant

des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

Polymorphisme génétique : les réponses immunitaires au vaccin n'ont pas été étudiées dans un contexte de polymorphisme génétique.

Enfants immunodéficients :

- L'immunogénicité du vaccin peut être diminuée par un traitement immunosuppresseur ou une immunodéficiences.
- Il est recommandé de reporter la vaccination à la fin du traitement ou de la maladie. Cependant, la vaccination des personnes ayant une immunodéficiences chronique comme une infection au VIH est recommandée même si la réponse en anticorps peut être limitée.

Troubles sanguins

- Comme avec tout vaccin injectable, le vaccin doit être administré avec précaution chez les personnes présentant une thrombocytopénie ou des troubles de la coagulation, en raison du risque de saignement pouvant survenir lors de l'administration intramusculaire.

Interférence avec les tests de laboratoire

- Du fait de l'élimination urinaire de l'antigène polysidique capsulaire Hib, un résultat positif peut être observé lors d'un test urinaire pendant au moins 30 jours suivant la vaccination. D'autres tests doivent être effectués pour confirmer une infection Hib pendant cette période.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

- VAXELIS® peut être administré concomitamment avec des vaccins pneumococciques polysidiques conjugués, des vaccins rotavirus, des vaccins rougeole-oreillons-rubéole, des vaccins contenant la varicelle et des vaccins méningococciques C conjugués.
- Des données issues d'une étude clinique montrent que, lorsque VAXELIS® est co-administré avec un vaccin pneumococcique conjugué (PCV 13), le taux de réactions fébriles après la dose de rappel, dans la seconde année de vie, est supérieur à celui observé lors de la primo-vaccination. Presque toutes les fièvres étaient légères à modérées (< 39,5°C) et transitoires (durée < 2 jours).
- La co-administration de VAXELIS® avec d'autres vaccins injectables devra être réalisée en des sites d'injection séparés et, de préférence, des membres différents.
- VAXELIS® ne doit pas être mélangé à aucun autre vaccin ou autre médicament administré par voie parentérale.
- Les traitements immunosuppresseurs peuvent interférer avec la réponse immunitaire attendue.

Grossesse et allaitement

Le vaccin n'est pas destiné aux femmes en âge de procréer.

Principaux effets indésirables

Effets indésirables les plus fréquents

Très fréquent ($\geq 1/10$)

- Diminution de l'appétit
- Somnolence
- Vomissements
- Cris, irritabilité
- Erythème au site d'injection, douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection
- Fièvre

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

- Diarrhée
- Echymose au site d'injection, induration au site d'injection, nodule au site d'injection

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP.

Dans une étude clinique au cours de laquelle VAXELIS® a été administré de façon concomitante avec Prevenar 13 (PCV 13) comme doses de rappel pour les 2 vaccins, une fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a été rapportée chez 54,3 % des enfants, comparée à 33,1 % à 40,7 % des enfants lors de la primo-vaccination. Une fièvre $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ a été observée chez 3,7 % des enfants (après la dose de rappel) et chez 0,2 à 0,8 % des enfants (après la primo-vaccination) recevant VAXELIS® avec PCV13 (voir rubriques 4.4 et 4.5). Presque toutes les fièvres après les doses de primo-vaccination et de rappel étaient légères à modérées ($< 39,5^{\circ}\text{C}$) et transitoires (durée ≤ 2 jours).

La tolérance de VAXELIS® chez les enfants âgés de plus de 15 mois n'a pas été étudiée dans les essais cliniques.

Description des effets indésirables sélectionnés

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec d'autres vaccins contenant les composants ou les constituants de VAXELIS® sans tenir compte de la causalité ou de la fréquence.

- *Affections du système immunitaire* : hypersensibilité (telle que éruption, urticaire, dyspnée, érythème polymorphe), réaction anaphylactique (telle que urticaire, angioedème, oedème, oedème de la face, choc).
- *Affections du système nerveux* : convulsion, convulsion fébrile.
- *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : oedème étendu du membre vacciné, à partir du site d'injection et pouvant s'étendre au-delà de l'une ou des deux articulations adjacentes, rapporté chez l'enfant. Ces réactions débutent dans les 24 à 72 heures après la vaccination, peuvent être associées à un érythème, une chaleur, une sensibilité ou une douleur au site d'injection et se résolvent spontanément dans les 3 à 5 jours. Le risque semble être dépendant du nombre de doses de vaccin contenant la valence coquelucheuse acellulaire administrées auparavant, avec un risque accru après la 4^{ème} et 5^{ème} dose.

Données de conservation

- Durée de conservation : 4 ans.
- **A conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C).**
- **Ne pas congeler.**
- **Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.**



- Les données de stabilité montrent que le vaccin est stable jusqu'à 25°C pendant 72 heures. A la fin de cette période, VAXELIS® doit être utilisé ou éliminé. Ces données sont destinées uniquement à orienter les professionnels de santé dans le cas d'une excursion temporaire de température.

Interchangeabilité :

En l'absence de données d'interchangeabilité pour l'ensemble des vaccins hexavalents, tout schéma vaccinal débuté avec un hexavalent doit être poursuivi avec le même hexavalent.

Avant de prescrire, pour des informations complètes, en particulier pour toutes les mises en garde, précautions d'emploi, interactions et l'ensemble des effets indésirables rapportés, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

###

Contact presse

Virginie de GUILLEBON

+33 (0)4 37 28 42 93

+33 (0)6 71 34 45 33

virginie.de.guillebon@msd.com

À propos de MSD

Depuis plus de 120 ans, MSD est un leader mondial de la santé qui contribue à l'amélioration de la santé dans le monde. MSD est connu sous le nom de Merck & Co, Inc., Kenilworth, NJ, USA en dehors des États-Unis et du Canada. Avec nos médicaments de prescription, nos vaccins, nos thérapies biologiques et nos produits de santé animale, nous travaillons avec nos clients et proposons des solutions de santé innovantes dans plus de 140 pays à travers le monde. Nous sommes également engagés dans des politiques, programmes et partenariats d'envergure en faveur de l'accès aux soins. Pour plus d'informations, visitez www.msd.com et restez connectés avec nous sur [Twitter](#), [Facebook](#), [YouTube](#) et [LinkedIn](#).

Prévisions de Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., USA.

Ce communiqué de presse de Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., USA (« l'entreprise ») contient des prévisions relevant des dispositions dites de « safe harbor » au sens du Private Securities Litigation Reform Act de 1995. Ces prévisions sont fondées sur les attentes et estimations actuelles de la direction de l'entreprise et sont soumises à des risques et des incertitudes importants. Il n'existe aucune garantie que les produits du pipeline recevront les autorisations réglementaires nécessaires ou qu'ils se révéleront être des succès commerciaux. Si l'une des hypothèses fondamentales devient inexacte ou si des risques ou des incertitudes se matérialisent, les résultats réels effectifs pourront être substantiellement différents de ceux projetés dans les prévisions.



Les risques et les incertitudes comprennent notamment : l'état général et la concurrence du secteur ; des facteurs économiques généraux, y compris des fluctuations des taux de change ; l'impact de la réglementation de l'industrie pharmaceutique et de la législation en matière de santé aux États-Unis et dans le monde, les tendances internationales à la maîtrise des coûts de soins ; les progrès technologiques ; les nouveaux produits et brevets obtenus par des concurrents ; les défis inhérents au développement de nouveaux produits, y compris l'obtention d'approbation réglementaire ; la capacité de l'entreprise à prévoir avec exactitude les conditions futures du marché ; les difficultés ou les retards de fabrication ; l'instabilité financière des économies internationales et le risque souverain ; la dépendance vis-à-vis de l'efficacité des brevets et des autres protections de l'entreprise concernant des produits innovants ; et l'exposition aux litiges, notamment les litiges concernant les brevets et/ou les procédures réglementaires.

L'entreprise n'est pas tenue de publier des mises à jour des prévisions, que ce soit suite à de nouvelles informations, à des événements futurs ou à tout autre élément. Les autres facteurs susceptibles d'entraîner des résultats substantiellement différents de ceux décrits dans ces prévisions sont exposés dans le Rapport Annuel 2014 de l'entreprise sur le Formulaire 10-K et sur les autres documents déposés par l'entreprise auprès de la Securities and Exchange Commission (SEC), disponibles sur le site Internet de la SEC (www.sec.gov).

A propos de Sanofi

La vocation de Sanofi est d'accompagner celles et ceux confrontés à des difficultés de santé. Entreprise biopharmaceutique mondiale spécialisée dans la santé humaine, nous prévenons les maladies avec nos vaccins et proposons des traitements innovants. Nous accompagnons tant ceux qui sont atteints de maladies rares, que les millions de personnes souffrant d'une maladie chronique. Sanofi et ses plus de 100 000 collaborateurs dans 100 pays transforment l'innovation scientifique en solutions de santé partout dans le monde. Sanofi, Empowering Life, donner toute sa force à la vie.

A propos de MCM Vaccin

Les entreprises MCM Vaccine Company (basée aux États-Unis) et MCM Vaccin B.V. (en Europe) sont le fruit d'un partenariat entre Sanofi Pasteur et Merck & Co., Inc. (connu sous le nom de MSD en dehors des États-Unis et du Canada). MSD et Sanofi Pasteur sont deux des plus grandes entreprises spécialisées dans les vaccins, toutes deux ayant une longue expérience dans les vaccins et le développement d'antigènes. Elles ont collaboré pendant plus de 25 ans aux États-Unis et en Europe, ce qui leur a permis de mettre en commun leur expérience solide dans le développement, la fabrication et la mise sur le marché de vaccins combinés. MCM a été créé en 1991 pour permettre à MSD et Sanofi Pasteur de co-développer des vaccins pédiatriques et de déployer des antigènes reconnus et développés par chacune de ces entreprises.

VACC-1252015-0001 / Avril 2018. L'utilisation de VAXELIS® doit se faire conformément aux recommandations officielles. Document strictement destiné à l'information de la presse. MSD vous remercie de bien vouloir tenir compte, dans l'utilisation que vous pourriez faire des informations contenues dans ces fiches, tant des dispositions du code de la santé publique réglementant la publicité pour le médicament que de celles de la Charte SPEPS/UDA/LEEM.