

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Havrix et noms associés sont un vaccin entier contre le virus de l'hépatite A (souche HM175), inactivé au formaldéhyde et adsorbé sur aluminium. Havrix existe en deux dosages: Havrix Adultes 1 440 et Havrix Nourrissons et enfants 720.

Le dosage pour adultes contient 1 440 unités ELISA (U) d'antigène viral de l'hépatite A inactivé, adsorbé sur 0,5 mg d'aluminium sous forme d'hydroxyde d'aluminium, dans un volume de 1,0 ml.

Le dosage pédiatrique contient 720 unités ELISA (U) d'antigène viral de l'hépatite A inactivé, adsorbé sur 0,25 mg d'aluminium sous forme d'hydroxyde d'aluminium, dans un volume de 0,5 ml. Ceci correspond à la moitié du dosage pour adultes.

Havrix Adultes 1 440 et Havrix Nourrissons et enfants 720 ont été autorisés pour la première fois dans l'UE respectivement en 1993 et 1997. Ils sont actuellement autorisés pour l'immunisation active contre le virus de l'hépatite A chez les adultes et les enfants dans les 26 États membres (EM) de l'Union européenne (UE) suivants: Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie et Suède, ainsi qu'Islande et Norvège. Ils sont autorisés dans plus de 85 pays à travers le monde. GlaxoSmithKline Biologicals SA group of companies, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), a réalisé une analyse des divergences entre les traductions en anglais de l'ensemble des résumés des caractéristiques du produit (RCP) en vigueur au niveau national dans les 26 EM de l'UE pour Havrix Adultes 1 440 et Havrix Nourrissons et enfants 720. Selon la notification, les principales divergences ont été constatées dans les rubriques 4.1, 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP, mais certaines existent également dans les rubriques 4.3, 4.5, 4.6, 4.7, 5.1, 5.2 et 5.3.

Le 21 août 2023, compte tenu de ces divergences concernant l'autorisation du médicament susmentionné, le titulaire de l'AMM a notifié à l'Agence européenne des médicaments (EMA) une procédure de saisine au titre de l'article 30, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE afin d'harmoniser les informations sur le produit (IP) relatives à son vaccin contre l'hépatite A, Havrix et noms associés, dans l'ensemble des EM de l'UE.

À cet égard, le titulaire de l'AMM a fourni un aperçu des divergences identifiées, ainsi que les IP harmonisées proposées accompagnées de données justificatives.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Seuls les changements majeurs sont traités ci-après en détail. Cependant, les IP harmonisées sont présentées à l'annexe III.

Rubrique 4.1 - Indications thérapeutiques

Affection couverte par l'indication:

La première partie de la rubrique «Indications thérapeutiques», décrivant l'indication d'Havrix pour l'immunisation active contre l'infection par le virus de l'hépatite A (VHA), était presque identique dans tous les EM, avec de légères différences dues à des particularités linguistiques. Afin d'étayer les données relatives à l'immunogénicité et l'efficacité d'Havrix contre l'infection par le virus de l'hépatite A (VHA), le titulaire de l'AMM a présenté des études sur Havrix Adultes et Havrix Nourrissons et enfants ainsi que des études dans lesquelles le vaccin a été utilisé comme témoin actif, un programme de développement clinique avec Havrix comme témoin actif et des études publiées dans la littérature.

Le CHMP a estimé que les données soumises, issues des essais cliniques et de la littérature, confirment l'immunogénicité et l'efficacité de ce vaccin anti-VHA dans la prévention des infections par le VHA et a approuvé le texte harmonisé proposé.

Classes d'âge

Les informations sur les limites d'âge de la population cible pour les deux formulations d'Havrix (Adultes et Nourrissons et enfants) ne concordaient pas dans les RCP nationaux. Le CHMP a estimé, sur la base des résultats des études évaluant l'immunisation par Havrix Nourrissons et enfants 720 au cours de la deuxième année de vie, que le vaccin est adapté à l'immunisation des enfants âgés d'un an contre l'hépatite A.

L'utilisation privilégiée d'Havrix Adultes 1 440 chez les adolescents à partir de 16 ans est étayée par une analyse groupée intégrant les données d'immunogénicité d'Havrix Nourrissons et enfants 720 stratifiée par tranche d'âge (1-6 ans, 7-9 ans, 10-12 ans, 13-15 ans et 16-18 ans). Bien que la réponse immunitaire chez les 16-18 ans lors de l'administration de la dose pédiatrique soit toujours adéquate, ces données soutiennent l'indication générale d'utiliser de préférence Havrix Adultes 1 440 à partir de l'âge de 16 ans, tout en continuant de confirmer la possibilité d'administrer Havrix Nourrissons et enfants 720 chez les adolescents âgés de 16 à 18 ans inclus.

Le CHMP a considéré que l'indication proposée était acceptable et conforme aux documents «Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC)» (Lignes directrices relatives au résumé des caractéristiques du produit)¹ et «Wording of therapeutic indication» (Libellé de l'indication thérapeutique) (EMA/CHMP/483022/2019), avec l'ajout d'un texte séparé pour chaque dosage afin de clarifier les groupes d'âge dans lesquels il peut être utilisé, la suppression de la mention supplémentaire sur les patients présentant un risque d'exposition et l'ajout de la mention habituelle sur l'obligation d'une utilisation conforme aux recommandations officielles.

La mention: *«le vaccin ne protège pas contre l'infection provoquée par les virus de l'hépatite B, de l'hépatite C, de l'hépatite E ou par d'autres agents pathogènes connus du foie»*, visant à prévenir l'utilisation hors indication, a été approuvée dans tous les RCP, mais figure dans différentes rubriques. Le CHMP a conclu que la rubrique appropriée pour cette mention était la rubrique 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Posologie

Sur la base des données issues des études examinées dans la rubrique susmentionnée, il a été précisé que bien qu'Havrix Nourrissons et enfants 720 soit destiné à être administré chez les enfants et les adolescents âgés d'un à 15 ans inclus, il pourrait également être acceptable de l'utiliser chez les adolescents âgés de 16 à 18 ans inclus, si nécessaire. Havrix Adultes 1 440 est destiné à être utilisé chez les adultes et les adolescents à partir de 16 ans.

Sur la base des données issues des études décrites dans la rubrique susmentionnée et d'une étude comparative prospective menée chez des adultes pour lesquels la deuxième dose a été retardée d'une durée maximale de 5,5 ans, la mention relative à la fenêtre temporelle pour la primo-vaccination, le rappel et l'oubli du rappel, déjà incluse dans tous les EM à l'exception de trois, a été conservée.

L'interchangeabilité d'Havrix avec d'autres vaccins inactivés contre l'hépatite A fait partie de la position exprimée en 2022 par l'OMS (Organisation mondiale de la santé) sur les vaccins contre l'hépatite A². Une mention relative à l'interchangeabilité a été incluse dans le RCP harmonisé.

¹ [European Commission "Guideline on Summary of Product Characteristics \(SmPC\)", September 2009](#)

² [WHO position paper on hepatitis A vaccines, 2022](#)

L'acceptabilité de la posologie chez les personnes âgées est fondée sur les données disponibles à l'échelle mondiale pour les vaccins contre l'hépatite A (document établissant la position de l'OMS sur les vaccins contre l'hépatite A, 2022). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire; une mention sur les données limitées relatives à l'utilisation d'Havrix dans cette population a été incluse.

En ce qui concerne la population pédiatrique, le CHMP a approuvé la mention indiquant que la sécurité et l'efficacité d'Havrix Nourrissons et enfants 720 chez les enfants de moins d'un an n'ont pas été établies. Toutefois, conformément au modèle QRD et bien qu'aucune recommandation posologique ne puisse être formulée, il a été demandé d'inclure une référence croisée à la rubrique 5.1, dans laquelle les données actuellement disponibles sont décrites.

Modes d'administration

Dans tous les EM, les sites d'administration mentionnés pour Havrix étaient la partie antéro-latérale de la cuisse chez les jeunes enfants et la région deltoïde chez les adultes, les adolescents et les enfants. Toutefois, dans le RCP harmonisé, le CHMP a demandé un texte séparé pour chaque dose de vaccin. Chez les jeunes enfants, le site d'administration dépend du développement physique. En outre, la mention *«Pour tous les sites d'administration, il convient d'appliquer une pression ferme sur le site d'injection (sans frotter) pendant au moins deux minutes après l'injection»* a été incluse dans le RCP harmonisé. Les déclarations contre-indiquant les administrations intraveineuses ou dans le muscle fessier, déjà approuvées dans tous les RCP, ont été jugées appropriées et conservées. Étant donné que l'administration sous-cutanée ou intradermique peut donner lieu à des réponses anti-VHA moins optimales, la mention contre-indiquant une telle administration, déjà incluse pour la plupart des EM, a été conservée. Cependant, la bonne pratique médicale dicte d'envisager ce mode d'administration chez les personnes présentant une thrombocytopénie ou un trouble hémorragique. Le CHMP considère qu'une mention en ce sens doit être incluse dans la rubrique 4.4.

Rubrique 4.3 – Contre-indications

La contre-indication standard relative à l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, ou ici à la néomycine, était déjà incluse dans le RCP de tous les EM, avec quelques divergences mineures dans les formulations (par exemple, référence dans 10 EM à des «traces» ou à tout «composant» ou «ingrédient»). Cette mention a été conservée et alignée sur le modèle QRD et les lignes directrices de la CE relatives aux RCP. En outre, l'hypersensibilité au formaldéhyde a été mentionnée dans le RCP de 3 États membres. Le CHMP a reconnu que les lignes directrices de la CE relatives aux excipients dans l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain (2018)³ imposent l'énumération de cet excipient uniquement pour les formulations destinées à un usage topique et oral. Toutefois, il a également estimé qu'une réaction potentielle chez des sujets présentant une hypersensibilité antérieure au formaldéhyde après une administration parentérale ne peut être exclue et qu'une telle réaction pourrait être plus sévère. Par conséquent, le CHMP a estimé qu'Havrix doit également être contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au formaldéhyde.

Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Recommandations générales

Une mise en garde relative à la recommandation de retarder l'administration d'Havrix chez les personnes présentant une infection fébrile sévère, mais non une infection mineure, a été incluse. Le CHMP a estimé qu'elle informe les professionnels de santé qu'il convient d'évaluer, en fonction des symptômes du patient, si la vaccination doit être reportée ou non. Par conséquent, conformément aux lignes directrices de la CE relatives aux RCP, cette mention ne devrait pas être

³ [Guideline on Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use \(2018\)](#)

présentée comme une contre-indication, mais plutôt incluse dans les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi.

Havrix ne doit en aucun cas être administré par voie intraveineuse; la mention à cet égard à la rubrique 4.2 est considérée comme suffisante et n'a donc pas été conservée dans la rubrique 4.4 du RCP harmonisé.

Comme déjà indiqué dans les RCP de tous les EM, la mention liée à la nécessité de disposer d'une surveillance et d'un traitement médical approprié facilement accessible en cas de réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin a été maintenue, bien que ces réactions soient rares, avec l'ajout d'une période d'observation minimale d'au moins 15 minutes après la vaccination.

La mise en garde relative aux syncopes a été incluse dans tous les EM, avec quelques divergences mineures dans la formulation exacte. Cette formulation a été alignée sur la conclusion du CHMP du 26 octobre 2012 relative à la procédure de répartition du travail (EMEA/H/C/xxx/WS/0153) pour tous les vaccins injectables commercialisés par GSK.

Une mise en garde concernant les incertitudes relatives à l'efficacité du vaccin pendant la période d'incubation du virus de l'hépatite A a été incluse par tous les EM sauf un. Le titulaire de l'AMM n'a pas précisé la durée de la période d'incubation du virus de l'hépatite A, étant donné qu'elle n'est pas clairement définie. Le CHMP a estimé que les preuves cliniques à l'appui de l'utilisation d'Havrix pour une prophylaxie post-exposition efficace étaient insuffisantes et non concluantes, ce pour tous les groupes d'âge; comme les données cliniques n'ont pas montré de protection complète pendant la période d'incubation, la mise en garde a été jugée appropriée.

Une mise en garde relative à la possibilité de ne pas obtenir de réaction immunitaire protectrice chez tous les vaccinés, de même qu'avec tout autre vaccin, a été incluse dans deux EM et est généralement acceptée. Le CHMP a soutenu l'inclusion de cette mise en garde dans le RCP harmonisé.

Le CHMP a considéré que la bonne pratique médicale dicte d'envisager une administration sous-cutanée chez les personnes présentant une thrombocytopénie ou un trouble hémorragique. Une mention à cet effet a été incluse dans la majorité des RCP, avec des divergences mineures. D'après les publications soumises, chez plus de 95 % des patients ayant reçu le vaccin par voie sous-cutanée, des titres élevés d'anticorps anti-VHA ont été observés, bien qu'ils demeurent inférieurs aux titres observés en cas d'administration intramusculaire (IM). Le CHMP a estimé que ces informations, ainsi que le caractère exceptionnel d'une administration d'Havrix chez les personnes atteintes de thrombocytopénie ou de troubles hémorragiques, doivent être reflétées dans cette rubrique.

Une mention précisant qu'Havrix peut être administré aux personnes infectées par le VIH et que la séropositivité à l'hépatite A ne constitue pas une contre-indication a également été incluse dans certains EM. Conformément aux lignes directrices de la CE relatives aux RCP, lorsqu'une telle mention ne constitue pas une mise en garde ou une précaution spécifique d'utilisation, elle n'est habituellement pas incluse dans le RCP et n'a donc pas été reprise dans le texte harmonisé.

Excipients

Des mentions sur les quantités de phénylalanine par dose, le risque associé pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU) et les quantités de sodium et de potassium par dose (essentiellement «sans sodium» et «sans potassium») ont été incluses dans les RCP dans la plupart des EM, avec des variations mineures. Ces mentions sont conformes à l'annexe des lignes

directrices de la CE relatives aux excipients (2024)⁴, et précisent également les quantités de phénylalanine dans les formulations adulte et pédiatrique séparément, de sorte que cette information soit clairement visible pour les professionnels de la santé.

Rubrique 4.5 – Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interactions

Une mention concernant l’absence attendue d’interférence avec les réponses immunitaires en cas d’utilisation avec d’autres vaccins inactivés et la possibilité d’administration concomitante avec des vaccins spécifiques a été incluse dans les RCP de la plupart des EM. Sur la base des données disponibles, le CHMP a considéré cette mention comme justifiée et a soutenu son inclusion dans le RCP harmonisé.

Les mentions relatives à la possibilité d’une administration concomitante d’immunoglobulines tant que les taux de séroconversion restent inchangés, bien que les titres d’anticorps puissent être plus faibles, sont incluses dans les RCP de tous les EM sauf un; elles ont été considérées comme étayées et conservées dans le texte harmonisé. Dans un EM, cette mention est précédée du texte suivant: «Si une protection immédiate contre l’hépatite A est souhaitée, une administration concomitante de gammaglobuline peut être envisagée lors de la primovaccination». Les données ont été jugées comme insuffisantes pour étayer cette partie de la mention sur l’administration concomitante d’immunoglobuline; elles n’ont donc pas été conservées dans le texte harmonisé.

Une mention sur la nécessité d’utiliser différentes seringues et aiguilles en cas d’administration concomitante de vaccins injectables ou d’immunoglobulines, qui doit également être réalisée à différents sites d’injection, a été incluse dans la plupart des EM; ceci est considéré comme une pratique courante. Par conséquent, il a été jugé approprié de conserver cette mention dans le texte harmonisé.

Rubrique 4.6 – Fertilité, grossesse et allaitement

Les mentions relatives à la grossesse et à l’allaitement ont été incluses dans tous les EM, avec des divergences mineures. Toutefois, le CHMP a estimé que les informations sur la grossesse et l’allaitement doivent être davantage étayées afin de refléter les données cliniques et non cliniques disponibles. Par conséquent, il a été demandé au titulaire de l’AMM d’aligner le libellé sur les lignes directrices relatives à l’évaluation des risques des médicaments sur la reproduction humaine et l’allaitement: des données à l’étiquetage (EMA/CHMP/203927/2005)⁵ et d’inclure un renvoi à la rubrique 5.3.

Rubrique 4.7 – Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L’absence d’influence ou l’influence négligeable d’Havrix sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines a été mentionnée dans tous les EM, avec des variations mineures. Cette mention a été alignée sur le modèle QRD.

Rubrique 4.8 – Effets indésirables

La présentation du profil de sécurité n’a pas été harmonisée entre les RCP nationaux. Conformément aux lignes directrices relatives aux RCP, le CHMP a estimé que les effets indésirables (EI) dus au médicament, observés dans les études cliniques, doivent être présentés dans un tableau unique. Toutefois, l’utilisation de notes de bas de page pour identifier les EI rapportés avec une seule formulation ou avec une fréquence différente selon la formulation a été jugée acceptable. La classification par discipline médicale MedDRA a été utilisée et les fréquences ont été recalculées sur la base des données de 26 études portant sur Havrix 720 et Havrix 1 440.

⁴ Annex to the European Commission guideline on “Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use”, EMA/CHMP/302620/2017 Rev. 4, 17 April 2024

⁵ [Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: from Data to Labelling \(europa.eu\)](https://www.europa.eu)

La relation occasionnelle entre l'EI «névrite, y compris syndrome de Guillain-Barré et myélite transverse» et l'administration d'Havrix n'a pas été considérée comme prouvée, conformément au dernier PSUSA (PSUSA/00001596/201901). Par conséquent, cet EI n'a pas été inclus dans le tableau harmonisé.

Il n'a pas été nécessaire de mettre à jour les termes répertoriés dans la rubrique du RCP harmonisé relative aux données après mise sur le marché, mais les fréquences calculées ont été mentionnées.

Rubrique 4.9 – Surdosage

Aucune différence significative entre les RCP nationaux n'était présente dans cette rubrique. La mention établissant que des cas de surdosage ont été signalés au cours de la surveillance après la mise sur le marché et que les événements indésirables signalés à la suite d'un surdosage étaient similaires à ceux rapportés avec une administration normale du vaccin a été jugée acceptable.

Rubrique 5

Le libellé de la classification ATC et du mécanisme d'action proposé dans le RCP harmonisé était déjà inclus dans la plupart des RCP et a été accepté. La formulation relative à la réponse immunitaire proposée dans le RCP harmonisé a été incluse dans la plupart des EM. Le titulaire de l'AMM a inclus des mentions relatives à la réponse immunitaire issues d'études cliniques menées auprès d'adultes et d'enfants âgés de 1 à 18 ans. Le CHMP a considéré que la mention selon laquelle le délai de séroconversion serait plus court que la période d'incubation moyenne du virus de l'hépatite A était arbitraire et ne reposait pas sur des données probantes. Par conséquent, cette mention n'a pas été conservée dans le texte harmonisé. Bien que les données disponibles soient limitées, le CHMP a estimé que les informations pertinentes disponibles chez les enfants âgés de moins d'un an devraient être communiquées. Il est notoire que les patients atteints de maladies hépatiques chroniques (CLD) sont exposés au risque d'hépatite A. Par conséquent, le CHMP a demandé d'inclure les résultats d'essais cliniques et de publications scientifiques démontrant l'efficacité (immunogénicité) du vaccin dans ce groupe spécifique. Les mentions sur l'absence de nécessité de poursuivre la vaccination de rappel chez les sujets immunocompétents après un schéma de vaccination à 2 doses, déjà inclus dans tous les EM sauf un, ont été acceptées, car les données ont montré la capacité du vaccin à stimuler la production d'anticorps persistants et ont prouvé l'induction d'une mémoire immunitaire durable. Les résultats relatifs à la toxicité pour la reproduction obtenus avec le vaccin Twinrix (vaccin combiné VHA et VHB commercialisé par GSK) ont été introduits dans le RCP harmonisé.

Autres rubriques du RCP

Conformément au modèle QRD et aux lignes directrices relatives aux RCP, la mention «Ce vaccin ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins» proposée à la rubrique 4.5 du RCP harmonisé figurait à la rubrique 6.2. Les autres rubriques n'ont pas été harmonisées, car il est considéré qu'elles doivent être adaptées au niveau national.

Étiquetage

Les modifications apportées au RCP ont été systématiquement reportées sur l'étiquetage, mais la mise à jour de la plupart des rubriques a été laissée au soin de chaque État.

Notice

La notice a été modifiée conformément aux modifications apportées au RCP, en adaptant les libellés et en tenant compte de la pertinence des informations pour les patients.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE;
- le comité a examiné les divergences identifiées pour Havrix et noms associés concernant les indications, la posologie et le mode d'administration, les mises en garde spéciales et précautions d'emploi, les effets indésirables, ainsi que les autres rubriques des informations sur le produit;
- le comité a examiné l'ensemble des données soumises par le titulaire de l'AMM à l'appui de l'harmonisation proposée des informations sur le produit, notamment les essais cliniques financés par le titulaire, la littérature scientifique et les lignes directrices consensuelles;
- le comité a accepté les informations sur le produit harmonisées pour Havrix et noms associés.

Par conséquent, le CHMP a recommandé la modification des libellés des autorisations de mise sur le marché pour Havrix et noms associés (voir annexe I), pour lesquelles les informations sur le produit sont indiquées à l'annexe III.

En conséquence, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice-risque d'Havrix et noms associés reste favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.