

Interchangeabilité des vaccins



Isabelle HAU

François Vié Le Sage





- Des vaccins comparables sont produits et commercialisés par différents laboratoires



- Chaque fois que possible un schéma vaccinal commencé avec un type de vaccin doit être poursuivi avec le même
 - Nombreuses études démontrant l'efficacité, l'immunogénicité et la tolérance avec le même vaccin
 - Très peu de données sur l'interchangeabilité

Cependant, dans la vraie vie...



- Pénuries et indisponibilité, ruptures d'approvisionnement



- Arrêt de commercialisation, changement de produits lors d'appels d'offre



- Expatriation, immigration... Il n'existe pas vraiment d'uniformité des calendriers vaccinaux et des associations d'un pays à l'autre y compris au sein de l'UE.



- Erreur de dispensation, de prescription, perte du carnet...



- L'application du calendrier vaccinal ne doit pas être différée en raison de l'absence d'un produit spécifique



- En général tous les produits du même fabricant peuvent être utilisés



- Pour être considéré comme **interchangeables** les vaccins doivent
 - Etre autorisés avec la même indication et avec un calendrier similaire
 - Etre autorisés pour la même population
 - Contenir les même Ag en quantités comparables
 - Etre semblables en termes de sécurité, de tolérance, d'immunogénicité et d'efficacité clinique



Vaccins obligatoires et recommandés		Vaccins supplémentaires	
Hexavalent (3) (Pentavalent: disparu calendrier français)	Infanrix hexa® Hexyon® Vaxelis®	Rotavirus	Rotarix® Rotateq®
Pneumocoque conjugué (3)	Prevenar 13	Varicelle	Varilrix® Varivax®
Méningo C (2...3)	Neisvac® Menjugate®	Méningo ACYW	Menveo® NimenrixR
ROR	MMR vax pro® Priorix®	Méningo B	Bexsero® Trumemba®
Tétravalent enfant Tétravalent ado/adulte	Tetravac® / Infanrix Tetra Boostrix® / Repevax®	Hépatite B	EngerixB10 et B20 HBvax
HPV	Gardasil 4 Cervarix Gardasil 9	Hépatite A	Havrix 720® Vaqta Avaxim



- **Classiquement, sont considérés comme interchangeables, les vaccins contre**
 - Hépatite B (doses enfant vs adulte)
 - Hépatite A
 - ROR
 - Rage
 - Encéphalite à tique



Qu'en est-il pour ceux là ?

- Hexavalents
- Méningo C
- Rotavirus
- HPV



J'ai fait à **M2 un Hexyon[®]** à un enfant et par erreur à **M3** , ma remplaçante lui a prescrit un **Infanrix hexa[®]**.



Puis-je le faire tout de même ?

- 1 **Oui sans problème**
- 2 **Non je prescris un autre vaccin**

Hexavalent : quelles recommandations ?



● Le HCSP

- Ne pas changer pour les deux premières injections
- Pour la dose de rappel, l'interchangeabilité est admise



● ACIP

- Ne pas changer si possible
- Mais si impossible, on prend celui qui est disponible

MMWR / January 28, 2011 / Vol. 60 / No. 2



● Canada

- Idem France



Samedi 13 octobre 2018

Hexavalent: quelles données ?



- **Interchangeabilité attendue entre Infanrix hexa ® / Hexyon ® / Vaxelis ® car vaccins similaires dans leur conception (≠ 3Ag coquelucheux / 2 Ag coquelucheux / 4 Ag coquelucheux)**



- **Interchangeabilité ok**
 - Pour rappel Hexavalent (*López P. Pediatr Infect Dis J. 2017 Nov;36(11):e272-e282*)
 - Pour Infanrix tetra et Tetravac, y compris dans doses de première année (*Greenberg Pediatrics 2002;109:666 – 672; et Kwack vaccine. 2012 Jun 29;30(31):4644-7*)
 - Pour pentavalent pour rappel (*Halperin SA, Vaccine. 2006 May1;24(18):4017-23*)



- **Uniquement sur des bases d'immunogénicité...(mais il n'y a pas de corrélation entre les taux d'anticorps et la protection pour la coqueluche)**

Hexavalent: bref ...



- Si les deux produits sont disponibles, continuer avec le même++



- En cas d'indisponibilité, ne pas hésiter à utiliser l'autre hexavalent plutôt que de retarder la vaccination du nourrisson (même si plus à l'aise pour la troisième dose qu'avant...)



J'ai administré à 5 mois un **Neisvac**[®] à un nourrisson.

J'ai re-prescrit ce même vaccin à 12 mois, mais la pharmacie lui a donné un **Menjugate**[®].



Puis-je le faire tout de même ?

- 1 Oui sans problème
- 2 Non je ne peux injecter qu'un Neisvac[®]

Méningocoque C: 2 vaccins conjugués



- **Menjugate[®] :**

- conjugué à protéine CRM-197 *Corynebacterium diphtheriae*
- avant un an: AMM en 2 doses (dès 2 mois)



- **Neisvac[®] :**

- conjugué à l'anatoxine tétanique
- AMM: 1 dose unique après 4 mois (2 doses aussi de 2 - 4 mois)
- chez les Anglais fait à 3 mois avec une bonne efficacité en population (« effectiveness »)



Méningocoque: quelles données?



Parameter	All cases ^a	Meningococcal capsular group C conjugate vaccine combination				P-value ^b
		MCC-CRM/MCC-TT	MCC-CRM/MCC-CRM	MCC-TT/MCC-TT	MCC-TT/MCC-CRM	
Hib IgG GMC µg/mL (95% CI)	2.17 (1.71–2.77) [n = 205]	0.60 (0.27–1.34) [n = 15]	1.85 (1.23–2.78) [n = 83]	2.86 (2.02–4.05) [n = 83]	4.26 (1.94–9.36) [n = 18]	0.007
MenC SBA GMT (95% CI)	327 (278–384) [n = 199]	82 (39–173) [n = 14]	418 (325–537) [n = 82]	277 (223–344) [n = 79]	553 (322–949) [n = 18]	<0.001
MenC SBA titre ≥8	99% (96–100) [197/199]	100% (77–100) [14/14]	99% (93–100) [81/82]	99% (93–100) [78/79]	100% (81–100) [18/18]	1.00
MenC SBA titre ≥128	92% (87–95) [183/199]	50% (23–77) [7/14]	95% (88–99) [78/82]	95% (88–99) [75/79]	94% (73–100) [17/18]	<0.0001

MCC-CRM = Menjugate®

MCC-TT = Neisvac®



Méningocoque C: bref...

- Pas aussi interchangeable que ça ...même si protection obtenue dans tous les cas
- Répercussion clinique ? Attention efficacité dépendante du taux d'anticorps circulant
- Pas vraiment de problème car la deuxième dose à 12 mois AMM en dose unique, que ce soit Menjugate[®] et Neisvac[®]



Par erreur
j'ai vacciné contre le rotavirus avec deux **doses de Rotateq[®]**
puis **en 3^{ème} dose**, avec le **Rotarix[®]**.



Comment poursuivre ?

- 1 Je ne tiens pas compte de la dernière dose et je lui donne une dose supplémentaire de Rotateq®
- 2 De Rotarix®
- 3 Je le considère comme vacciné



Par erreur

j'ai vacciné contre le rotavirus avec 1 **dose de Rotarix[®]**

Puis en **2^{ème} dose** avec le **Rotateq[®]**



Comment poursuivre ?

- 1 Je ne tiens pas compte de la dernière dose et je lui donne une dose supplémentaire de Rotateq®
- 2 De Rotarix®
- 3 Je le considère comme vacciné



2 vaccins vivants atténués oraux mais très différents

Rotarix® RV1

- Monovalent G1P1A [P8]
- Dérivé d'une souche humaine 89-12
 - Partage des épitopes neutralisants avec des RV G1, G3, G4, et G9
- 2 doses

Rotateq® RV5

- Pentavalent
- Virus d'origine bovine «réassortis» avec des vaccins humains
- 3 doses



Rotavirus: quelles données ?

- Etude randomisée, multicentrique, prospective (n =1 393 enfants)
- Schéma testé
 - RV5 x3 / RV5 –RV1 –R1/ RV5 RV5 Rv1/RV1x2/ Rv1 RV5 Rv
- Alternance des deux vaccins
 - Réponse immunitaire non- inférieure à celle générée par un seul produit
 - Tolérance idem
- L'interchangeabilité est donc possible si 3 doses
- Attention pas d'étude du schéma RV5 –RV1



Rotavirus: quelles données pour une dose ?

- 
- Étude multicentrique randomisée contre placebo européenne (n=2 646)
 - Efficacité du Rotarix[®] après une dose
 - contre toutes gastroentérites à rotavirus 87.3% (95% CI 80.3–92 · 0) against any rotavirus gastroenteritis
 - contre GEA rota + sévères 96.0% (95% CI 90.2–98 · 8)
- 
- Post-hoc analyses of the Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST)
 - Efficacité du Rotateq[®] 14 j après 1 dose
 - réduction de 100 % des hospitalisations (IC 95%: 72-100%).
 - et des visites aux urgences 82% (IC 95%: 39-97%)

Vésikari et al Lancet 2007;370:1757

Dennehy PH Vesikari T Hum Vaccin 2011 May;7(5):563-8

Samedi 13 octobre 2018



Rotavirus: bref

- Il ne faut pas le faire exprès, mais si c'est fait, on laisse tomber



Une jeune fille de 13 ans a reçu un **Gardasil 4**, il y a 6 mois.
Que doit-on utiliser pour la 2^{ème} injection: Gardasil 9 ou 4 ?



Un Gardasil 4 ?

- 1 Oui sans problème
- 2 Non je peux utiliser un Gardasil 9



HPV

- **Cervarix® HPV2 : sérotypes 16 ,18**

- Protéine L1 sous forme de pseudoparticules virales non infectieuses produites sur des cellules d'insecte (Hi-5 Rix4446 dérivées de Trichoplusia ni)
- Avec adjuvant AS04 contenant du 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL)³ : 50 µg + 0,5 mg Al³⁺

- **Gardasil® HPV4 sérotypes 6,11, 16, 18**

- Protéine L1 sous la forme de pseudo-particules virales produites sur des cellules de levure (Saccharomyces cerevisiae)
- Avec sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (Al : 0,225 mg) comme adjuvant

- **Gardasil 9® HPV9 sérotypes 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58**



HPV : quelles recommandations ?

- **Le HCSP**

- Terminer schéma avec le même vaccin faute d'étude



- **ACIP**

- Ceux ayant initié avec CERVARIX® ou GARDASIL®, complète avec GARDASIL 9®



- **Canada**

- Idem France



- **Australie**

- Idem USA



Samedi 13 octobre 2018



Immune responses to 3 doses of 9vHPV vaccine in women 16 to 26 years of age remained comparable to 3 doses of 4vHPV vaccine for >24 months postvaccination for HPV Types 6, 11, 16, and 18.

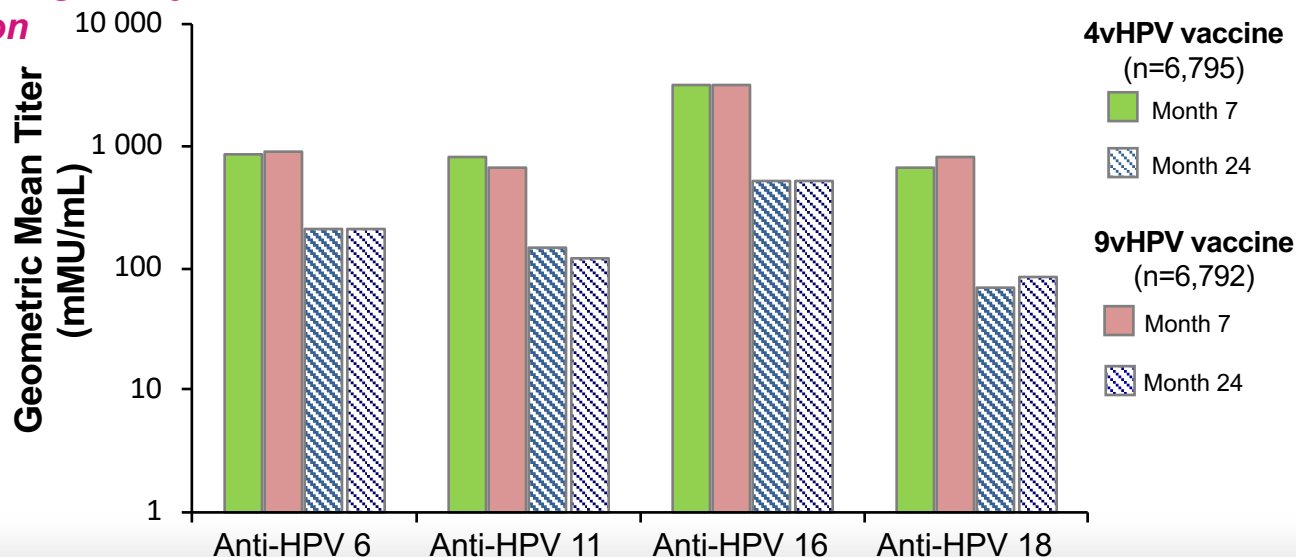
Pivotal Efficacy Study

(Protocol 001)

Antibody Persistence¹

Per-Protocol Immunogenicity

Population



Samedi 13 octobre 2018

GMT=geometric mean titer.

1. GARDASIL 9 [summary of product characteristics]. Lyon, France: Sanofi Pasteur MSD SNC; 2015. 2. Joura EA et al. *N Engl J Med*. 2015;372:711–723. Supplementary appendix.



HPV Gardasil 4 et Gardasil 9

- 3 doses de HPV 4 puis 3 doses de HPV 9 SOIT 6 doses
- Bonne tolérance (au moins 6 mois d'écart)
- GMT supérieure pour les 4 sérotypes communs au schéma 3 doses
- GMT bonne pour les sérotypes du 9 mais inférieure à celle qu'on obtient si 3 doses HPV 9 seulement



Une seule dose > zéro ...

Group	HPV16/18 incident infections		HPV31/33/45 incident infections		Non-vaccine HPV incident infections	
	N positive /Total	% (95%CI)	N positive	% (95%CI) /Total	N positive	% (95%CI) /Total
Three Doses (Days 1, 60, 180+)	9/1008	0.9% (0.4 to 1.7%)	52/1008	5.2% (3.9 to 6.7%)	142/1008	14.1% (12.0 to 16.4%)
Two Doses (Days 1, 180+)	8/1028	0.8% (0.3 to 1.5%)	48/1028	4.7% (3.5 to 6.1%)	127/1028	12.4% (10.4 to 14.5%)
Two Doses (Days 1, 60)	19/1256	1.5% (0.9 to 2.4%)	47/1256	3.7% (2.8 to 4.9%)	122/1256	9.7% (8.1 to 11.5%)
One Dose (Day 1)	22/1558	1.4% (0.9 to 2.1%)	93/1558	6.0% (4.8 to 7.3%)	198/1558	12.7% (11.1 to 14.5%)
Unvaccinated women	88/1481	5.9% (4.8 to 7.3%)	108/1481	7.3% (6.0 to 8.7%)	262/1481	17.7% (15.8 to 19.7%)

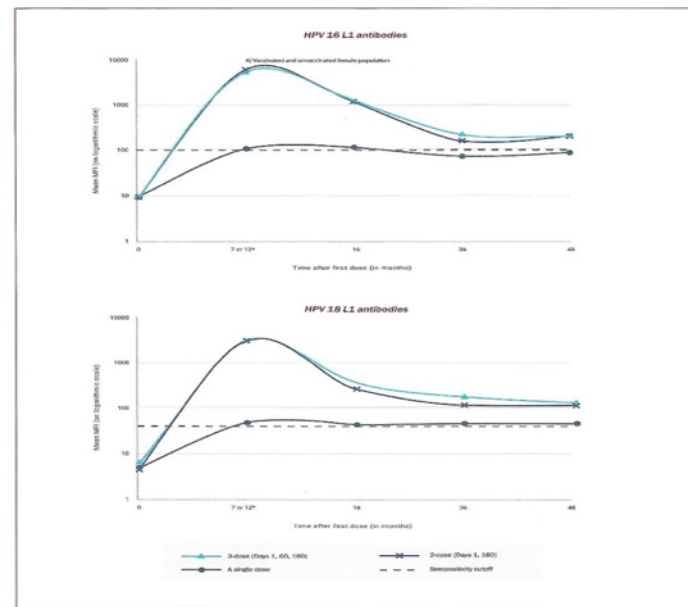
95%CI: confidence interval

20 000 filles « non mariées » 10-18 ans - Suivi 7 ans qHPV

Sankaranarayanan R 2016 lancet oncol

HPV WORLD / 22

Figure 1
Mean median fluorescent intensities (MFI) for HPV16 and 18 L1 antibodies at different time points among girls receiving different doses of the quadrivalent HPV vaccine.



Adapted from [3]. * For the three dose (Day 1, 60, 180 or later), and two dose (Day 1, 180 or later) groups, one month after last dose MFI values are used, while for single dose group, month 12 MFI values are used.

Diapo F. Vié le Sage JPIPA2017

Samedi 13 octobre 2018

HPV 4 schéma complet

Est-ce qu'on refait du 9?



- **D'un point de vue de santé publique**

- Pas rentable
- Bénéfice supplémentaire attendu trop faible

- **Aucun pays dans le monde ne l'a recommandé.**



- **A titre individuel, ceux qui le souhaitent pourraient le faire à leurs frais:**

- **Plus pour femmes que pour les hommes** (dont les cancers sont moins liés à ces sérotypes additionnels)
- Les études démontrent une **bonne tolérance**
- Et une **bonne immunogénicité** (même si les réponses sont un peu moins bonnes si on fait 3 HPV 4 +3 HPV 9 versus 3 HPV 9 pour les sérotypes additionnels)

Garland SM. Vaccine 2015;33:6855-64.

Samedi 13 octobre 2018



Je refais un Gardasil 4 ?

- **Recommandation française: oui ! on continue avec le même vaccin**



Je fais un Gardasil 9 ?

- **Données scientifiques: sur les sérotypes commun G4 / G9, pas d'infériorité du G9...**
- **Donc ne pas le faire = perte de chance ??**

Take home message



- Rotarix / Rotateq : oui si besoin



- Hexavalent : probable mais plus à l'aise si 3^{ème} dose



- Meningo C : pas si sûr



- Gardasil : qui peut le plus peut le moins

Merci d'avoir accepté notre interchangeabilité



Samedi 13 octobre 2018

Tetravac[®]DTPCa et Repevax[®]dtPCa

Comment on fait ?

- **Même fabricant (Sanofi[®])**
- **Mêmes valences**
- **Mais ni les même dosages, ni les mêmes indications, ni les mêmes populations cibles**
- **Tetravac[®] = primo-vaccination et rappels enfants**
- **Repevax[®] =**
 - **exceptionnelle primo-vaccination de l'adolescent et l'adulte**
 - **rappels après l'âge de 3 ans.**

**Tetravac[®] ou Infanrix tetra[®] DTPCa
et Repevax[®] ou Boostrix tetra[®] DTPCa
Vous faites comment ?**

- A 11 ans, ils peuvent être interchangeables pour un rappel
- A 6 ans, DTPCa est plutôt conseillé et dtPCa toléré seulement en cas de pénurie prolongée. Interchangeabilité à l'intérieur d'une marque ou pas
- En dessous de 3 ans dtPCa: ne doit jamais être utilisé

A 6 ans, vous faites quoi ?

- 1 Revaxis[®]
- 2 Repevax[®] ou Boostrix[®]
- 3 Tetravac[®] ou Infanrix Tetra[®]