



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 janvier 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 8 janvier 2007 (JO du 29 avril 2009)

PENTAVAC, poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie
B/1 flacon en verre – 1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml (CIP : 347 744-1)
B/1 flacon en verre – 1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml muni d'un tip-cap sans
aiguille (CIP : 360 641-8)
B/1 flacon en verre – 1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml muni d'un tip-cap avec 2
aiguilles séparées (CIP : 368 743-4)

Laboratoire SANOFI PASTEUR MSD

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'*Haemophilus type b*, adsorbé

Code ATC : J07CA06 (Vaccins bactériens et viraux, associés)

Date de l'AMM (procédure nationale) : 6 août 1998, Rectificatif : 17 mars 2011(cf. annexe)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indication thérapeutique :

«Ce vaccin est indiqué dans la prévention conjointe de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche, de la poliomyélite et des infections invasives à *Haemophilus influenzae* type b (méningites, septicémies, cellulites, arthrites, épiglottites,...) :

- en primovaccination chez les nourrissons à partir de l'âge de 2 mois.
- En rappel, un an après la primovaccination au cours de la deuxième année de vie.

Ce vaccin ne protège pas contre les infections dues aux autres types d'*Haemophilus influenzae*, ni contre les méningites dues à d'autres micro-organismes ».

Posologie : cf. RCP

Recommandations du Haut Conseil de la santé publique : cf. calendrier vaccinal 2011 (BEH du 22 mars 2011 – N°10/11 - http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf)

Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel août 2011), cette spécialité a fait l'objet de 361 775 prescriptions. PENTAVAC est prescrit majoritairement (325 713, soit 90%) chez les enfants âgés de moins de 24 mois.

Analyse des données cliniques :

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle étude clinique.

Les données de pharmacovigilance disponibles (PSUR du 14 mai 2010 au 13 mai 2011) ont été prises en compte et ne modifient pas le profil de tolérance du médicament.

Les données¹ acquises de la science sur les pathologies concernées et les recommandations en termes de prévention ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 21 juillet 2010.

Réévaluation du service médical rendu :

Ce vaccin prévient des infections graves.

La vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et l'*Haemophilus influenzae* type b répond à des objectifs de santé publique et est intégrée dans le calendrier vaccinal.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport immunogénicité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Il existe une alternative thérapeutique incluant 5 valences : INFANRIXQUINTA.

Le service médical rendu par cette spécialité **reste important** dans l'indication de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM et dans les populations recommandées dans le calendrier vaccinal en vigueur.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

¹ Recommandations du Haut Conseil de la santé publique : cf. calendrier vaccinal 2011 (BEH du 22 mars 2011 – N°10/11 - http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf)

Annexe : modifications apportées au RCP depuis le dernier avis de la CT du 21/07/2010 :

RCP du 15 avril 2009 disponible au moment de la dernière évaluation par la commission de transparence en date du 21 juillet 2010	RCP en vigueur - dernier rectificatif le 17 mars 2011
<p>4.3 Contre indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité connue à l'un des composants de PENTAVAC ou d'un vaccin coquelucheux (acellulaire ou germe entier) ou réaction sévère après une injection précédente du vaccin ou d'un vaccin contenant les mêmes substances. • La vaccination doit être différée en cas de fièvre ou de maladie aigüe. • Encéphalopathies évolutives. <p>Encéphalopathie dans les 7 jours suivant l'administration d'une dose précédente de tout vaccin contenant des antigènes coquelucheux (vaccin coquelucheux à germe entier ou acellulaire).</p>	<p>4.3 Contre indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité connue à l'un des composants de PENTAVAC, à l'un des résidus du procédé de fabrication qui peuvent être présents à l'état de trace et indétectable (glutaraldéhyde, néomycine, streptomycine et polymyxine B), ou d'un vaccin coquelucheux (acellulaire ou germe entier) ou réaction sévère après une injection précédente du vaccin ou d'un vaccin contenant les mêmes substances. • La vaccination doit être différée en cas de fièvre ou de maladie aigüe. • Encéphalopathies évolutives. • Encéphalopathie dans les 7 jours suivant l'administration d'une dose précédente de tout vaccin contenant des antigènes coquelucheux (vaccin coquelucheux à germe entier ou acellulaire).
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Chaque dose pouvant contenir des traces indétectables de glutaraldéhyde, néomycine, streptomycine et polymyxine B, il convient d'utiliser ce vaccin avec précaution chez les sujets présentant une hypersensibilité à ces substances.</p> <p>L'immunogénicité de PENTAVAC peut être réduite par un traitement immunosuppresseur ou un état d'immunodéficiences. Il est alors recommandé d'attendre la fin du traitement ou de la maladie pour vacciner. Néanmoins, la vaccination des sujets présentant une immunodépression chronique, telle qu'une infection par le VIH, est recommandée même si la réponse immunitaire risque d'être limitée.</p> <p>Chez les sujets ayant présenté un syndrome de Guillain Barré ou une neuropathie du plexus brachial lors de l'administration antérieure d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, la décision de vacciner avec un vaccin contenant l'anatoxine tétanique doit être basée sur l'évaluation soigneuse des bénéfices et risques potentiels d'une poursuite de cette vaccination. La vaccination est habituellement justifiée chez les jeunes enfants pour lesquels le schéma de primovaccination n'est pas complet (c'est à dire moins de trois doses administrées).</p> <p>Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Chaque dose pouvant contenir des traces indétectables de glutaraldéhyde, néomycine, streptomycine et polymyxine B, il convient d'utiliser ce vaccin avec précaution chez les sujets présentant une hypersensibilité à ces substances.</p> <p>L'immunogénicité de PENTAVAC peut être réduite par un traitement immunosuppresseur ou un état d'immunodéficiences. Il est alors recommandé d'attendre la fin du traitement ou de la maladie pour vacciner. Néanmoins, la vaccination des sujets présentant une immunodépression chronique, telle qu'une infection par le VIH, est recommandée même si la réponse immunitaire risque d'être limitée.</p> <p>Chez les sujets ayant présenté un syndrome de Guillain Barré ou une neuropathie du plexus brachial lors de l'administration antérieure d'un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, la décision de vacciner avec un vaccin contenant l'anatoxine tétanique doit être basée sur l'évaluation soigneuse des bénéfices et risques potentiels d'une poursuite de cette vaccination. La vaccination est habituellement justifiée chez les jeunes enfants pour lesquels le schéma de primovaccination n'est pas complet (c'est à dire moins de trois doses administrées).</p> <p>Ne pas injecter par voie intravasculaire : s'assurer que l'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau sanguin.</p>

<p>Ne pas injecter par voie intradermique.</p> <p>Comme tout vaccin injectable, PENTAVAC doit être administré avec précaution en cas de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation car l'injection intramusculaire peut engendrer un saignement chez ces sujets.</p> <p>La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (notamment pour les vaccinations antérieures et les événements indésirables ayant pu survenir) et d'un examen clinique.</p> <p>Si la survenue de l'un des événements suivants est chronologiquement liée à l'administration du vaccin, la décision d'administrer d'autres doses de vaccin contenant une valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre $\geq 40^{\circ}\text{C}$ dans les 48 heures, sans autre cause identifiable. • Collapsus ou état évoquant un état de choc avec épisode d'hypotonie – hyporéactivité dans les 48 heures suivant la vaccination. • Cris persistants, inconsolables pendant une durée ≥ 3 heures, survenant dans les 48 heures après la vaccination. • Convulsions avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours après la vaccination. <p>Les antécédents de convulsions fébriles non liées à une injection vaccinale antérieure ne constituent pas en eux-mêmes une contre-indication à la vaccination.</p> <p>Il est particulièrement important sur ce terrain de surveiller la température dans les 48 heures suivant la vaccination et de donner régulièrement un traitement antipyrétique pendant 48 heures.</p> <p>Les antécédents de convulsions non fébriles non liées à une injection vaccinale antérieure doivent faire l'objet d'un avis de spécialiste avant toute décision de vaccination.</p> <p>En cas de réactions œdémateuses des membres inférieurs survenues dans les suites d'une injection d'un vaccin contenant la valence Haemophilus influenzae type b, l'administration des deux vaccins, vaccin diphtérique-tétanique-coquelucheux-poliomyélitique et du vaccin Haemophilus influenzae type b conjugué devra être effectuée en deux sites d'injection séparés et sur des jours différents.</p> <p>Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée dans le cas d'une réaction anaphylactique rare survenant après l'administration du vaccin.</p> <p>PENTAVAC ne protège pas contre les maladies</p>	<p>Ne pas injecter par voie intradermique.</p> <p>Comme tout vaccin injectable, PENTAVAC doit être administré avec précaution en cas de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation car l'injection intramusculaire peut engendrer un saignement chez ces sujets.</p> <p>La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (notamment pour les vaccinations antérieures et les événements indésirables ayant pu survenir) et d'un examen clinique.</p> <p>Si la survenue de l'un des événements suivants est chronologiquement liée à l'administration du vaccin, la décision d'administrer d'autres doses de vaccin contenant une valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre $\geq 40^{\circ}\text{C}$ dans les 48 heures, sans autre cause identifiable. • Collapsus ou état évoquant un état de choc avec épisode d'hypotonie – hyporéactivité dans les 48 heures suivant la vaccination. • Cris persistants, inconsolables pendant une durée ≥ 3 heures, survenant dans les 48 heures après la vaccination. • Convulsions avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours après la vaccination. <p>Les antécédents de convulsions fébriles non liées à une injection vaccinale antérieure ne constituent pas en eux-mêmes une contre-indication à la vaccination.</p> <p>Il est particulièrement important sur ce terrain de surveiller la température dans les 48 heures suivant la vaccination et de donner régulièrement un traitement antipyrétique pendant 48 heures.</p> <p>Les antécédents de convulsions non fébriles non liées à une injection vaccinale antérieure doivent faire l'objet d'un avis de spécialiste avant toute décision de vaccination.</p> <p>En cas de réactions œdémateuses des membres inférieurs survenues dans les suites d'une injection d'un vaccin contenant la valence Haemophilus influenzae type b, l'administration des deux vaccins, vaccin diphtérique-tétanique-coquelucheux-poliomyélitique et du vaccin Haemophilus influenzae type b conjugué devra être effectuée en deux sites d'injection séparés et sur des jours différents.</p> <p>Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée dans le cas d'une réaction anaphylactique rare survenant après l'administration du vaccin.</p>
---	--

<p>invasives dues à des sérotypes autres que Haemophilus influenzae de type b, ni contre les méningites d'autres origines.</p> <p>Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination 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.</p>	<p>PENTAVAC ne protège pas contre les maladies invasives dues à des sérotypes autres que Haemophilus influenzae de type b, ni contre les méningites d'autres origines.</p> <p>Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 heures doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination 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.</p>
<p>4.8 Effets indésirables Les effets indésirables sont classés en termes de fréquence selon la convention suivante :</p> <p>Très fréquent : ≥ 10% Fréquent : ≥ 1% et < 10% Peu fréquent : ≥ 0,1% et < 1% Rare : ≥ 0,01% et < 0,1% Très rare : < 0,01%, y compris les cas isolés</p> <p>Expérience acquise au cours des essais cliniques</p> <p>Au cours de trois essais cliniques chez des enfants ayant reçu PENTAVAC en primovaccination, les réactions les plus fréquemment rapportées étaient : irritabilité (15,2 %), réactions locales au site d'injection telles que rougeur (11,2 %) et induration supérieure à 2 cm (15,1 %).</p> <p>Au cours d'une étude conduite en Suède, après l'administration de 3 doses de PENTAVAC à 3, 5 et 12 mois, les réactions les plus fréquemment rapportées étaient : irritabilité (24,1 %), réactions locales au site d'injection à type de rougeur (13,4 %) et induration (12,5 %).</p> <p>Ces signes et symptômes apparaissent habituellement dans les 48 heures suivant la vaccination et peuvent se prolonger entre 48 et 72 heures. Ils disparaissent spontanément sans traitement spécifique.</p> <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</p> <p>Réactions fréquentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erythèmes, induration au site d'injection. • Fièvre ≥ 38°C. <p>Réactions peu fréquentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rougeur et œdème ≥ 5 cm au site d'injection. • Fièvre ≥ 39°C. <p>Réactions rares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre > 40°C. <p>De rares réactions œdémateuses des membres</p>	<p>4.8 Effets indésirables Les effets indésirables sont classés en termes de fréquence selon la convention suivante :</p> <p>Très fréquent : ≥ 10% Fréquent : ≥ 1% et < 10% Peu fréquent : ≥ 0,1% et < 1% Rare : ≥ 0,01% et < 0,1% Très rare : < 0,01%, y compris les cas isolés</p> <p>Expérience acquise au cours des essais cliniques</p> <p>Au cours de trois essais cliniques chez des enfants ayant reçu PENTAVAC en primovaccination, les réactions les plus fréquemment rapportées étaient : irritabilité (15,2 %), réactions locales au site d'injection telles que rougeur (11,2 %) et induration supérieure à 2 cm (15,1 %).</p> <p>Au cours d'une étude conduite en Suède, après l'administration de 3 doses de PENTAVAC à 3, 5 et 12 mois, les réactions les plus fréquemment rapportées étaient : irritabilité (24,1 %), réactions locales au site d'injection à type de rougeur (13,4 %) et induration (12,5 %).</p> <p>Ces signes et symptômes apparaissent habituellement dans les 48 heures suivant la vaccination et peuvent se prolonger entre 48 et 72 heures. Ils disparaissent spontanément sans traitement spécifique.</p> <p>Affections du système nerveux Réactions fréquentes Somnolence.</p> <p>Affections gastro-intestinales Réactions fréquentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée. • Vomissement. <p>Affections du métabolisme et de la nutrition Réactions fréquentes Perte de l'appétit.</p> <p>Troubles généraux et anomalies au site</p>

inférieurs ont été rapportées avec des vaccins contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b conjugué. Il s'agit d'un œdème avec cyanose ou purpura fugace apparaissant dans les heures suivant la vaccination et disparaissant spontanément sans séquelles. Ces réactions s'accompagnent quelquefois de fièvre, de douleur et de pleurs. Elles ne sont pas accompagnées de signes cardio-respiratoires.

Affections gastro-intestinales

Réactions fréquentes

- Diarrhée.
- Vomissement.

Affections du métabolisme et de la nutrition

Réactions fréquentes

- Perte de l'appétit.

Affections du système nerveux

Réactions fréquentes

- Somnolence.

Affections psychiatriques

Réactions fréquentes

- Nervosité, irritabilité.
- Insomnie, trouble du sommeil.

Réactions peu fréquentes

- Pleurs anormaux, cris inconsolables et prolongés.

Expérience acquise après commercialisation

Basé sur les déclarations spontanées, les événements suivants ont également été rapportés après la mise sur le marché.

Ces événements ont été très rarement rapportés, cependant l'incidence exacte ne peut être précisément calculée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Douleur au site d'injection.

Affections du système nerveux

- Convulsion avec ou sans fièvre.
- Episodes d'hypotonie-hyporéactivité.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Eruptions cutanées, érythème, urticaire.

d'administration

Réactions fréquentes

- Erythèmes, induration au site d'injection.
- Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

Réactions peu fréquentes

- Rougeur et œdème ≥ 5 cm au site d'injection.
- Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$.

Réactions rares

- Fièvre $> 40^{\circ}\text{C}$.

De rares réactions œdémateuses des membres inférieurs ont été rapportées avec des vaccins contenant la valence *Haemophilus influenzae* type b conjugué. Il s'agit d'un œdème avec cyanose ou purpura fugace apparaissant dans les heures suivant la vaccination et disparaissant spontanément sans séquelles. Ces réactions s'accompagnent quelquefois de fièvre, de douleur et de pleurs. Elles ne sont pas accompagnées de signes cardio-respiratoires.

Affections psychiatriques

Réactions fréquentes

- Nervosité, irritabilité.
- Insomnie, trouble du sommeil.

Réactions peu fréquentes

- Pleurs anormaux, cris inconsolables et prolongés.

Expérience acquise après commercialisation

Basé sur les déclarations spontanées, les événements suivants ont également été rapportés après la mise sur le marché.

Ces événements ont été très rarement rapportés, cependant l'incidence exacte ne peut être précisément calculée.

Affections du système nerveux

- Convulsion avec ou sans fièvre.
- Episodes d'hypotonie-hyporéactivité.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Eruptions cutanées, érythème, urticaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Douleur au site d'injection.
- Grandes réactions au point d'injection (>50 mm), incluant un œdème du membre pouvant s'étendre du point d'injection à l'une ou l'autre des articulations adjacentes. Ces réactions apparaissent 24 à 72 heures après la vaccination et peuvent être associées à des symptômes comme érythème, chaleur, sensibilité ou douleur au site d'injection. Elles disparaissent spontanément en 3 ou 5 jours.

<p><u>Effets indésirables potentiels</u> (c'est à dire qui n'ont pas été rapportés directement avec PENTAVAC, mais avec d'autres vaccins contenant un ou plusieurs des constituants antigéniques de PENTAVAC) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Guillain Barré et neuropathie du plexus brachial après l'administration d'un vaccin contenant l'anatoxine tétanique. • De larges réactions au point d'injection (> 50 mm), incluant un œdème du membre pouvant s'étendre du point d'injection à l'une ou l'autre des articulations adjacentes ont été rapportées après l'administration de vaccins contenant la valence coqueluche acellulaire. Ces réactions apparaissent 24 à 72 heures après la vaccination et peuvent être associées à des symptômes comme érythème, chaleur, sensibilité ou douleur au site d'injection. Elles disparaissent spontanément en 3 à 5 jours. Le risque paraît être en rapport avec le nombre de doses précédentes de vaccin contenant la valence coquelucheuse acellulaire ; avec un risque accru après la 4^{ème} et 5^{ème} dose. <p>Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) (voir rubrique 4.4 du RCP).</p>	<p>Le risque paraît être en rapport avec le nombre de doses précédentes de vaccin contenant la valence coquelucheuse acellulaire ; avec un risque accru après la 4^{ème} et 5^{ème} dose.</p> <p>Affections du système immunitaire</p> <ul style="list-style-type: none"> · Réactions d'hypersensibilité immédiate telles qu'œdème de la face, angioœdème de Quincke, réactions et chocs anaphylactiques. <p><u>Effets indésirables potentiels</u> (c'est à dire qui n'ont pas été rapportés directement avec PENTAVAC, mais avec d'autres vaccins contenant un ou plusieurs des constituants antigéniques de PENTAVAC) :</p> <ul style="list-style-type: none"> · Syndrome de Guillain Barré et neuropathie du plexus brachial après l'administration d'un vaccin contenant l'anatoxine tétanique. · De larges réactions au point d'injection (> 50 mm), incluant un œdème du membre pouvant s'étendre du point d'injection à l'une ou l'autre des articulations adjacentes ont été rapportées après l'administration de vaccins contenant la valence coqueluche acellulaire. Ces réactions apparaissent 24 à 72 heures après la vaccination et peuvent être associées à des symptômes comme érythème, chaleur, sensibilité ou douleur au site d'injection. Elles disparaissent spontanément en 3 à 5 jours. <p>Le risque paraît être en rapport avec le nombre de doses précédentes de vaccin contenant la valence coquelucheuse acellulaire ; avec un risque accru après la 4^{ème} et 5^{ème} dose.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) (voir rubrique 4.4 du RCP).
--	--