

AVIS DE LA COMMISSION

19 mai 2004

**REPEVAX, suspension injectable en seringue pré-remplie avec aiguille
attachée et protège-aiguille**
Boîtes de 1 et de 10

**REPEVAX, suspension injectable en seringue pré-remplie sans aiguille et avec
capuchon tip-cap**
Boîtes de 1 et de 10

Laboratoires AVENTIS PASTEUR MSD

anatoxine tétanique purifiée

anatoxine diphtérique purifiée

antigènes coquelucheux : anatoxine coquelucheuse purifiée - hémagglutinine
filamenteuse purifiée - agglutinogènes fimbriae (FIM) purifiés - pertactine purifiée
(PRN)

virus poliomyélitique de type 1-2-3 inactivé

Date de l'AMM : 04 octobre 2002 - rectificatif : 02 avril 2003

Motif de la demande :

Boîtes de 1 : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Boîtes de 10 : inscription Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

anatoxine tétanique purifiée
anatoxine diphtérique purifiée
antigènes coquelucheux : anatoxine coquelucheuse purifiée (PT) - hémagglutinine filamenteuse purifiée (FHA) - agglutinogènes fimbriae (FIM) purifiés - pertactine purifiée (PRN)
virus poliomyélitique de type 1-2-3 inactivé

1.2. Originalité

Il s'agit du premier vaccin tétravalent associant une valence coqueluche acellulaire aux valences : diphtérie (anatoxine à dose réduite), tétanique et poliomyélitique.

REPEVAX est le seul vaccin adapté au rappel de vaccination de la coqueluche chez l'adulte.

1.3. Indication

REPEVAX est indiqué pour l'immunisation active contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite chez les sujets à partir de l'âge de 5 ans en rappel après primovaccination.

REPEVAX n'est pas indiqué en primovaccination.

L'utilisation de REPEVAX doit être définie sur la base des recommandations officielles.

1.4. Posologie

REPEVAX peut être administré à partir de l'âge de 5 ans.

REPEVAX doit être administré conformément aux recommandations officielles et aux pratiques locales relatives à l'utilisation de vaccins qui contiennent une dose réduite d'anatoxine diphtérique et de l'anatoxine tétanique en combinaison avec des antigènes coquelucheux et poliomyélitiques.

Les sujets n'ayant pas eu de primovaccination ou dont le schéma de primovaccination était incomplet vis à vis des anatoxines diphtérique et tétanique ou des antigènes poliomyélitiques ne doivent pas être vaccinés avec REPEVAX. REPEVAX peut être utilisé chez des sujets n'ayant pas été vaccinés ou présentant un statut vaccinal incomplet vis à vis d'une précédente vaccination coquelucheuse.

Toutefois, une réponse à une dose de rappel n'apparaîtra que chez les personnes ayant au préalable été primo-vaccinées ou lors d'une infection naturelle.

Les injections de rappel contre la diphtérie et le tétanos doivent être réalisées à des intervalles conformes aux recommandations officielles (généralement 10 ans). Il n'est pas nécessaire de refaire une primovaccination si l'intervalle recommandé pour l'injection de rappel est dépassé.

Il n'y a pas actuellement de donnée permettant de recommander un intervalle optimal pour l'administration des doses de rappel de REPEVAX pour maintenir des titres d'anticorps contre la coqueluche. Il n'y a pas de donnée relative à la durée de protection contre la coqueluche après une vaccination avec REPEVAX.

REPEVAX n'a pas été étudié chez des sujets présentant des blessures à risque tétanigène et ne doit pas être utilisé dans ce cas précis.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

J	:	Anti-infectieux généraux à usage systémique
07	:	Vaccins
C	:	Vaccins bactériens et viraux associés
A	:	Vaccins bactériens et viraux associés
02	:	Vaccin diphtérie-coqueluche-poliomyélite-tétanos

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :

Il n'existe pas de vaccin tétravalent incluant une valence diphtérique à dose réduite d'anatoxine diphtérique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

2.3.1 Vaccins tétravalents :

(La composition des vaccins cités ci-après diffère de celle de REPEVAX. Par ailleurs aucun de ces vaccins n'est indiqué chez l'adulte)

VACCIN INFANRIX TETRA, vaccin diphtérique, tétanique, pertussique acellulaire et poliomyélitique inactivé adsorbé

TETRAVAC ACELLULAIRE, vaccin diphtérique, tétanique, pertussique acellulaire et poliomyélitique inactivé adsorbé

La composition de REPEVAX diffère de celle des vaccins tétravalents pédiatriques. Les différences portent sur :

- la réduction de la quantité d'anatoxine diphtérique
- la composition en antigènes coquelucheux (adjonction des agglutinogènes)

2.3.2 Autres vaccins diphtérique, tétanique, coquelucheux et poliomyélitique non tétravalents dont le vaccin REVAXIS (d TP), indiqué chez l'adulte, incluant dans sa composition les valences diphtérie (dose réduite), tétanos, poliomyélite.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Quatre études cliniques ont été réalisées.

Deux études de phase II ont évalué l'immunogénicité et la tolérance de REPEVAX chez 994 sujets (626 adolescents et 368 adultes) de 11 à 65 ans n'ayant pas été vaccinés contre le tétanos, la diphtérie ou la coqueluche au cours des 5 dernières années.

Les critères principaux de jugement ont été les pourcentages des sujets avec un mois après la vaccination :

- un taux d'anticorps antitétaniques et antidiphtériques \geq à 0,10 UI/ml,
- un titre d'anticorps antipoliomyélitiques \geq à 1:8 (l'inverse de la dilution la plus faible à laquelle les anticorps sont détectés)
- une séroconversion définie par une augmentation de quatre fois le taux d'anticorps initial (antigènes coquelucheux : anti-PT, anti-FHA, anti-PRN, anti-FIM).

Les résultats des 2 études ont été poolés.

Résultats (dosages réalisés 1 mois après la vaccination) :

Anticorps		Adolescents (n=626)	Adultes (n=368)
Diphtérie : % des sujets avec un taux d'Ac \geq 0,10 UIE/mL		98,1	83,8
Tétanos : % des sujets avec un taux d'Ac \geq 0,10 UIE/mL		100,0	100,0
Poliomyélite : % des sujets avec un titre \geq 1/8	Polio type 1	99,8	100,0
	Polio type 2	100,0	100,0
	Polio type 3	100,0	100,0
Coqueluche : % des sujets ayant eu une séroconversion	PT	82,6 - 88,7 *	79,8
	FHA	72,7 - 83,5 *	81,5
	PRN	93,9 - 98,3 *	95,6
	FIM	85,2 - 91,7 *	88,2

* valeurs extrêmes des pourcentages de séroconversion des 2 études poolées

Diphtérie

98,1% des adolescents et 83,8% des adultes ont développé un titre protecteur.

La réponse plus faible obtenue vis à vis de l'anatoxine diphtérique chez les adultes reflétait probablement l'inclusion de certains sujets présentant un historique vaccinal incertain ou incomplet.

Tétanos

100% des adolescents et adultes ont développé un taux d'anticorps \geq à 0,10 UI/ml,

Poliomyélite

99,8 % à 100% des vaccinés ont développé des titres protecteurs dirigés contre les virus de la poliomyélite supérieur ou égal à 1:8 vis à vis du type 1(99,8 %), 2 (100%), et 3 (100%).

Pour les 3 valences diphtérie - tétanos - poliomyélite, les résultats obtenus ont été comparables à ceux observés avec une dose unique de rappel de vaccin dT adsorbé ou de dT Polio adsorbé contenant une quantité équivalente d'anatoxines diphtérique et tétanique et de poliovirus type 1, 2 et 3 inactivés.

Coqueluche

Bien que la corrélation sérologique avec la protection contre la coqueluche n'ait pas été établie, les réponses observées vis à vis de la coqueluche dans ces essais sont considérées comme étant protectrices puisqu'elles ont été supérieures (de 2 à 5 fois) à celles observées dans deux essais d'efficacité distincts, conduits en Suède entre 1992 et 1996.

Il n'y a pas de donnée sur les taux d'anticorps vis à vis des antigènes contenus dans REPEVAX au delà de 4 semaines après la vaccination.

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des essais ont été les suivants :

- Réactions les plus fréquentes (>10%) : douleur, œdème, rougeur au site d'injection, céphalée, baisse d'énergie, nausée, frissons, douleurs corporelles généralisées, articulations douloureuses ou gonflées.
- Réactions fréquentes (1-10%) : fièvre, diarrhée, vomissements.

Les taux de réactions locales (douleur au site d'injection) et générales observées chez les adolescents ont eu tendance à être plus élevés que chez les adultes.

3.3. Conclusion

Dans le dossier clinique, REPEVAX est immunogène pour les 4 valences chez l'adolescent et l'adulte.

Les réactions locales à type de douleur sont fréquentes mais modérées.

La tolérance générale est bonne.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite sont des maladies graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Chez l'adulte, la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite répond à des objectifs de santé publique.

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

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

Il n'existe pas d'alternative directement comparable associant les mêmes valences.

Le niveau de service médical rendu par ce vaccin est important chez l'adulte.

4.2. Amélioration du service médical rendu

REPEVAX est le premier vaccin, contenant une valence coqueluche acellulaire adapté au rappel de la vaccination coqueluche chez l'adulte, rappel récemment recommandé par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France.

En effet, les parents, tout particulièrement ceux appartenant à la tranche d'âge 25-34 ans, sont devenus la première source d'infection des nourrissons pour les cas diagnostiqués, d'après les données du Réseau National Coqueluche (RENACOO : Surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2000, depuis 1997).

Ce vaccin contribuera à réduire la transmission de la coqueluche aux nourrissons non immunisés ou insuffisamment immunisés (250 cas de coqueluche par an chez les nourrissons de moins de 5 mois dont environ 40 % de cas sévères sur la base d'une couverture du réseau RENACOO entre avril 1996 et fin 2001).

Cependant, la composition de REPEVAX, associant les valences diphtérie, tétanos, poliomyélite à la coqueluche impose :

- . une vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite quelque soit l'ancienneté des rappels correspondants. Dans les situations où le rappel décennal diphtérie - tétanos - poliomyélite n'est pas utile, il est nécessaire de disposer d'un vaccin monovalent à valence coqueluche acellulaire.

- . un rappel diphtérie dans une population plus large que celle prévue par les Recommandations du calendrier vaccinal 2003.

En conséquence, la Commission estime que REPEVAX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la stratégie de prise en charge vaccinale des adultes susceptibles de devenir parents, en contact professionnel avec des nourrissons, appartenant à un foyer familial à l'occasion d'une grossesse.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE SECTION MALADIES TRANSMISSIBLES

Relatif à la vaccination anti-coquelucheuse et au vaccin TdCaPolio1
(Séance du 19 mars 2004)

Après avoir pris connaissance du rapport "Vaccinations de l'adolescent et de l'adulte en France - Nouvelles recommandations" du groupe de travail *ad hoc* du CTV présenté au CTV lors des séances du 1^{er} décembre 2003 et du 29 janvier 2004, et du rapport de l'institut de veille sanitaire (InVS) sur l'estimation de l'impact épidémiologique potentiel de la vaccination contre la coqueluche de l'adulte sur la coqueluche du jeune nourrisson ;

Considérant d'une part :

- La notification de 1479 cas de coqueluche chez des enfants âgés de moins de 5 mois au sein du réseau Renacoq2, entre avril 1996 et fin 2001, soit environ 250 cas par an, dont 95 % hospitalisés ;
- l'estimation au niveau national qui en découle de plus de 600 cas de coqueluche chez les nourrissons de moins de 5 mois en moyenne par an, sur la base d'une couverture du réseau Renacoq pour les coqueluches sévères du nourrisson estimée à 40 % ;
- les données de mortalité pour les cas survenant chez les nourrissons de moins de 5 mois fournies par Renacoq (21 décès parmi les 1211 cas de coqueluche documentés), soit une létalité de 1,7 % ;
- **la proportion de contamination d'enfants de moins de 5 mois par leurs parents, estimée par l'InVS à partir des données du réseau Renacoq, entre 35% et 54% pour la période 1996 -2001 ;**
- le caractère pratiquement toujours bénin de la coqueluche chez l'adulte, attesté par l'analyse des causes de décès (3), montrant que pour les 20 années entre 1980 et 1999, la coqueluche a été rapportée comme cause immédiate ou principale pour seulement 6 décès chez l'adulte (dont 3 entre 1980 et 1989 et 3 entre 1990 et 1999) et comme cause associée pour 12 décès chez l'adulte ;
- la survenue de quelques épidémies de coqueluche (4) au sein du personnel hospitalier s'occupant de la petite enfance impliquant un risque de contamination nosocomiale des nouveau-nés ou des très jeunes nourrissons ;
- la difficulté de la mise en œuvre de mesures de contrôle lors de la survenue de cas de coqueluche en milieu hospitalier (en particulier arrêt de travail des personnels atteints ou suspects, antibio-prophylaxie des personnels contacts) ;

Considérant d'autre part :

- la disponibilité récente d'un vaccin anti-coquelucheux acellulaire à 5 valences associé à l'anatoxine diphtérique (dosage réduit pour adulte), à l'anatoxine tétanique et au vaccin poliomyélitique inactivé trivalent ;
- les données de tolérance et d'immunogénicité de ce vaccin ;
- le rapport bénéfice/risque jugé favorable dans le cadre de l'AMM du REPEVAX® ;
- l'absence de disponibilité en France d'un vaccin coquelucheux acellulaire non associé ;

1 vaccin anti-coquelucheux acellulaire associé à l'anatoxine diphtérique (dosage réduit pour adulte), à l'anatoxine tétanique et au vaccin poliomyélitique inactivé trivalent (le seul vaccin avec de telles composantes à disposer d'une AMM en France actuellement est le REPEVAX®).

2 analyses des données du réseau Renacoq par l'InVS

3 analyse des données du CepiDC par l'InVS.

4 - Six C., Bonmarin I., Haeghebaert S., Laurent E., Baron S : Epidémiologie de la coqueluche (1993-2000) : bilan de la surveillance hospitalière et des investigations d'épidémies dans les collectivités en France. Revue Internationale de Pédiatrie 2002 ; n°36 : 15-21.

- I Bonmarin, MF Delaporte, D Vanjak, D Levy-Bruhl : Cas groupés de coqueluche dans une maternité. Rapport InVS, sous presse

- l'absence de données sur la vaccination répétée des adultes par un vaccin anti-coquelucheux acellulaire (5)
- la durée de protection clinique par la vaccination coquelucheuse chez l'enfant de l'ordre d'une dizaine d'années et l'absence de donnée sur la durée de protection clinique chez l'adulte (6)

Considérant enfin :

- un âge moyen de la mère à la naissance du premier enfant qui était de 28 ans en France en 2000 (7)

Le CSHPF recommande :

- une vaccination contre la coqueluche avec un vaccin acellulaire :
 - vaccination des adultes en contact professionnel avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccins coquelucheux : personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatalogie, de tout service de pédiatrie prenant en charge des nourrissons âgés de moins de 6 mois, et les élèves des écoles paramédicales et médicales;
 - vaccination des adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir;
 - vaccination, à l'occasion d'une grossesse, des membres du foyer (enfant qui n'est pas à jour pour cette vaccination, adulte qui n'a pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années), selon les modalités suivantes :
 - père et enfants : durant la grossesse de la mère
 - mère : le plus tôt possible après l'accouchement,

- d'utiliser, pour cette vaccination, le vaccin TdCaPolio à l'occasion d'un rappel décennal diphtérie-tétanos-polio ou tétanos-polio (correspondant aux recommandations du calendrier vaccinal de l'adulte) dans l'attente de la mise sur le marché d' un vaccin monovalent contre la coqueluche ;

- dans l'état actuel des connaissances :

- de ne pas administrer plus d'une dose de vaccin TdCaPolio chez un adulte quel que soit le délai entre ces vaccinations ;
- de ne pas utiliser le vaccin TdCaPolio pendant la grossesse.

Faute de données, le CSHPF ne peut se prononcer sur un délai minimum à respecter par rapport à une vaccination tétanique, diphtérique ou poliomyélitique. Toutefois, dans le cas où la vaccination TdCaPolio serait réalisée avec un délai inférieur à 10 ans par rapport à la dernière vaccination tétanique, diphtérique ou poliomyélitique, la littérature ne retrouve pas de données concernant d'éventuels effets délétères sévères.

5 "des données limitées portant sur des adultes qui ont reçu deux doses du dCaT à un mois d'intervalle n'ont fait ressortir aucune augmentation de l'incidence des réactions indésirables" (RMTC Relevé des maladies transmissibles du Canada - 1^{er} Septembre 2003 - volume 29 DCC-5,6. faisant référence à: Halperin SA, Smith B, Russell M et coll. Adult formulation of a five component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19:276-83).

6 Dossier d'AMM du REPEVAX®

Le CSHPF souhaite rappeler la nécessité de mise sur le marché d'un vaccin monovalent contre la coqueluche qui permettrait la mise en œuvre d'une recommandation de vaccination des personnels de santé en contact avec de très jeunes nourrissons, des adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir et des membres du foyer familial à l'occasion d'une grossesse, quelle que soit l'ancienneté des rappels contre la poliomyélite, le tétanos ou la diphtérie.

CET AVIS NE PEUT ETRE DIFFUSE QUE DANS SON INTEGRALITE, SANS SUPPRESSION, NI AJOUT

4.4. Population cible

La population cible du vaccin REPEVAX définie par les recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France est composée :

- des adultes susceptibles de devenir parents,
 - des adultes en contact professionnel avec des nourrissons
 - des adultes appartenant à un foyer familial à l'occasion d'une grossesse.
- à l'occasion du rappel décennal DTP ou TP.

La population cible doit prendre en compte :

1 - Tous les ans

- la vaccination de rappel des adultes susceptibles de devenir parents âgés de 28 ans (10 ans après la vaccination DTP prévue à 16- 18 ans)
= 787 637 personnes (INED 2003)
- la vaccination de rappel des adultes susceptibles de devenir parents âgés de 38 ans
= 888 791 personnes (INED 2003)
- la vaccination de rappel des adultes susceptibles de devenir parents âgés de 48 ans
= 418 718 hommes (INED 2003)

2 - En rattrapage essentiellement les premières années de commercialisation

- la vaccination de rappel des adultes susceptibles de devenir parents âgés de 26 à 34 ans (à l'exception des 28 ans), population représentant la première source d'infection des nourrissons pour les cas diagnostiqués :
= 6 559 000 personnes (INED 2003)
(RENACOQ / Surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2000, depuis 1997 :
tout particulièrement les parents appartenant à la tranche d'âge 25-34 ans, sont devenus la première source d'infection des nourrissons pour les cas diagnostiqués, d'après les données du Réseau National Coqueluche
- la vaccination de rappel des adultes en contact professionnel avec des nourrissons : pédiatres, généralistes, gynécologues obstétriciens, sages femmes en 2001, puéricultrices en 2002 , auxiliaires de puériculture en 2000
environ = 190 000 (source Direction de la recherche des études, de l'évaluation et des statistiques)
- des adultes appartenant à un foyer familial à l'occasion d'une grossesse.

Les deux dernières populations mentionnées en vaccination de rattrapage peuvent être prises en compte dans les autres populations quantifiées.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

En l'attente, de la mise à disposition du vaccin monovalent à valence coqueluche acellulaire, avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les populations recommandées par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France -Section des Maladies Transmissibles (19 mars 2004) et selon la posologie de l'AMM.

Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%