

AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), (adsorbé, à teneur réduite en antigènes)

BOOSTRIX TETRA

Suspension injectable en seringue préremplie

Modification des conditions d'inscription suite à l'actualisation du RCP et des recommandations vaccinales

Adopté par la Commission de la transparence le 31 août 2022

→ Vaccin

→ Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la protection passive contre la coqueluche dans la petite enfance après immunisation maternelle pendant la grossesse, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 7 avril 2022.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La HAS a élaboré en avril 2022 des recommandations vaccinales contre la coqueluche chez la femme enceinte en actualisant la place des vaccins BOOSTRIX TETRA et REPEVAX dans la stratégie de prévention.

Selon les recommandations vaccinales adoptées par le collège de la HAS¹ le 07/04/2022, « La HAS recommande la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte à partir du deuxième trimestre de grossesse, en privilégiant la période entre 20 et 36 semaines d'aménorrhée (SA), afin d'augmenter le transfert transplacentaire passif des anticorps maternels et d'assurer une protection optimale du nouveau-né. La vaccination pendant la grossesse peut se faire avec un vaccin trivalent (dTca) ou tétravalent (dTcaP) selon disponibilité.

La HAS recommande que la vaccination contre la coqueluche soit effectuée pour chaque grossesse. Une femme ayant reçu un vaccin contre la coqueluche avant sa grossesse doit également être vaccinée pendant la grossesse en cours afin de s'assurer que suffisamment d'anticorps soient transférés par passage transplacentaire pour protéger le nouveau-né à venir. Dans tous les cas, un délai minimal d'un mois devra être respecté par rapport au dernier vaccin dTP.

En l'absence de vaccination de la femme enceinte pendant la grossesse, la vaccination est recommandée :

- pour la mère en post-partum immédiat, avant la sortie de la maternité, même si elle allaite, conformément à la stratégie actuelle de *cocooning* ;
- pour l'entourage du nouveau-né (parents, fratrie, grands-parents et autres personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses six premiers mois) au plus tard à la naissance de l'enfant.

La HAS précise que, lorsque la mère a été vaccinée pendant sa grossesse et qu'au moins un mois s'est écoulé entre la vaccination et l'accouchement, il n'est plus nécessaire de vacciner l'entourage proche du nourrisson.

La HAS recommande toutefois que la vaccination contre la coqueluche soit réalisée de préférence pendant la grossesse ; cette stratégie ayant démontré une meilleure efficacité vaccinale en vie réelle pour protéger le nourrisson dans les premiers mois de vie et en attendant sa propre vaccination. La HAS indique que la vaccination contre la coqueluche de la femme enceinte peut être effectuée en même temps que la vaccination contre la grippe saisonnière et/ou la COVID-19 (toutefois, alors que la vaccination contre la coqueluche doit être réalisée préférentiellement au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse, les vaccinations contre la COVID-19 et la grippe doivent être réalisées dès que possible au cours de la grossesse).

La HAS souligne que le calendrier vaccinal des nourrissons doit être suivi conformément aux recommandations en vigueur, que la mère ait été vaccinée ou non pendant la grossesse. »

Place du médicament

La Commission considère que BOOSTRIXETRA (vaccin tétravalent adsorbé, à teneur réduite en antigènes) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la protection passive contre la coqueluche dans la petite enfance après immunisation maternelle pendant la grossesse.

La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les infections à coqueluche et les complications associées. Une bonne couverture vaccinale des nourrissons les plus jeunes est indispensable.

1 HAS. Recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte. 7 avril 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3084228/fr/recommandation-vaccinale-contre-la-coqueluche-chez-la-femme-enceinte [Consulté le 29/07/2022].

Recommandations particulières

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission insiste pour qu'une communication soit menée auprès des femmes enceintes et des professionnels de santé ayant les compétences vaccinales afin d'augmenter le taux de couverture vaccinale contre la coqueluche via la stratégie de la protection passive par immunisation au cours de la grossesse.

La Commission soutient la demande formulée dans les recommandations vaccinales de la HAS d'avril 2022 à ce que les vaccins anticoquelucheux soient disponibles dans les maternités et autres centres de soins prenant en charge des femmes enceintes, pour être administrés à la femme enceinte lors de l'un des examens réglementaires de suivi de la grossesse.

→ Autres demandes

La Commission regrette l'absence de mise à disposition à ce jour d'un vaccin monovalent à valence coqueluche acellulaire, présentation pharmaceutique déjà privilégiée dans son avis d'inscription relatif à BOOSTRITETRA².

² Avis de la Commission de la Transparence relatif à BOOSTRITETRA. 25 mai 2005. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_400236/fr/boostritetra-vaccin-diphterique-tetanique-coquelucheux-acellulaire-multicompose-et-poliomyelitique-inactive-adsorbe-a-teneur-reduite-en-antigenes [Consulté le 29/07/2022].

Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription suite à l'actualisation du RCP (extension d'indication chez la femme enceinte) et des recommandations vaccinales.
Indication(s) concernée(s)	<p>« BOOSTRIXETRA est indiqué en vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite chez les sujets à partir de l'âge de 3 ans (voir rubrique 4.2 du RCP).</p> <p>BOOSTRIXETRA est également indiqué dans la protection passive contre la coqueluche dans la petite enfance après immunisation maternelle pendant la grossesse (voir rubriques 4.2, 4.6, 5.1 du RCP).</p> <p>L'administration de BOOSTRIXETRA doit se baser sur les recommandations officielles. »</p>
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – du besoin médical insuffisamment couvert dans la protection des nouveau-nés et des nourrissons au cours des trois premiers mois de vie contre les infections à coqueluche et ses complications, – de la réponse immunitaire induite par BOOSTRIXETRA (vaccin tétravalent adsorbé, à teneur réduite en antigènes) chez la femme enceinte conférant une immunogénicité à son nourrisson par le transfert transplacentaire d'anticorps anticoquelucheux pendant au moins deux mois après la naissance, – d'une efficacité en vie réelle ayant montré un impact sur la réduction de l'incidence de la coqueluche chez les nourrissons de moins de 3 mois, par rapport aux nourrissons nés de mères non vaccinées (OR = 0,22, IC95% = [0,14 ; 0,33]), ainsi que la diminution des hospitalisations liées à la coqueluche (estimations directes comprises entre 58 % et 84 %) et sur la mortalité attribuable à la coqueluche (environ 95 %; IC95% = [79 ; 100] en Angleterre et au pays de Galles) chez le nourrisson de moins de 3 mois, – du profil de tolérance favorable chez la femme enceinte, le fœtus ou le nouveau-né, sans risque accru d'évènements indésirables, <p>la Commission considère que BOOSTRIXETRA (vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), adsorbé, à teneur réduite en antigènes), apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), dans la protection passive contre la coqueluche dans la petite enfance après immunisation maternelle pendant la grossesse.</p>
ISP	BOOSTRIXETRA (vaccin tétravalent adsorbé, à teneur réduite en antigènes) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que BOOSTRIXETRA (vaccin tétravalent adsorbé, à teneur réduite en antigènes) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la protection passive contre la coqueluche dans la petite enfance après immunisation maternelle pendant la grossesse.

La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les infections à coqueluche et les complications associées. Une bonne couverture vaccinale des nourrissons les plus jeunes est indispensable.

Population cible	Au moins 740 000 femmes enceintes chaque année.
Recommandations	<p>→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission insiste pour qu'une communication soit menée auprès des femmes enceintes et des professionnels de santé ayant les compétences vaccinales afin d'augmenter le taux de couverture vaccinale contre la coqueluche via la stratégie de la protection passive par immunisation au cours de la grossesse.</p> <p>La Commission soutient la demande formulée dans les recommandations vaccinales de la HAS d'avril 2022 à ce que les vaccins anticoquelucheux soient disponibles dans les maternités et autres centres de soins prenant en charge des femmes enceintes, pour être administrés à la femme enceinte lors de l'un des examens réglementaires de suivi de la grossesse.</p> <p>→ Autres demandes</p> <p>La Commission regrette l'absence de mise à disposition à ce jour d'un vaccin monovalent à valence coqueluche acellulaire, présentation pharmaceutique déjà privilégiée dans son avis d'inscription relatif à BOOSTRIX TETRA (vaccin tétravalent adsorbé, à teneur réduite en antigènes)².</p>

Sommaire

1. Contexte	7
2. Indications	8
3. Posologie	8
4. Comparateurs cliniquement pertinents	10
4.1 Médicaments	10
4.2 Comparateurs non médicamenteux	10
5. Rappel des précédentes évaluations	11
6. Analyse des données disponibles	14
6.1 Résumé & discussion	15
6.2 Programme d'études	16
7. Place dans la stratégie thérapeutique¹	16
8. Conclusions de la Commission	20
8.1 Service Médical Rendu	20
8.2 Amélioration du Service Médical Rendu	21
8.3 Population cible	21
9. Autres Recommandations de la Commission	22
10. Informations administratives et réglementaires	23
11. Annexe. Tableau comparatif des modifications du RCP de BOOSTRIXETRA	24

1. Contexte

La présente évaluation de BOOSTRIXETTRA (vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), adsorbé, à teneur réduite en antigènes) a pour objet l'examen des modifications des conditions de son inscription suite à l'actualisation du RCP (extension d'indication chez la femme enceinte) et des recommandations vaccinales qui a pour conséquence d'inclure de nouvelles populations dans le périmètre de son indication remboursable.

En mars 2004, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique en France (CSHPF) a recommandé la vaccination contre la coqueluche avec un vaccin acellulaire notamment à l'occasion d'une grossesse et chez les membres du foyer selon les modalités suivantes : le père et les enfants durant la grossesse de la mère ; la mère le plus tôt possible après l'accouchement³. Cette stratégie dite du *cocooning* n'a pas eu l'impact escompté en termes de couverture vaccinale pour empêcher la transmission de l'infection aux jeunes nourrissons.

En janvier 2005, BOOSTRIXETTRA, vaccin tétravalent, a obtenu une AMM européenne dans l'indication suivante : « vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite chez les sujets à partir de l'âge de 4 ans ».

Dans son avis du 25 mai 2005, la Commission de la Transparence (CT) a considéré que le service médical rendu (SMR) de BOOSTRIXETTRA (vaccin tétravalent adsorbé, à teneur réduite en antigènes) était important dans le cadre de la vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite chez les adultes et que l'amélioration du service médical rendu était mineure (ASMR IV)².

Dans ses avis du 7 septembre 2011 et du 20 janvier 2016, la CT a considéré que le SMR de BOOSTRIXETTRA (vaccin tétravalent adsorbé, à teneur réduite en antigènes) restait important dans l'indication et la population recommandée, lors du renouvellement d'inscription quinquennale^{4,5}.

Depuis le 1^{er} janvier 2018, la vaccination contre la coqueluche, auparavant recommandée, est devenue obligatoire en France avant l'âge de 24 mois et fait désormais partie des 11 vaccinations obligatoires dans la petite enfance. Elle est pratiquée avec le vaccin acellulaire combiné à d'autres valences, et le schéma chez les nourrissons commence à l'âge de 2 mois. Un rappel est recommandé à l'âge de 6 ans. À l'exception des jeunes adultes ayant reçu une vaccination contre la coqueluche au cours des cinq dernières années, un rappel est recommandé à l'âge de 25 ans.

En novembre 2020, une extension d'indication d'AMM incluant la vaccination des femmes enceintes a été octroyée (cf. Annexe. Tableau comparatif des modifications du RCP de BOOSTRIXETTRA). La spécialité BOOSTRIXETTRA (vaccin tétravalent adsorbé, à teneur réduite en antigènes) est donc indiquée en vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite chez les sujets à partir de l'âge de 3 ans, ainsi que dans la protection passive contre la coqueluche dans la petite enfance après immunisation maternelle pendant la grossesse.

La vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse confère aux nouveau-nés et nourrissons une double protection pendant les premières semaines de vie. D'une part, grâce au passage

3 Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France section maladies transmissibles. Relatif à la vaccination anti-coquelucheuse et au vaccin TdCaPolio. Séance du 19 mars 2004. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports3?clef=33> [Consulté le 29/07/2022].

4 Avis de la Commission de la Transparence relatif à BOOSTRIXETTRA. 7 septembre 2011. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1100388/fr/boostrixettra-vaccin-diphterique-tetanique-coquelucheux-acellulaire-multicompose-et-poliomyelitique-inactive-adsorbe-a-teneur-reduite-en-antigenes [Consulté le 29/07/2022].

5 Avis de la Commission de la Transparence relatif à BOOSTRIXETTRA. 20 janvier 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2598653/fr/boostrixettra-vaccin-diphterique-tetanique-coquelucheux-acellulaire-multicompose-et-poliomyelitique-inactive-adsorbe-a-teneur-reduite-en-antigenes [Consulté le 29/07/2022].

transplacentaire d'anticorps anticoquelucheux, et d'autre part, en prévenant la contamination directe par la mère qui est la première source d'infection des petits nourrissons.

Cette stratégie vaccinale a été instaurée à Mayotte en 2018, à la suite d'une épidémie de coqueluche sur le territoire⁶. La vaccination des femmes enceintes y est préconisée entre 18 et 39 semaines d'amé-norrhée (SA).

Dans ce contexte de la modification du périmètre vaccinal et faible couverture vaccinale, la Haute Autorité de Santé (HAS) a été saisie par la Direction Générale de la Santé (DGS) pour évaluer la pertinence d'élargir cette stratégie à l'ensemble du territoire national.

En France, il est désormais recommandé pour la prévention des infections à coqueluche du nouveau-né et du nourrisson, de vacciner la femme enceinte à partir du deuxième trimestre de grossesse, en privilégiant la période entre 20 et 36 SA, afin d'augmenter le passage transplacentaire passif des anticorps maternels et d'assurer une protection optimale du nouveau-né. La HAS recommande que cette vaccination soit effectuée pour chaque grossesse¹.

2. Indications

« BOOSTRITETRA est indiqué en vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite chez les sujets à partir de l'âge de 3 ans (voir rubrique 4.2 du RCP).

BOOSTRITETRA est également indiqué dans la protection passive contre la coqueluche dans la petite enfance après immunisation maternelle pendant la grossesse (voir rubriques 4.2, 4.6, 5.1 du RCP).

L'administration de BOOSTRITETRA doit se baser sur les recommandations officielles. »

3. Posologie

« Posologie

Une dose unique de 0,5 ml est recommandée.

BOOSTRITETRA peut être administré à partir de l'âge de 3 ans.

BOOSTRITETRA est un vaccin à teneur réduite en antigène diphtérique, tétanique et coquelucheux, en combinaison avec les antigènes poliomyélitiques. Par conséquent, BOOSTRITETRA doit être administré conformément aux recommandations officielles et/ou aux pratiques locales.

BOOSTRITETRA peut être administré aux femmes enceintes au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse conformément aux recommandations officielles (voir rubriques 4.1, 4.6 et 5.1 du RCP).

BOOSTRITETRA peut aussi être administré chez les adolescents et les adultes avec un statut vaccinal inconnu ou ayant reçu une vaccination incomplète contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche dans le cadre d'un calendrier de vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite. Sur la base de données chez l'adulte, deux doses supplémentaires de vaccin diphtérique et tétanique sont recommandées à un et six mois après la première dose pour maximiser la réponse du vaccin contre la diphtérie et le tétanos (voir rubrique 5.1 du RCP).

6 HAS. Recommandations vaccinales. Vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte dans un contexte épidémique à Mayotte. 7 mars 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2848157/fr/vaccination-contre-la-coque-luche-chez-la-femme-enceinte-dans-un-contexte-epidemie-a-mayotte [Consulté le 29/07/2022].

BOOSTRIXTETRA peut être utilisé chez des sujets présentant des blessures à risque tétanigène qui avaient préalablement reçu une primovaccination par un vaccin tétanique et pour qui, un rappel contre la diphtérie, la coqueluche et la poliomyélite est indiqué. Des immunoglobulines tétaniques doivent être administrées de façon concomitante selon les recommandations officielles.

Les injections de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite doivent être réalisées à des intervalles conformes aux recommandations officielles.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de BOOSTRIXTETRA chez les enfants de moins de 3 ans n'ont pas été évaluées.

Mode d'administration

BOOSTRIXTETRA doit être administré par voie intramusculaire profonde, de préférence dans le muscle deltoïde (voir rubrique 4.4 du RCP). »

4. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de BOOSTRIXETRA (vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), adsorbé, à teneur réduite en antigènes) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés **dans la protection passive contre la coqueluche dans la petite enfance après immunisation maternelle pendant la grossesse.**

4.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non/ en cours
REPEVAX (vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)) <i>Sanofi Pasteur Europe</i>	Oui	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 3 ans en rappel après primovaccination. – la protection passive du nourrisson contre la coqueluche suite à la vaccination de la femme enceinte. REPEVAX doit être utilisé selon les recommandations officielles.	Date du RI : 20/11/2019 Date de l'inscription : 19/05/2004	Important	Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

4.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent de BOOSTRIXETRA (vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), adsorbé, à teneur réduite en antigènes) dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation est l'autre vaccin tétravalent REPEVAX.

5. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis (motif de la demande)	25 mai 2005 Inscription
Indication	<p>BOOSTRIXTETRA est indiqué en vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite chez les sujets à partir de l'âge de 4 ans.</p> <p>BOOSTRIXTETRA n'est pas indiqué en primovaccination.</p> <p>L'administration de BOOSTRIXTETRA doit se baser sur les recommandations officielles.</p>
SMR (libellé)	Le niveau de service médical rendu par ce vaccin est important chez l'adulte.
ASMR (libellé)	Le vaccin BOOSTRIXTETRA partage l'amélioration du service médical rendu de niveau IV (mineure) du vaccin REPEVAX 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> – une vaccination contre la coqueluche avec un vaccin acellulaire : <ul style="list-style-type: none"> • 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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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 : <ul style="list-style-type: none"> • 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.

Date de l'avis	7 septembre 2011
(motif de la demande)	Renouvellement d'inscription
Indication	<p>« BOOSTRIXETRA est indiqué en vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite chez les sujets à partir de l'âge de 4 ans.</p> <p>BOOSTRIXETRA n'est pas indiqué en primovaccination.</p> <p>L'administration de BOOSTRIXETRA doit se baser sur les recommandations officielles. »</p>
SMR (libellé)	Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans les populations recommandées par le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire de mars 2011.
ASMR (libellé)	Sans objet.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>– Adolescents de 16-18 ans</p> <p>1. ayant échappé au rappel à l'âge de 11-13 ans</p> <p>2. ayant reçu hors recommandation un rappel coquelucheux à l'âge de 5-6 ans.</p> <p>Le rappel coquelucheux de 11-13 ans est différé jusqu'à l'âge de 16-18 ans (utilisation d'un vaccin dTcaPolio)</p> <p>– Adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir</p> <p>– A l'occasion d'une grossesse, mise à jour des vaccinations des membres de l'entourage (enfant non à jour pour cette vaccination, adulte qui n'a pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des 10 dernières années), selon les modalités suivantes :</p> <p>1. durant la grossesse : père, fratrie et, le cas échéant, l'adulte en charge de la garde du nourrisson pendant les 6 premiers mois de vie</p> <p>2. mère : en post-partum immédiat</p> <p>Chez l'adulte, le délai minimal séparant une vaccination dTPolio de l'administration du vaccin quadrivalent peut être ramené à 2 ans.</p> <p>- Adultes n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des 10 dernières années, notamment à l'occasion du rappel décennal diphtérie-tétanospoliomyélite de 26-28 ans, avec le vaccin dTcaPolio.</p> <p>- Ensemble des personnels soignants, y compris dans les EHPAD, à l'occasion d'un rappel décennal dTPolio. Cette mesure s'applique aussi aux étudiants des filières médicales et paramédicales.</p> <p>- Rattrapage des professionnels en contact 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 le personnel de la petite enfance. Pour ces</p>

personnes, le délai minimal séparant une vaccination dTPolio de l'administration du vaccin quadrivalent peut être ramené à 2 ans.

Au total, la population concernée par cet avis de vaccination contre la coqueluche est comparable à la population cible décrite dans le précédent avis de transparence, à l'exception de la population des adolescents de 16-18 ans nécessitant un rattrapage coquelucheux, qui n'est pas quantifiable.

Date de l'avis (motif de la demande)	20 janvier 2016 Renouvellement d'inscription
Indication	« BOOSTRIXETRA est indiqué en vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite chez les sujets à partir de l'âge de 4 ans. BOOSTRIXETRA n'est pas indiqué en primovaccination. L'administration de BOOSTRIXETRA doit se baser sur les recommandations officielles. »
SMR (libellé)	Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BOOSTRIXETRA reste important dans l'indication et la population recommandée.
ASMR (libellé)	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La stratégie de prévention de la diphtérie, du tétanos, de la poliomyélite et de la coqueluche est définie par les recommandations vaccinales françaises :</p> <ul style="list-style-type: none">– Chez le nourrisson et l'enfant, la primovaccination comporte deux injections de vaccin combiné contenant les valences coqueluche et diphtérie à concentration normale (DTCaPolio) à l'âge de 2 et 4 mois, suivie d'une dose de rappel à l'âge de 11 mois. Les rappels ultérieurs sont recommandés à l'âge de 6 ans, avec un vaccin DTCaPolio, puis, entre 11 et 13 ans, avec un vaccin combiné contenant des doses réduites d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coquelucheux (dTcaPolio).– Chez l'adulte, à l'exception des personnes ayant reçu une vaccination contre la coqueluche au cours des cinq dernières années, un rappel est recommandé à l'âge de 25 ans (avec un rattrapage possible jusqu'à l'âge de 39 ans révolus), en utilisant le vaccin dTcaPolio. Les rappels de l'adulte sont ensuite recommandés aux âges de 45 et 65 ans puis tous les dix ans avec un vaccin dTPolio. La vaccination contre la coqueluche est également recommandée dans le cadre de la stratégie dite « du cocooning » et en milieu professionnel pour les personnels soignants dans leur ensemble. <p>En raison des tensions d'approvisionnement actuelles touchant les vaccins combinés contenant la valence coqueluche, des recommandations temporaires proposant une adaptation de la stratégie de vaccination ont été émises en février 2015 :</p>

- Chez le nourrisson, la vaccination telle que prévue au calendrier vaccinal est maintenue avec l'utilisation d'un vaccin hexavalent (DTCaPolio, Hib et hépatite B).
Le rappel prévu à l'âge de 6 ans s'effectue avec les vaccins tétravalents à dose réduite d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coquelucheux (dTcaPolio). Pour ces enfants, le rappel à l'âge de 11/13 ans s'effectuera avec un vaccin tétravalent (DTCaPolio).
- Chez l'adulte, les recommandations et notamment la stratégie du *cocooning* sont maintenues.

6. Analyse des données disponibles

Les principales données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles sont détaillées dans le RCP et dans la recommandation du collège de la HAS précitée, relative au vaccin tétravalent BOOSTRIXETRA¹.

Au total, 11 publications ont été retenues dont :

- une revue et méta-analyse⁷ ;
- trois études de cohortes rétrospectives^{8,9,10} ;
- trois études de cohortes rétrospectives qui ont utilisé la *screening method*^{11,12,13} ;
- trois études cas-témoins^{14,15,16} ;
- une étude écologique (analyse de séries chronologiques)¹⁷.

7 Nguyen HS et al. The optimal strategy for pertussis vaccination: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials and real-world data. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(1):52-67.e10.

8 Guzman-Holst A et al. Pertussis infant morbidity and mortality trends after universal maternal immunisation in Mexico: an ecological database study with time-series analysis. *Vaccine* 2021;39(16):2311-8.

9 Rowe SL et al. Maternal vaccination and infant influenza and pertussis. *Pediatrics* 2021;148(3):e2021051076.

10 Winter K et al. Effectiveness of prenatal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination on pertussis severity in infants. *Clin Infect Dis* 2017;64(1):9-14.

11 Amirthalingam G et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014;384(9953):1521-8.

12 Amirthalingam G et al. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin Infect Dis* 2016;63(Suppl 4):S236-S43.

13 Sancho Uriarte P et al. Effectiveness of dTpa vaccination during pregnancy in preventing whooping cough in infants under 3 months of age. Bizkaia, Basque Country, Spain. *Heliyon* 2019;5(2):e01207.

14 Romanin V et al. Maternal vaccination in Argentina: tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine effectiveness during pregnancy in preventing pertussis in infants <2 months of age. *Clin Infect Dis* 2020;70(3):380-7.

15 Godoy P et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn: a matched case-control study. *J Infect* 2021;83(5):554-8.

16 Quinn HE et al. Pertussis disease and antenatal vaccine effectiveness in Australian children. *Pediatr Infect Dis J* 2022;41(3):180-5.

17 Santana CP et al. Impact of Tdap vaccine during pregnancy on the incidence of pertussis in children under one year in Brazil: a time series analysis. *Vaccine* 2021;39(6):976-83.

6.1 Résumé & discussion

L'analyse des principales données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance chez la femme enceinte à partir du deuxième trimestre est résumée ci-après.

→ Immunogénicité de BOOSTRIXETRA (vaccin tétravalent adsorbé, à teneur réduite en antigènes)

L'immunogénicité conférée à la femme enceinte et à son nourrisson à la suite de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse est très largement décrite, quel que soit le vaccin utilisé. Les données publiées sont en faveur d'une réponse immunitaire satisfaisante chez la femme enceinte conférant une immunogénicité à son nourrisson par le transfert transplacentaire d'anticorps anticoquelucheux pendant au moins deux mois après la naissance, à un âge où l'enfant est encore trop jeune pour être vacciné.

L'influence des anticorps maternels sur la réponse immunitaire vaccinale du nourrisson, dite effet *blunting*, est décrite pour les valences coquelucheuse et diphtérique, mais n'est pas décrite pour la valence tétanique.

Cet effet *blunting* pose essentiellement la question de ses conséquences sur la protection des nourrissons recevant une primovaccination combinant les valences coquelucheuse et diphtérique.

Les conséquences de cet effet *blunting* sur la protection à terme des nourrissons primovaccinés sont difficiles à déterminer pour la coqueluche, en l'absence de corrélat immunologique de protection. Aucune preuve d'un effet *blunting* cliniquement significatif n'a été établie à ce jour pour la coqueluche ou la diphtérie.

Les pays où la recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte est appliquée depuis plusieurs années ont observé une diminution de la morbi-mortalité par coqueluche du nourrisson, sans rapporter par ailleurs une reprise d'épidémie de la diphtérie chez les enfants nés de mères vaccinées pendant la grossesse par un vaccin combinant les valences coquelucheuse et diphtérique.

→ Efficacité en vie réelle chez le nourrisson

L'analyse exhaustive de la littérature des dix dernières années montre que la vaccination de la femme enceinte contre la coqueluche a une efficacité élevée en vie réelle lorsque l'on considère son impact sur l'infection par la coqueluche.

Une méta-analyse a rapporté un Odds ratio de 0,22 ; IC_{95%} = [0,14 ; 0,33] pour la réduction de l'incidence de la coqueluche chez les nourrissons de moins de 3 mois, par rapport aux nourrissons nés de mères non vaccinées⁷.

Les estimations directes de l'efficacité vaccinale en vie réelle contre la coqueluche dans d'autres publications non prises en compte dans la méta-analyse varient de 80,1 % ; IC_{95%} = [37,1 ; 93,8] à 91% ; IC_{95%} = [88 ; 94] pour les nourrissons âgés de moins de 2 à 3 mois^{9,12}.

La vaccination a eu un impact sur la diminution des hospitalisations liées à la coqueluche chez les nourrissons de moins de 2 mois (entre 58,3 % ; IC_{95%} = [14,9 ; 79,6] et 84,3 % ; IC_{95%} = [26,1 ; 96,7] pour les estimations directes)^{10,16} et sur la diminution de la mortalité attribuable à la coqueluche chez le nourrisson de moins de 3 mois (environ 95 % ; IC_{95%} = [79 ; 100] en Angleterre et au pays de Galles, bien qu'une deuxième étude réalisée au Mexique chez les nourrissons de moins de 2 mois n'ait pas rapporté de résultat statistiquement significatif)¹².

→ Tolérance

Les données de sécurité et de tolérance de la vaccination maternelle contre la coqueluche sont rassurantes. La vaccination n'est pas associée à un risque accru d'évènements indésirables chez la femme enceinte, le fœtus ou le nouveau-né, et présente un bon profil de tolérance.

Une recherche effectuée par l'ANSM afin d'évaluer la sécurité des vaccins REPEVAX et BOOSTRIXETRA n'a montré aucun signalement de sécurité à Mayotte.

Les données de sécurité en faveur d'une possible co-administration des vaccinations contre la coqueluche et contre la grippe chez la femme enceinte sont rassurantes.

→ Discussion

Sur la base des données d'immunogénicité et d'efficacité en vie réelle, ainsi que d'un profil de tolérance favorable chez la femme enceinte, il est attendu un impact de BOOSTRIXETRA (vaccin tétravalent adsorbé, à teneur réduite en antigènes) sur la morbi-mortalité contre la coqueluche chez les jeunes nourrissons par protection passive après vaccination de la femme enceinte à partir du deuxième trimestre de grossesse.

En conséquence, BOOSTRIXETRA, au même titre que REPEVAX, contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention des infections à coqueluche et de ses complications chez les nouveau-nés et les nourrissons les plus jeunes.

6.2 Programme d'études

Sans objet.

7. Place dans la stratégie thérapeutique¹

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

– Concernant la coqueluche causée par la bactérie *Bordetella pertussis*

- L'infection de la coqueluche chez les nourrissons les plus jeunes est grave, voire mortelle. En France, la coqueluche continue à circuler et les nourrissons non vaccinés sont encore à risque d'infection pendant leurs trois premiers mois de vie.
- Plus de 90 % de décès par coqueluche surviennent chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 6 mois.
- Les parents (41 à 57 % des cas) et la fratrie (17 à 24 % des cas) sont les principales sources de contamination chez les nouveau-nés/nourrissons. Les mères seraient plus souvent à l'origine de l'infection que les pères.
- La contamination des nouveau-nés et jeunes nourrissons avant qu'ils soient en âge d'être vaccinés (à l'âge de 2 mois) peut être évitée par la vaccination de leur entourage. Cependant, selon une étude publiée en 2016, plus de dix ans après la mise en place de la stratégie du *cocooning*, la couverture vaccinale anticoquelucheuse de l'entourage du nourrisson reste inférieure à celle attendue pour empêcher la transmission de la maladie aux nouveau-nés/nourrissons.
- La vaccination des femmes enceintes peut contribuer à la protection du nouveau-né et nourrisson encore trop jeune pour être vacciné.

- **Concernant les recommandations de la vaccination contre la coqueluche de la femme enceinte dans un but de protection du jeune nourrisson**
 - La vaccination de la femme enceinte contre la coqueluche est recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO).
 - La stratégie de vaccination de la femme enceinte a été adoptée par la France à Mayotte en 2018 en raison d'une épidémie de cas de coqueluche.
 - La stratégie de vaccination chez la femme enceinte a été mise en place dans plusieurs pays depuis dix ans : en Europe (Espagne, Irlande, Royaume-Uni, République tchèque, Belgique, Suisse) en Amérique (Argentine, Brésil, Canada, Colombie, États-Unis, Mexique) et en Océanie (Australie, Nouvelle-Zélande).
 - Les arguments ayant conduit à recommander la vaccination maternelle dans ces différents pays sont convergents : le vaccin est bien toléré et présente une bonne efficacité chez la femme enceinte ; la protection des nouveau-nés et jeunes nourrissons est assurée par le transfert passif transplacentaire d'anticorps maternels grâce à la vaccination en attendant que l'enfant soit éligible à son schéma de primovaccination anticoquelucheux.
 - Les recommandations concernant le stade de la grossesse auquel la vaccination doit être réalisée varient selon les pays entre 13 et 38 SA. La majorité des pays recommande cette vaccination entre 20 et 32 SA. La FIGO recommande de vacciner les femmes entre 27 et 36 SA.
 - Les données médico-économiques disponibles montrent que la stratégie visant à vacciner les femmes enceintes est plus coût-efficace que la stratégie du *cocooning*.

- **Concernant la disponibilité en France de deux vaccins contre la coqueluche indiqués pour la vaccination de la femme enceinte pendant sa grossesse**
 - Les vaccins REPEVAX et BOOSTRIX/TETRA sont tous deux indiqués pour la vaccination de la femme enceinte, conformément à leur autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

- **Concernant l'immunogénicité, la sécurité, la tolérance et l'efficacité de la vaccination contre la coqueluche de la femme enceinte**
 - Les données d'immunogénicité publiées sont en faveur d'une réponse immunitaire satisfaisante chez la femme enceinte conférant une bonne immunogénicité aux nouveau-nés par le passage transplacentaire d'anticorps anticoquelucheux.
 - Un effet inhibiteur des anticorps maternels sur la production d'anticorps par le système immunitaire du nourrisson, appelé effet *blunting*, est décrit pour les valences coquelucheuse et diphtérique, mais n'est pas décrit pour la valence tétanique. À ce jour, l'impact de cet effet *blunting* sur la protection contre la coqueluche et la diphtérie des enfants nés de mères vaccinées contre la coqueluche pendant la grossesse, et ayant bénéficié d'une primovaccination par un vaccin combinant les valences coquelucheuse, diphtérique n'a pas été démontré.
 - Les données d'efficacité en vie réelle de la vaccination des femmes enceintes ont montré une réduction du taux d'incidence, du nombre d'hospitalisations et de la mortalité due à la coqueluche chez les enfants de 0 à 2 mois.
 - Les données en vie réelle sur plus de dix ans montrent que la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse a un bon profil de sécurité et de tolérance chez la femme enceinte, le fœtus ou le nouveau-né.
 - Les études publiées ne permettent pas de recommander précisément une période particulière de vaccination pendant la grossesse.

- **Concernant l’acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse par les femmes enceintes et les professionnels de santé**
 - Les enquêtes évaluant l’acceptabilité de la vaccination contre la coqueluche pendant la grossesse par les femmes enceintes et les professionnels de santé aussi bien en France qu’à l’étranger sont encourageantes.

La HAS recommande la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte à partir du deuxième trimestre de grossesse, en privilégiant la période entre 20 et 36 SA, afin d’augmenter le transfert transplacentaire passif des anticorps maternels et d’assurer une protection optimale du nouveau-né. La vaccination pendant la grossesse peut se faire avec un vaccin trivalent (dTca) ou tétravalent (dTcaP) selon disponibilité.

La HAS recommande que la vaccination contre la coqueluche soit effectuée pour chaque grossesse. Une femme ayant reçu un vaccin contre la coqueluche avant sa grossesse doit également être vaccinée pendant la grossesse en cours afin de s’assurer que suffisamment d’anticorps soient transférés par passage transplacentaire pour protéger le nouveau-né à venir. Dans tous les cas, un délai minimal d’un mois devra être respecté par rapport au dernier vaccin dTP.

En l’absence de vaccination de la femme enceinte pendant la grossesse, la vaccination est recommandée :

- **pour la mère en *post-partum* immédiat**, avant la sortie de la maternité, même si elle allaite, conformément à la stratégie actuelle de *cocooning* ;
- **pour l’entourage du nouveau-né** (parents, fratrie, grands-parents et autres personnes susceptibles d’être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses six premiers mois) au plus tard à la naissance de l’enfant.

La HAS précise que, lorsque la mère a été vaccinée pendant sa grossesse et qu’au moins un mois s’est écoulé entre la vaccination et l’accouchement, il n’est plus nécessaire de vacciner l’entourage proche du nourrisson.

La HAS recommande toutefois que la vaccination contre la coqueluche soit réalisée de préférence pendant la grossesse ; cette stratégie ayant démontré une meilleure efficacité vaccinale en vie réelle pour protéger le nourrisson dans les premiers mois de vie et en attendant sa propre vaccination. La HAS indique que la vaccination contre la coqueluche de la femme enceinte peut être effectuée en même temps que la vaccination contre la grippe saisonnière et/ou la COVID-19 (toutefois, alors que la vaccination contre la coqueluche doit être réalisée préférentiellement au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse, les vaccinations contre la COVID-19 et la grippe doivent être réalisées dès que possible au cours de la grossesse).

La HAS souligne que le calendrier vaccinal des nourrissons doit être suivi conformément aux recommandations en vigueur, que la mère ait été vaccinée ou non pendant la grossesse.

La HAS a récemment recommandé l’extension des compétences vaccinales aux infirmiers, pharmaciens et sages-femmes pour les vaccins diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite qui sont inclus dans cette recommandation, de même que les vaccins contre la grippe. Cela permettra à un plus grand nombre de professionnels de santé de vacciner la femme enceinte, augmentant ainsi les occasions d’atteindre cette population pendant le suivi de la grossesse. Pour soutenir cette stratégie, **la HAS encourage que ces vaccins soient disponibles dans les maternités et autres centres de soins prenant en charge des femmes enceintes pour être administrés à la femme enceinte lors de l’un des examens règlementaires de suivi de la grossesse.**

La HAS encourage tous les professionnels de santé qui prennent en charge les femmes enceintes à s’engager dans le programme de vaccination de la femme enceinte contre la

coqueluche. Les professionnels de santé auront en effet un rôle essentiel à jouer dans la promotion de la vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte.

La HAS encourage l'évaluation de l'impact global de la stratégie de vaccination contre la coqueluche en menant des enquêtes pour évaluer la couverture vaccinale obtenue chez les femmes enceintes, ainsi que dans l'entourage du nouveau-né.

La HAS recommande que la proposition de vaccination des femmes enceintes soit accompagnée d'une formation de l'ensemble des professionnels de santé impliqués. Cette formation devra porter tant sur les aspects techniques que sur la communication et l'information à apporter aux femmes enceintes, en particulier sur l'importance de la protection du nouveau-né puis du jeune nourrisson.

La HAS recommande qu'une première information sur la vaccination soit donnée aux parents dès le début du suivi de la grossesse, et idéalement lors des visites pré-conceptionnelles.

La HAS recommande que soient développés des supports d'information adaptés aux différents publics, y compris les parents et futurs parents, les professionnels de santé impliqués dans le suivi de grossesse/périnatalité (gynécologues, sages-femmes), les médecins généralistes, les infirmiers puériculteurs, les pharmaciens et les pédiatres.

Place de BOOSTRIXETRA (vaccin tétravalent adsorbé, à teneur réduite en antigènes) dans la stratégie thérapeutique :

La Commission considère que BOOSTRIXETRA (vaccin tétravalent adsorbé, à teneur réduite en antigènes) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la protection passive contre la coqueluche dans la petite enfance après immunisation maternelle pendant la grossesse.

La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les infections à coqueluche et les complications associées. Une bonne couverture vaccinale des nourrissons les plus jeunes est indispensable.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

8. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

8.1 Service Médical Rendu

- La coqueluche est une infection des voies respiratoires hautement contagieuse. Elle est responsable de quintes de toux fréquentes et prolongées. L'infection de la coqueluche chez les nourrissons les plus jeunes est grave, voire mortelle.
- La spécialité BOOSTRIXETRA (vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), adsorbé, à teneur réduite en antigènes) est un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important.
- Il existe une alternative vaccinale directement comparable associant les mêmes valences (REPEVAX).
- BOOSTRIXETRA (vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), adsorbé, à teneur réduite en antigènes) peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'infection de la coqueluche chez les nourrissons dont plus de 90 % des décès surviennent au cours des six premiers mois de vie. Le nombre moyen annuel de décès attribuable à la coqueluche est estimé à 2,6 ;
- de l'objectif de santé publique visant à réduire la morbidité et la mortalité de cette infection ;
- du fait que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les infections à coqueluche ;
- du besoin médical à étoffer l'offre vaccinale contre les infections de la coqueluche ;
- d'un impact attendu de la spécialité BOOSTRIXETRA sur la réduction de l'incidence des infections de la coqueluche et sur la morbi-mortalité associée au vu des données d'immunogénicité et d'efficacité disponibles, ainsi que d'un profil de tolérance rassurant chez la femme enceinte, le fœtus ou le nouveau-né ;
- d'un impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins (réduction des hospitalisations) ;

BOOSTRIXETRA (vaccin tétravalent adsorbé, à teneur réduite en antigènes) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique pour la protection passive contre la coqueluche dans la petite enfance après immunisation maternelle pendant la grossesse.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BOOSTRIXETRA (vaccin tétravalent adsorbé, à teneur réduite en antigènes) est important dans la protection passive contre la coqueluche dans la petite enfance après immunisation maternelle pendant la grossesse, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 7 avril 2022.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de BOOSTRIXETRA (vaccin tétravalent adsorbé, à teneur réduite en antigènes) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des

collectivités dans la protection passive contre la coqueluche dans la petite enfance après immunisation maternelle pendant la grossesse, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 7 avril 2022 et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %

8.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical insuffisamment couvert dans la protection des nouveau-nés et des nourrissons au cours des trois premiers mois de vie contre les infections à coqueluche et ses complications,
- de la réponse immunitaire induite par BOOSTRIXETRA (vaccin tétravalent adsorbé, à teneur réduite en antigènes) chez la femme enceinte conférant une immunogénicité à son nourrisson par le transfert transplacentaire d'anticorps anticoquelucheux pendant au moins deux mois après la naissance,
- d'une efficacité en vie réelle ayant montré un impact sur la réduction de l'incidence de la coqueluche chez les nourrissons de moins de 3 mois, par rapport aux nourrissons nés de mères non vaccinées (OR = 0,22, IC_{95%} = [0,14 ; 0,33]), ainsi que la diminution des hospitalisations liées à la coqueluche (estimations directes comprises entre 58 % et 84 %) et sur la mortalité attribuable à la coqueluche (environ 95 %; IC_{95%} = [79 ; 100] en Angleterre et au pays de Galles) chez le nourrisson de moins de 3 mois,
- du profil de tolérance favorable chez la femme enceinte, le fœtus ou le nouveau-né, sans risque accru d'évènements indésirables,

la Commission considère que BOOSTRIXETRA (vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), adsorbé, à teneur réduite en antigènes), apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), dans la protection passive contre la coqueluche dans la petite enfance après immunisation maternelle pendant la grossesse.

8.3 Population cible

La population cible de BOOSTRIXETRA (vaccin tétravalent adsorbé, à teneur réduite en antigènes) est représentée par les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse, en privilégiant la période entre 20 et 36 SA, pour la protection passive contre la coqueluche dans la petite enfance après immunisation maternelle, conformément aux recommandations nationales en vigueur.

Selon les données de l'INSEE, le nombre de naissances en France est estimé à 741 260 en 2021¹⁸.

Dans certaines situations où la vaccination de la femme enceinte pendant la grossesse n'a pas été possible, la stratégie de *cocooning* reste de vigueur. Ainsi, il est recommandé de vacciner la mère en *post-partum* le plus tôt possible avant la sortie de la maternité et l'entourage du nouveau-né (parents, fratrie, grands-parents et autres personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses six premiers mois).

¹⁸ Institut nationale de la statistique et des études économiques. INSEE. Naissances par mois en 2021. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6041515?sommaire=5348638#tableau-figure1> [Consulté le 17/06/2022].

La population cible de BOOSTRIXETRA (vaccin tétravalent adsorbé, à teneur réduite en antigènes) est estimée à au moins 740 000 femmes enceintes pour la protection passive contre la coqueluche dans la petite enfance après immunisation maternelle à partir du deuxième trimestre de grossesse. Il s'agit toutefois d'une borne inférieure dans les rares cas où la vaccination au cours de la grossesse n'a pas été réalisable et qu'une stratégie dite de *cocooning* doit être mise en place.

9. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission insiste pour qu'une communication soit menée auprès des femmes enceintes et des professionnels de santé ayant les compétences vaccinales afin d'augmenter le taux de couverture vaccinale contre la coqueluche via la stratégie de la protection passive par immunisation au cours de la grossesse.

La Commission soutient la demande formulée dans les recommandations vaccinales de la HAS d'avril 2022 à ce que les vaccins anticoquelucheux soient disponibles dans les maternités et autres centres de soins prenant en charge des femmes enceintes, pour être administrés à la femme enceinte lors de l'un des examens réglementaires de suivi de la grossesse.

→ Autres demandes

La Commission regrette l'absence de mise à disposition à ce jour d'un vaccin monovalent à valence coqueluche acellulaire, présentation pharmaceutique déjà privilégiée dans son avis d'inscription relatif à BOOSTRIXETRA (vaccin tétravalent adsorbé, à teneur réduite en antigènes)².

10. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 10 juin 2022. Date d'examen et d'adoption : 31 août 2022.	
Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)	Non	
Expertise externe	Non	
Présentations concernées	BOOSTRIXETRA, suspension injectable en seringue préremplie – B/1 suspension en seringue préremplie 0,5 mL, munie d'un bouchon avec aiguille (CIP : 34009 367 738 7 5) – B/1 suspension en seringue préremplie 0,5 mL, munie d'un bouchon sans aiguille (CIP : 34009 367 739 3 6)	
Demandeur	GLAXOSMITHKLINE	
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)	
AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 7 janvier 2005 Date des rectificatifs et teneur : 10 novembre 2020, approbation de la variation « Immunisation maternelle » (DE/H/0466/003-004/II/184)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Non listé	
Code ATC	J J07 J07C J07CA J07CA02	Anti-infectieux généraux à usage systémique Vaccins Vaccins bactériens et viraux associés Vaccins bactériens et viraux associés diphthérie - coqueluche - poliomyélite - tétanos

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

11. Annexe. Tableau comparatif des modifications du RCP de BOOSTRIXETRA

En jaune, les textes ajoutés

En vert, les textes modifiés

En rose, les textes supprimés

RCP en date du 16 février 2015	RCP en vigueur depuis le 5 avril 2022
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT	
BOOSTRIXETRA, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), (adsorbé, à teneur réduite en antigènes)	BOOSTRIXETRA, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), (adsorbé, à teneur réduite en antigènes)
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	
<p>Une dose (0,5ml) contient :</p> <p>Anatoxine diphtérique¹ ≥ 2 Unités Internationales (UI) (2,5 Lf)</p> <p>Anatoxine tétanique¹ ≥ 20 Unités Internationales (UI) (5 Lf)</p> <p>Antigènes de Bordetella pertussis :</p> <p>Anatoxine pertussique¹ 8 microgrammes</p> <p>Hémagglutinine filamenteuse¹ 8 microgrammes</p> <p>Pertactine¹ 2,5 microgrammes</p> <p>Virus poliomyélitique inactivé:</p> <p>type 1 (souche Mahoney)² 40 Unités antigène D</p> <p>type 2 (souche MEF-1)² 8 Unités antigène D</p> <p>type 3 (souche Saukett)² 32 Unités antigène D</p> <p>¹Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH)₃) 0,3 milligrammes Al₃⁺</p> <p>et phosphate d'aluminium (AlPO₄) 0,2 milligrammes Al₃⁺</p> <p>²produit sur cellules VERO</p>	<p>Une dose (0,5ml) contient :</p> <p>Anatoxine diphtérique¹ ≥ 2 Unités Internationales (UI) (2,5 Lf)</p> <p>Anatoxine tétanique¹ ≥ 20 Unités Internationales (UI) (5 Lf)</p> <p>Antigènes de Bordetella pertussis :</p> <p>Anatoxine pertussique¹ 8 microgrammes</p> <p>Hémagglutinine filamenteuse¹ 8 microgrammes</p> <p>Pertactine¹ 2,5 microgrammes</p> <p>Virus poliomyélitique inactivé:</p> <p>type 1 (souche Mahoney)² 40 Unités antigène D</p> <p>type 2 (souche MEF-1)² 8 Unités antigène D</p> <p>type 3 (souche Saukett)² 32 Unités antigène D</p> <p>¹Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (Al(OH)₃) 0,3 milligrammes Al₃⁺</p> <p>et phosphate d'aluminium (AlPO₄) 0,2 milligrammes Al₃⁺</p> <p>²produit sur cellules VERO</p>

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Le vaccin peut contenir des traces de formaldéhyde, de néomycine et de polymyxine qui ont été utilisées au cours du processus de fabrication (voir rubrique 4.3).

Excipients à effet notoire

Le vaccin contient moins de 0,07 nanogramme d'acide para-aminobenzoïque par dose et 0,0298 microgramme de phénylalanine par dose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable en seringue préremplie.

BOOSTRIXETTRA est une suspension opalescente blanche.

Suspension injectable en seringue préremplie.

BOOSTRIXETTRA est une suspension opalescente blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BOOSTRIXETTRA est indiqué en vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite chez les sujets à partir de l'âge de 4 ans (voir rubrique 4.2).

BOOSTRIXETTRA n'est pas indiqué en primovaccination.

L'administration de BOOSTRIXETTRA doit se baser sur les recommandations officielles.

BOOSTRIXETTRA est indiqué en vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite chez les sujets à partir de l'âge de 3 ans (voir rubrique 4.2).

BOOSTRIXETTRA est également indiqué dans la protection passive contre la coqueluche dans la petite enfance après immunisation maternelle pendant la grossesse (voir rubriques 4.2, 4.6, 5.1).

L'administration de BOOSTRIXETTRA doit se baser sur les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Une dose unique de 0,5 ml est recommandée.

BOOSTRIXETTRA peut être administré à partir de l'âge de 4 ans.

BOOSTRIXETTRA contient les antigènes diphtériques, tétaniques et coquelucheux à doses réduites, en combinaison avec les antigènes poliomyelitiques. Par conséquent, BOOSTRIXETTRA doit être administré

Posologie

Une dose unique de 0,5 ml est recommandée.

BOOSTRIXETTRA peut être administré à partir de l'âge de 3 ans.

BOOSTRIXETTRA est un vaccin à teneur réduite en antigène diphtérique, tétanique et coquelucheux, en combinaison avec les antigènes poliomyelitiques. Par conséquent, BOOSTRIXETTRA doit être administré conformément aux recommandations officielles et/ou aux pratiques locales.

conformément aux recommandations officielles et/ou aux pratiques locales.

Chez les sujets de 40 ans et plus qui n'ont reçu aucun vaccin diphtérique ou tétanique au cours des 20 dernières années (y compris ceux qui n'ont jamais été vaccinés ou ceux dont le statut vaccinal était inconnu), une dose de BOOSTRIXETRA induit une réponse immunitaire contre la coqueluche et protège contre le tétanos et la diphtérie dans la plupart des cas. Deux doses supplémentaires de vaccin diphtérique et tétanique permettront de maximiser la réponse contre la diphtérie et le tétanos lorsqu'elles sont administrées un mois et six mois après la première dose (voir rubrique 5.1).

BOOSTRIXETRA peut être utilisé chez des sujets présentant des blessures à risque tétanigène qui avaient préalablement reçu une primovaccination par un vaccin tétanique et pour qui, un rappel contre la diphtérie, la coqueluche et la poliomyélite est indiqué. Des immunoglobulines tétaniques doivent être administrées de façon concomitante selon les recommandations officielles.

Les injections de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite doivent être réalisées à des intervalles conformes aux recommandations officielles.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de BOOSTRIXETRA chez les enfants de moins de 4 ans n'ont pas été évaluées.

Mode d'administration

BOOSTRIXETRA doit être administré par voie intramusculaire profonde, de préférence dans le muscle deltoïde (voir rubrique 4.4).

BOOSTRIXETRA peut être administré aux femmes enceintes au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse conformément aux recommandations officielles (voir rubriques 4.1, 4.6 et 5.1).

BOOSTRIXETRA peut aussi être administré chez les adolescents et les adultes avec un statut vaccinal inconnu ou ayant reçu une vaccination incomplète contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche dans le cadre d'un calendrier de vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite. Sur la base de données chez l'adulte, deux doses supplémentaires de vaccin diphtérique et tétanique sont recommandées à un et six mois après la première dose pour maximiser la réponse du vaccin contre la diphtérie et le tétanos (voir rubrique 5.1).

BOOSTRIXETRA peut être utilisé chez des sujets présentant des blessures à risque tétanigène qui avaient préalablement reçu une primovaccination par un vaccin tétanique et pour qui, un rappel contre la diphtérie, la coqueluche et la poliomyélite est indiqué. Des immunoglobulines tétaniques doivent être administrées de façon concomitante selon les recommandations officielles.

Les injections de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite doivent être réalisées à des intervalles conformes aux recommandations officielles.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de BOOSTRIXETRA chez les enfants de moins de 3 ans n'ont pas été évaluées.

Mode d'administration

BOOSTRIXETRA doit être administré par voie intramusculaire profonde, de préférence dans le muscle deltoïde (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés en section 6.1 ou à la néomycine ou à la polymyxine.

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique 6.1 ou à la néomycine, à la polymyxine ou au formaldéhyde.

Hypersensibilité antérieure à un vaccin contenant les valences diphtérique, tétanique, coquelucheuse ou poliomyélitique.

BOOSTRIXETRA ne doit pas être administré aux sujets ayant présenté une encéphalopathie d'origine inconnue dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin contenant la valence coqueluche.

Dans ces circonstances, la vaccination contre la coqueluche doit être arrêtée et le schéma de vaccination doit être poursuivi par des vaccins diphtérique, tétanique et poliomyélitique.

BOOSTRIXETRA ne doit pas être administré aux sujets ayant présenté une thrombocytopénie transitoire ou des complications neurologiques (pour les convulsions ou les épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, voir rubrique 4.4) à la suite d'une vaccination antérieure contre la diphtérie et/ou le tétanos.

Comme pour les autres vaccins, la vaccination par BOOSTRIXETRA doit être différée chez les sujets souffrant d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication.

Hypersensibilité antérieure à un vaccin contenant les valences diphtérique, tétanique, coquelucheuse ou poliomyélitique.

BOOSTRIXETRA ne doit pas être administré aux sujets ayant présenté une encéphalopathie d'origine inconnue dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin contenant la valence coqueluche.

Dans ces circonstances, la vaccination contre la coqueluche doit être arrêtée et le schéma de vaccination doit être poursuivi par des vaccins diphtérique, tétanique et poliomyélitique.

BOOSTRIXETRA ne doit pas être administré aux sujets ayant présenté une thrombocytopénie transitoire ou des complications neurologiques (pour les convulsions ou les épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, voir rubrique 4.4) à la suite d'une vaccination antérieure contre la diphtérie et/ou le tétanos.

Comme pour les autres vaccins, la vaccination par BOOSTRIXETRA doit être différée chez les sujets souffrant d'infections fébriles sévères aiguës. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (notamment pour les vaccinations antérieures et les événements indésirables ayant pu survenir).

Si la survenue de l'un des événements suivants est chronologiquement liée à l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse la décision d'administrer d'autres doses de vaccins contenant la valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée :

Fièvre supérieure ou égale à 40°C, dans les 48 heures, sans autre cause identifiable.

Collapsus ou pseudo-état de choc (syndrome d'hypotonie-hyporéactivité) dans les 48 heures après la vaccination.

Cris persistants, inconsolables pendant une durée supérieure ou égale à 3 heures, survenant dans les 48 heures après la vaccination.

Convulsions, avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours après la vaccination.

La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (notamment pour les vaccinations antérieures et les événements indésirables ayant pu survenir).

Si la survenue de l'un des événements suivants est chronologiquement liée à l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse la décision d'administrer d'autres doses de vaccins contenant la valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée :

Fièvre supérieure ou égale à 40°C, dans les 48 heures **après la vaccination**, sans autre cause identifiable.

Collapsus ou pseudo-état de choc (syndrome d'hypotonie-hyporéactivité) dans les 48 heures après la vaccination.

Cris persistants, inconsolables pendant une durée supérieure ou égale à 3 heures, survenant dans les 48 heures après la vaccination.

Convulsions, avec ou sans fièvre, survenant dans les 3 jours après la vaccination.

Il peut exister certaines circonstances, notamment en cas d'incidence élevée de coqueluche, où les bénéfices potentiels de la vaccination dépassent les risques éventuels.

Comme pour toute vaccination, le rapport bénéfice risque de réaliser une vaccination par BOOSTRIXETRA ou de la reporter, chez un enfant souffrant d'une maladie neurologique sévère qu'elle soit nouvelle ou évolutive doit être évalué avec attention.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

BOOSTRIXETRA doit être administré avec précaution chez des sujets présentant une thrombocytopénie (voir rubrique 4.3) ou un trouble de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir lors d'une administration intramusculaire.

Une pression ferme doit être exercée au site d'injection (sans frotter) pendant au moins 2 minutes.

BOOSTRIXETRA ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Des antécédents personnels **ou familiaux** de convulsions **ou** des antécédents familiaux d'événement indésirable suivant une vaccination Diphtérie-Tétanos-Coqueluche (DTC) ne sont pas des contre-indications.

L'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) n'est pas considérée comme une contre-indication. La réponse immunitaire attendue risque de ne pas être obtenue après vaccination chez des patients immunodéprimés.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Comme pour tous les vaccins, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez toutes les personnes vaccinées.

Il peut exister certaines circonstances, notamment en cas d'incidence élevée de coqueluche, où les bénéfices potentiels de la vaccination dépassent les risques éventuels.

Comme pour toute vaccination, le rapport bénéfice risque de réaliser une vaccination par BOOSTRIXETRA ou de la reporter, chez un enfant souffrant d'une maladie neurologique sévère qu'elle soit nouvelle ou évolutive doit être évalué avec attention.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

BOOSTRIXETRA doit être administré avec précaution chez des sujets présentant une thrombocytopénie (voir rubrique 4.3) ou un trouble de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir lors d'une administration intramusculaire. **Sous réserve de la conformité aux recommandations officielles, le vaccin peut être administré à ces sujets par voie sous-cutanée. Pour ces deux voies d'administration,** une pression ferme doit être exercée au site d'injection (sans frotter) pendant au moins 2 minutes.

BOOSTRIXETRA ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Des antécédents personnels de convulsions **fébriles**, des antécédents familiaux **de convulsions ou des antécédents familiaux** d'événement indésirable suivant une vaccination Diphtérie-Tétanos-Coqueluche (DTCa) ne sont pas des contre-indications.

L'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) n'est pas considérée comme une contre-indication. La réponse immunitaire attendue risque de ne pas être obtenue après vaccination chez des patients immunodéprimés.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, voire même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres

durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Comme pour tous les vaccins, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez toutes les personnes vaccinées.

Excipients à effet notoire

BOOSTRIXTETRA contient de l'acide para-aminobenzoïque. Il peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées), et exceptionnellement, des bronchospasmes.

Ce médicament contient 0,0298 microgramme de phénylalanine dans chaque dose. La phénylalanine peut être dangereuse pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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

Utilisation avec d'autres vaccins ou immunoglobulines

Boostrixtetra peut être administré simultanément au vaccin Papillomavirus Humain sans interférence cliniquement significative sur la réponse immunitaire de chacun des vaccins quelle que soit la valence.

L'administration simultanée de BOOSTRIXTETRA et d'autres vaccins ou avec des immunoglobulines n'a pas été spécifiquement étudiée.

Il est peu probable qu'une co-administration interfère avec les réponses immunitaires.

Utilisation avec d'autres vaccins ou immunoglobulines

BOOSTRIXTETRA peut être administré simultanément aux vaccins monovalents ou combinés suivants : rougeole, oreillons, rubéole, varicelle (ROR/V) et au vaccin Papillomavirus Humain (HPV) sans interférence cliniquement significative sur la réponse immunitaire de chacun des vaccins quelle que soit la valence (voir rubrique 4.8).

L'administration simultanée de BOOSTRIXTETRA avec d'autres vaccins ou avec des immunoglobulines n'a pas été spécifiquement étudiée.

Il est peu probable qu'une co-administration interfère avec les réponses immunitaires.

Si l'administration simultanée de BOOSTRIXETRA avec d'autres vaccins ou des immunoglobulines est nécessaire, les produits doivent être injectés en des sites d'injection séparés en accord avec les recommandations en vigueur.

Utilisation avec un traitement immunosuppresseur

Comme pour tout vaccin, les sujets recevant un traitement immunosuppresseur peuvent ne pas avoir une réponse immunitaire satisfaisante.

Si l'administration simultanée de BOOSTRIXETRA avec d'autres vaccins ou des immunoglobulines est nécessaire, les produits doivent être injectés en des sites d'injection séparés en accord avec les recommandations en vigueur.

Utilisation avec un traitement immunosuppresseur

Comme pour tout vaccin, les sujets recevant un traitement immunosuppresseur peuvent ne pas avoir une réponse immunitaire satisfaisante.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire ou foetal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Grossesse

BOOSTRIXETRA peut être utilisé au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse conformément aux recommandations officielles.

Pour les données relatives à la prévention de la coqueluche chez les nourrissons nés de femmes vaccinées pendant la grossesse, voir rubrique 5.1

Les données de sécurité provenant d'une étude clinique contrôlée et randomisée (341 participantes) et d'une étude observationnelle prospective (793 participantes) dans laquelle BOOSTRIX (composants diphtérique-tétanique-coquelucheux de BOOSTRIXETRA) a été administré à des femmes enceintes au cours du troisième trimestre de grossesse, n'ont pas montré d'évènements indésirables liés au vaccin sur la gestation ou la santé du fœtus/nouveau-né.

Des données de sécurité d'études cliniques prospectives sur l'utilisation de BOOSTRIXETRA ou de BOOSTRIX pendant le premier et le deuxième trimestre de grossesse ne sont pas disponibles.

Les données de surveillance passive de femmes enceintes, ayant reçu soit BOOSTRIX soit BOOSTRIXETRA (vaccin dTcaP) au cours du 2ème ou 3ème trimestre de grossesse, n'ont pas montré d'évènements indésirables liés au vaccin sur la gestation ou la santé du fœtus/nouveau-né.

Comme avec d'autres vaccins inactivés, il n'est pas attendu que la vaccination avec BOOSTRIXETRA soit délétère pour le fœtus quel que soit le trimestre de la grossesse. Les études conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire ou foetal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Comme avec d'autres vaccins inactivés, il n'est pas attendu que la vaccination avec BoostrixTetra soit délétère pour le fœtus.

Cependant, les données d'études cliniques prospectives chez l'homme sur l'utilisation de BoostrixTetra pendant la grossesse ne sont pas disponibles. Par conséquent, BoostrixTetra ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité et si les bénéfices attendus l'emportent sur les éventuels risques pour le fœtus.

Aucun effet tératogène n'a été observé suite à l'administration de vaccins contenant des anatoxines diphtériques ou tétaniques, ou des virus polio-myélitiques inactivés à des femmes enceintes.

Allaitement

L'effet de l'administration de BOOSTRIXTETRA pendant l'allaitement n'a pas été évalué. Néanmoins, comme BOOSTRIXTETRA contient des anatoxines et des antigènes inactivés, aucun risque pour l'enfant allaité ne doit être attendu. Les bénéfices comparés au risque d'administrer BOOSTRIXTETRA aux femmes qui allaitent doivent être évalués par les professionnels de santé.

Fertilité

Aucune donnée d'études cliniques prospectives chez l'homme n'est disponible. Les études conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la fertilité des femelles (voir rubrique 5.3).

Allaitement

L'effet de l'administration de BOOSTRIXTETRA pendant l'allaitement n'a pas été évalué. Néanmoins, comme BOOSTRIXTETRA contient des anatoxines et des antigènes inactivés, aucun risque pour l'enfant allaité ne devrait être attendu. Les bénéfices comparés au risque d'administrer BOOSTRIXTETRA aux femmes qui allaitent doivent être évalués par les professionnels de santé.

Fertilité

Aucune donnée d'études cliniques prospectives chez l'homme n'est disponible. Les études conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la fertilité des femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il est **improbable** que le vaccin affecte la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Il est **peu probable** que le vaccin affecte la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de tolérance présenté **ci-dessous** repose sur des données d'essais cliniques au cours desquels BOOSTRIXTETRA a été administré à 908 enfants (âgés de 4 à 8 ans) et 955 adultes, adolescents et enfants (âgés de 10 à 93 ans).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes après l'administration de BOOSTRIXTETRA ont été des

Résumé du profil de tolérance

Le profil de tolérance présenté **dans le tableau 1** repose sur des données d'essais cliniques au cours desquels BOOSTRIXTETRA a été administré à 908 enfants (âgés de 4 à 8 ans) et 955 adultes, adolescents et enfants (âgés de 10 à 93 ans).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes après l'administration de BOOSTRIXTETRA ont été des

réactions au site d'injection (douleur, rougeur et gonflement) chez 31,3 % à 82,3 % de l'ensemble des sujets. Ces effets sont apparus généralement dans les 48 heures suivant la vaccination et se sont résolus sans séquelle.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes :

Très fréquent : (> 1/10)

Fréquent : (> 1/100 et < 1/10)

Peu fréquent : (> 1/1 000 et < 1/100)

Rare : (> 1/10 000 et < 1/1 000)

Très rare : (< 1/10 000)

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Essais cliniques

Sujets âgés de 4 à 8 ans (N = 908) :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Peu fréquent : lymphadénopathie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquent : perte d'appétit.

Affections psychiatriques :

Fréquent : irritabilité.

Peu fréquents : insomnie, apathie.

Affections du système nerveux :

Très fréquent : somnolence.

Fréquent : céphalées.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

réactions au site d'injection (douleur, rougeur et gonflement) chez 31,3 % à 82,3 % de l'ensemble des sujets. Ces effets sont apparus généralement dans les 48 heures suivant la vaccination et se sont résolus sans séquelle.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes :

Très fréquent : ($\geq 1/10$)

Fréquent : ($\geq 1/100$ et < 1/10)

Peu fréquent : ($\geq 1/1 000$ et < 1/100)

Rare : ($\geq 1/10 000$ et < 1/1 000)

Très rare : (< 1/10 000)

Essais cliniques

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques avec BOOSTRIXETRA

Système Organe- Classe	Fré- quence	Effets Indésirables	
		Sujets âgés de 4 à 8 ans (N = 908)	Sujets âgés de 10 à 93 ans (N = 955)
Infections et infestations	Peu fré- quent		herpès oral
Affections hématolo- giques et du système lymphati- que	Peu fré- quent	lymphadénopathie	lymphadénopathie
Troubles du métabo- lisme et de la nutrition	Fré- quent	anorexie	
	Peu fré- quent		perte d'appétit

Peu fréquent : sécheresse de la gorge.

Affections gastrointestinales :

Peu fréquents : diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquents : réactions au site d'injection (telles que rougeur et/ou gonflement), douleur au site d'injection.

Fréquents : fièvre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (incluant une fièvre $>39^{\circ}\text{C}$), gonflement étendu du membre vacciné (se propageant parfois à l'articulation adjacente), réactions au site d'injection (telles que hémorragie, prurit et induration).

Peu fréquent : fatigue.

Sujets âgés de 10 à 93 ans (N = 955) :

Infections et infestations :

Peu fréquent : herpès oral.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Peu fréquent : lymphadénopathie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Peu fréquent : perte d'appétit.

Affections du système nerveux :

Très fréquent : céphalées.

Peu fréquents : paresthésie, somnolence, sensations vertigineuses.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent : asthme.

Affections gastrointestinales :

Fréquents : troubles gastro-intestinaux (tels que vomissements, douleur abdominale, nausées)

Affection de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent : prurit.

Affections psychiatriques	Fréquent	irritabilité	
	Peu fréquent	trouble du sommeil, apathie	
Affections du système nerveux	Très fréquent	somnolence	céphalées
	Fréquent	céphalées	
	Peu fréquent		paresthésie, somnolence, sensations vertigineuses
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	sécheresse de la gorge	asthme
Affections gastro-intestinales	Fréquent		troubles gastro-intestinaux (tels que vomissements, douleur abdominale, nausées)
	Peu fréquent	diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale	
Affections de la peau et du tissu	Peu fréquent		prurit

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Peu fréquent : arthralgie, myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquents : réactions au site d'injection (telles que rougeur et/ou gonflement), fatigue, douleur au site d'injection.

Fréquents : fièvre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, réactions au site d'injection (telles que hématome, prurit, induration, chaleur, engourdissement).

Peu fréquents : gonflement étendu du membre vacciné (se propageant parfois à l'articulation adjacente), fièvre $> 39,0^{\circ}\text{C}$, frissons, douleur.

sous-cutané			
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent		arthralgie, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	réactions au site d'injection (telles que rougeur et/ou gonflement), douleur au site d'injection.	réactions au site d'injection (telles que rougeur et/ou gonflement), fatigue, douleur au site d'injection.
	Fréquent	fièvre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (incluant une fièvre $>39^{\circ}\text{C}$), gonflement étendu du membre vacciné (se propageant parfois à l'articulation adjacente), réactions au site d'injection (telles que hématome, prurit et induration).	fièvre $\square 37,5^{\circ}\text{C}$, réactions au site d'injection (telles que hématome, prurit, induration, chaleur, engourdissement).
	Peu fréquent	fatigue	gonflement étendu du membre vacciné (se propageant parfois à l'articulation adjacente), fièvre $> 39,0^{\circ}\text{C}$, frissons, douleur

De plus, les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques avec un autre vaccin de GlaxoSmithKline Biologicals contenant les antigènes diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire à doses réduites (BOOSTRIX). BOOSTRIX a été administré à 839 enfants (âgés de 4 à 8 ans) et 1931 adultes, adolescents et enfants (âgés de 10 à 76 ans) :

Chez les sujets âgés de 4 à 8 ans (N = 839)

Infections et infestations :

Peu fréquent : infection des voies respiratoires supérieures.

Affections du système nerveux :

Peu fréquent : troubles de l'attention.

Affections de l'œil :

Peu fréquent : conjonctivite.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : troubles gastro-intestinaux.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent : éruption cutanée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Peu fréquent : douleur.

Coadministration avec les vaccins ROR/V chez les enfants âgés de 3 à 6 ans

BOOSTRITETRA a été coadministré à des vaccins ROR/V dans 2 études cliniques chez 406 enfants âgés de 3 à 6 ans. Dans ces études, une infection des voies respiratoires supérieures et une éruption cutanée ont été fréquemment rapportées. Une fièvre, une irritabilité, une fatigue, une perte d'appétit et des troubles gastro-intestinaux (incluant diarrhée et vomissements) ont été rapportés plus fréquemment (très fréquent) en comparaison au tableau 1 alors que les autres effets indésirables sont survenus à la même fréquence ou à une fréquence moins importante.

De plus, les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques avec BOOSTRIX (composant diphtérique-tétanique-coquelucheux de BOOSTRITETRA) administré à 839 enfants (âgés de 4 à 8 ans) et 1931 adultes, adolescents et enfants (âgés de 10 à 76 ans), sont listés dans le tableau 2 :

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques avec BOOSTRIX

Système Organe-Classe	Fréquence	Effets Indésirables	
		Sujets âgés de 4 à 8 ans (N = 839)	Sujets âgés de 10 à 76 ans (N = 1931)
Infections et infestations	Peu fréquent		infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite
Affections du système nerveux	Peu fréquent	troubles de l'attention	syncope
Affections de l'œil	Peu fréquent	conjonctivite	
Affections respiratoires,	Peu fréquent		toux

Sujets âgés de 10 à 76 ans (N = 1931)

Infections et infestations :

Peu fréquents : infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite.

Affections du système nerveux :

Peu fréquent : syncope.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent : toux.

Affections gastro-intestinales :

Peu fréquent : diarrhée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquents : hyperhidrose, éruption cutanée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Peu fréquents : raideur musculosquelettique et des articulations.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : malaise.

Fréquents : réaction au site d'injection (tels que nodule au site d'injection et abcès stérile au site d'injection).

Peu fréquent : syndrome pseudo-grippal.

thoraciques et médiastinales			
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent		diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent		hyperhidrose, éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent		raideur musculosquelettique, raideur des articulations
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent		malaise
	Fréquent		réaction au site d'injection (tels que nodule au site d'injection et abcès stérile au site d'injection)
	Peu fréquent		syndrome pseudo-grippal

Réactogénicité après dose répétée

Des données suggèrent que chez les sujets ayant reçu une primovaccination DTCa (Diphtérie-Tétanos-Coqueluche) dans l'enfance, une deuxième dose de rappel pourrait entraîner une augmentation de la réactogénicité locale

Les sujets âgés de 15 ans et plus sans vaccination récente diphtérie, tétanos, coqueluche et poliomyélite, ayant reçu une dose de BOOSTRITETRA ou d'un autre vaccin à doses réduites en antigènes suivie par une dose supplémentaire de BOOSTRITETRA 10 ans plus

Surveillance après commercialisation

Ces événements ayant été rapportés spontanément, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable.

Affections du système immunitaire :

Réaction allergique, incluant les réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes.

Affections du système nerveux :

Épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, convulsions (avec ou sans fièvre).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Urticaire, Œdème de Quincke.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Asthénie.

Des données suggèrent que chez les sujets ayant reçu une vaccination DTC (Diphtérie-Tétanos-Coqueluche) dans l'enfance, une dose de rappel pourrait entraîner une augmentation de la réactogénicité locale.

Suite à l'administration de vaccins contenant l'anatoxine tétanique, de très rares cas d'effets indésirables au niveau du système nerveux central et périphérique, incluant des paralysies ascendantes voire des paralysies respiratoires (e.g. syndrome de Guillain-Barré) ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé

tard, n'ont pas montré d'augmentation de la réactogénicité après cette seconde dose par rapport à la première dose.

Surveillance après commercialisation

Ces événements ayant été rapportés spontanément, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés avec BOOSTRIX/TETRA au cours de la surveillance post-commercialisation

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets Indésirables
Affections du système immunitaire	Non connue	réaction allergique, incluant les actions anaphylactiques et anaphylactoïdes
Affections du système nerveux	Non connue	épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, convulsions (avec ou sans fièvre)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Non connue	urticaire, Œdème de Quincke
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Non connue	asthénie

Suite à l'administration de vaccins contenant l'anatoxine tétanique, de très rares cas d'effets indésirables au niveau du système nerveux central et périphérique, incluant des paralysies ascendantes voire des paralysies respiratoires (e.g. syndrome de Guillain-Barré) ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent

déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.

tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage ont été rapportés pendant la surveillance post-commercialisation. Les effets indésirables suite à un surdosage, quand ils ont été rapportés, étaient semblables à ceux rapportés avec une administration normale du vaccin.

Des cas de surdosage ont été rapportés pendant la surveillance post-commercialisation. Les effets indésirables suite à un surdosage, quand ils ont été rapportés, étaient semblables à ceux rapportés avec une administration normale du vaccin.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : VACCIN CONTRE LA DIPHTERIE, LE TETANOS, LA COQUELUCHE ET LA POLIOMYELITE, code ATC J07CA 02.

Classe pharmacothérapeutique : VACCIN CONTRE LA DIPHTERIE, LE TETANOS, LA COQUELUCHE ET LA POLIOMYELITE, **classe**, code ATC : J07CA02

Les réponses immunitaires obtenues avec BOOSTRIXETTRA ont été évaluées lors d'essais cliniques sur des sujets d'âges et d'antécédents de vaccination différents (voir rubrique 4.8).

Réponse immunitaire

Les réponses immunitaires obtenues avec BOOSTRIXETTRA ont été évaluées lors d'essais cliniques sur des sujets d'âges et d'antécédents de vaccination différents (voir rubrique 4.8).

Un mois après la vaccination avec BOOSTRIXETTRA, les réponses immunitaires ont été les suivantes :

Les réponses immunitaires suivantes ont été observées au cours d'études 1 mois après la vaccination avec BOOSTRIXETTRA chez des enfants, adolescents et adultes (tableau 4).

Tableau 4 : Réponse immunitaire chez les enfants, adolescents et adultes

Antigène	Réponse	Sujets âgés de 10 à 93 ans (% des vaccinés)	Sujets âgés de 4 à 8 ans (% des vaccinés) N=779

Antigène	Réponse	Enfants âgés de 3 à 8 ans N=1195 (% des vaccinés)	Adultes, adolescents enfants âgés de 10 ans plus N=923 (% des vaccinés)
Diphthérique	≥ 0,1 UI/ml	100 %	82,2 – 100 %

		N=690	
Diphthérique	≥ 0,1 UI/ml ≥ 0,016 UI/ml*	83,5 % - 100 % 87,7% - 100 %	100 % NA
Tétanique	≥ 0,1 UI/ml	99,6 % - 100%	99,9 %
Coquelucheux			
Anatoxine pertussique	Réponse vaccinale**	94,2 % - 97,1 %	97,8 % 90,1 %
Hémagglutinine filamenteuse	Réponse vaccinale	96,9 % - 97,2 %	96,5 %
Pertactine	Réponse vaccinale	96,6 % - 99,3 %	
Poliomyélitique inactivé			
Type 1	Séroprotection ≥ 8	99,6 % - 100%	100 %
Type 2	Séroprotection ≥ 8	99,6% - 100 %	100 %
Type 3	Séroprotection ≥ 8	99,1 % - 100%	

	≥ 0,016 UI/ml (1)	NA	87,7 – 100 % (2)
Tétanique	≥ 0,1 UI/ml	99,9 – 100 %	99,6 – 100 %
Coquelucheux			
Anatoxine pertussique	Réponse après rappel (3)	84,6 – 90,6 %	79,8 – 94,0 %
Hémagglutinine filamenteuse		90,1 – 98,8 %	90,7 – 97,2 %
Pertactine		94,2 – 96,6 %	90,0 – 96,7 %
Poliomyélitique inactivé			
type 1	≥ 8 ED50	98,8 – 100 %	99,6 – 100 %
type 2		99,2 – 100 %	99,6 – 100 %
type 3		99,2 – 100 %	99,1 – 100 %

N=nombre de sujets

(1) Pourcentage de sujets ayant un taux considéré comme séroprotecteur (≥ 0,1 UI/ml par dosage ELISA ou ≥ 0,016 IU/ml par un dosage in vitro de neutralisation sur cellules Vero).

(2) Ce dosage n'a pas été réalisé pour l'étude HPV-042.

(3) Réponse après rappel définie comme :

- Pour les sujets initialement séronégatifs, des concentrations en anticorps au moins quatre fois supérieures au seuil de séropositivité (concentration après vaccination ≥ 20 U. EL /ml) ;
- Pour les sujets initialement séropositifs avec une concentration avant rappel ≥ 5 U. EL /ml et < 20 U. EL /ml : une augmentation des concentrations en anticorps d'au moins quatre fois par rapport à la concentration avant rappel ;

* Pourcentage de sujets ayant un taux considéré comme séroprotecteur ($\geq 0,1$ UI/ml par dosage ELISA ou $\geq 0,016$ UI/ml par un dosage in vitro de neutralisation sur cellules Vero).

** Défini comme un titre en anticorps ≥ 5 U.EL/ml chez les sujets qui étaient séronégatifs avant le rappel ou au moins un doublement de la concentration en anticorps chez les sujets qui étaient séropositifs avant le rappel.

Dans les essais cliniques, les taux de séroprotection et de réponse au vaccin à tous les antigènes après une dose de rappel avec BOOSTRIXETRA étaient similaires à ceux obtenus avec les vaccins commercialisés étudiés.

Comme avec d'autres vaccins dT (diphtérie-tétanos) destinés aux adultes, BOOSTRIXETRA induit des taux de séroprotection et des titres en anticorps anti-D et anti-T plus élevés chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte.

Cinq ans après une première vaccination par BOOSTRIXETRA chez des enfants âgés de 4 à 8 ans, les taux de séroprotection/séropositivité suivants ont été observés chez des sujets vaccinés selon le protocole 1 :

- Pour les sujets initialement séropositifs avec une concentration avant rappel ≥ 20 U. EL /ml : une augmentation des concentrations en anticorps d'au moins deux fois par rapport à la concentration avant rappel.

Comme avec d'autres vaccins dT (diphtérie-tétanos) destinés aux adultes, BOOSTRIXETRA induit des taux de séroprotection et des titres en anticorps anti-D et anti-T plus élevés chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte.

Persistance de la réponse immunitaire

Les taux de séroprotection/séropositivité suivants ont été observés 5 ans après la vaccination avec BOOSTRIXETRA chez des enfants et 10 ans après la vaccination avec BOOSTRIXETRA chez des adolescents et des adultes (Tableau 5).

Tableau 5 : Persistance de la réponse immunitaire chez les enfants, les adolescents et les adultes

Antigène	Séroprotection/ séropositivité	Pourcentages de séroprotégés/séropositifs 5 ans après une vaccination dans l'enfance (entre 4 et 8 ans) (N=344) (% des vaccinés)	Pourcentages de séroprotégés/séropositifs 10 ans après une vaccination dans l'adolescence ou à l'âge adulte (15 ans et plus) (N=63) (% des vaccinés)
Diphtérique	$\geq 0,1$ UI/ml	89,4%*	81,0%**
Tétanique	$\geq 0,1$ UI/ml	98,5%	98,4%

Antigène	Réponse(2)	Enfants âgés de 4 à 8 ans (% des vaccinés) (N=337)
Diphthérique	≥ 0,1 UI/ml	89,4%
	≥ 0,016 UI/ml(3)	98,2%
Tétanique	≥ 0,1 UI/ml	98,5%
Coquelucheux	≥ 5 U.EL /ml	
Anatoxine pertus- sique		40,9%
Hémagglutinine fila- menteuse		99,7%
Pertactine		97,1%
Poliovirus de type 1	≥ 8 ED50	98,8%
Poliovirus de type 2		99,7%
Poliovirus de type 3		97,1%

Coquelucheux	≥ 5 U. EL /ml		
Anatoxine pertus- sique		40,9%	78,7%
Hémagglutinine filamenteuse		99,7%	100%
Pertactine		97,1%	88,7%
Poliovirus inac- tivé	≥ 8 ED50		
type 1		98,8%	100%
type 2		99,7%	100%
type 3		97,1%	98,3%

*98,2% des sujets ayant des concentrations en anticorps associées à une protection contre la maladie ≥ 0,016 UI/ml par un dosage in vitro de neutralisation sur cellules Vero.

**92,1% des sujets ayant des concentrations en anticorps associées à une protection contre la maladie ≥ 0,01 UI/ml par un dosage in vitro de neutralisation sur cellules Vero.

Réponse immunitaire après une dose répétée

(1) Selon le protocole : comprend tous les sujets éligibles, ayant reçu une seule dose de rappel de BOOSTRIX/TETRA, et pour lesquels les données d'immunogénicité étaient disponibles pour au moins un antigène à un temps donné.

(2) Réponse: après cinq ans, une concentration en anticorps contre la diphtérie et le tétanos $\geq 0,1$ UI/ml a été considérée comme séroprotectrice, une concentration en anticorps contre la coqueluche ≥ 5 U.EL/ml a été considérée comme séropositive et les titres des dilutions contre le poliovirus de types 1, 2 et 3 de 1:8 ont été considérés comme positifs.

(3) Pourcentage de sujets ayant des concentrations en anticorps associées à une protection contre la maladie ($\geq 0,1$ UI/ml par dosage ELISA ou $\geq 0,016$ UI/ml par un dosage in vitro de neutralisation sur cellules Vero).

N = nombre minimum de sujets avec des données disponibles pour chaque antigène

Trois ans à 3 ans et demi, 5 ans, et 10 ans après une première vaccination par BOOSTRIX [contenant les valences diphtérique (dose réduite), tétanique, coquelucheuse contenues dans BOOSTRITETRA], les taux de séroprotection / séropositivité suivants ont été observés chez des sujets vaccinés selon le protocole¹ :

Antigène	Ré- ponse(2)	Adultes et adolescents âgés de 10 ans et plus (% des vaccinés)
----------	-----------------	--

		Persistance à 3-3,5 ans		Persistance à 5 ans		Persistance à 10 ans	
		Adulte(3) (N=309)	Adolescent(3) (N=261)	Adulte(3) (N=232)	Adolescent(3) (N=250)	Adulte(3) (N=158)	Adolescent(3) (N=74)
Diphthérique	≥ 0,1 UI/ml	71,2 %	91,6 %	84,1 %	86,8 %	64,6 %	82,4 %
	≥ 0,016 UI/ml(4)	97,4 %	100 %	94,4 %	99,2 %	89,9 %	98,6 %
Tétanique	≥ 0,1 UI/ml	94,8 %	100 %	96,2 %	100 %	95,0 %	97,3 %
Coquelucheux							
Anatoxine pertussique		90,6 %	81,6 %	89,5 %	76,8 %	85,6 %	61,3 %
Hémagglutinine	≥ 5 U.EL/ml	100 %	100 %	100 %	100 %	99,4 %	100 %
filamenteuse		94,8 %	99,2 %	95,0 %	98,1 %	95,0 %	96,0 %
Per-tactine							

(1) Selon le protocole : comprend tous les sujets éligibles, ayant reçu une seule dose de rappel de BOOSTRIX, et pour lesquels les données

L'immunogénicité de BOOSTRIXETTRA, administré 5 ans après une première dose de rappel de BOOSTRIXETTRA à l'âge de 4 à 8 ans, a été évaluée. Un mois après la vaccination, plus de 99% des sujets étaient

d'immunogénicité étaient disponibles pour au moins un antigène à un temps donné.

(2) Réponse: à un temps donné, une concentration en anticorps contre la diphtérie et le tétanos $\geq 0,1$ UI/ml a été considérée comme séroprotectrice et une concentration en anticorps contre la coqueluche ≥ 5 U.EL/ml a été considérée comme séropositive.

(3) Les termes « adulte » et « adolescent » reflètent l'âge auquel les sujets ont reçu leur première vaccination avec BOOSTRIX.

(4) Pourcentage de sujets ayant des concentrations en anticorps associées à une protection contre la maladie ($\geq 0,1$ UI/ml par dosage ELISA ou $\geq 0,016$ UI/ml par un dosage in vitro de neutralisation sur cellules Vero).

N = nombre minimum de sujets avec des données disponibles pour chaque antigène

L'immunogénicité de BOOSTRIXETTRA, administré 5 ans après une première dose de rappel de BOOSTRIXETTRA à l'âge de 4 à 8 ans, a été évaluée. Un mois après la vaccination, 99% ou plus des sujets étaient séropositifs contre la coqueluche et séroprotégés contre la diphtérie, le tétanos et les trois types de poliovirus.

L'immunogénicité de BOOSTRIX [(contenant les valences diphtérique (dose réduite), tétanique, coquelucheuse) contenues dans BOOSTRIXETTRA], administré 10 ans après une première dose de rappel d'un vaccin à doses réduites d'antigènes diphtérique, tétanique et coquelucheux acellulaire, a été évaluée. Un mois après la vaccination, 99% ou plus des sujets étaient séroprotégés contre la diphtérie et le tétanos et séropositifs contre la coqueluche.

séropositifs contre la coqueluche et séroprotégés contre la diphtérie, le tétanos et les trois types de poliovirus.

Chez les adultes, une dose de BOOSTRIXETTRA administrée 10 ans après la dose précédente, induit une réponse immunitaire protectrice chez plus de 96,8% des sujets (pour l'antigène diphtérique) et chez 100% des sujets (pour les antigènes tétanique et poliomyélitique). La réponse après la dose de rappel pour les antigènes coquelucheux était comprise entre 74,2 et 98,4%.

Réponse immunitaire chez des sujets sans antécédent de vaccination ou avec un historique de vaccination inconnu

Après administration d'une dose de BOOSTRIX (composants diphtérique-tétanique-coquelucheux de BOOSTRIXETTRA) à 83 adolescents âgés de 11 à 18 ans, sans antécédent de vaccination contre la coqueluche et sans vaccination contre la diphtérie et le tétanos dans les 5 dernières années, tous les sujets étaient séroprotégés contre le tétanos et la diphtérie. Le niveau de séroprotection après une dose se situait entre 87% et 100% pour les différents antigènes de la coqueluche.

Après administration d'une dose de BOOSTRIXETTRA à 140 adultes âgés de 40 ans ou plus (y compris ceux n'ayant jamais été vaccinés ou ceux ayant un statut vaccinal inconnu) et qui n'avaient reçu aucun vaccin contenant de valence diphtérique et tétanique au cours des 20 dernières années, plus de 96,4% des adultes étaient séropositifs pour les trois antigènes de la coqueluche et, 77,7% et 95,7 % étaient séroprotégés respectivement contre la diphtérie et le tétanos.

Efficacité dans la protection contre la coqueluche

Les antigènes coquelucheux contenus dans BOOSTRIXETTRA font partie intégrante des vaccins combinés pédiatriques coquelucheux acellulaires (Infanrix), pour lesquels l'efficacité après primovaccination a été démontrée dans une étude d'efficacité en milieu familial. Les titres en anticorps contre les trois composants coquelucheux suivant la vaccination par BOOSTRIXETTRA sont au moins aussi élevés ou plus élevés que ceux observés dans l'étude d'efficacité en milieu familial. Sur la base de ces comparaisons, BOOSTRIXETTRA devrait fournir une protection contre la coqueluche, cependant le degré et la durée de la protection offerte par ce vaccin ne sont pas connus.

Après administration d'une dose de BOOSTRIXETRA à 140 adultes âgés de 40 ans ou plus et qui n'avaient reçu aucun vaccin contenant de valence diphtérique et tétanique au cours des 20 dernières années, plus de 96,4% des adultes étaient séropositifs pour les trois antigènes de la coqueluche et, 77,7% et 95,7 % étaient séroprotégés respectivement contre la diphtérie et le tétanos.

Les antigènes coquelucheux contenus dans BOOSTRIXETRA font partie intégrante des vaccins combinés pédiatriques coquelucheux acellulaires (« Infanrix® »), pour lesquels l'efficacité après primovaccination a été démontrée dans une étude d'efficacité en milieu familial. Les titres en anticorps contre les trois composants coquelucheux suivant la vaccination par BOOSTRIXETRA sont au moins aussi élevés ou plus élevés que ceux observés dans l'étude d'efficacité en milieu familial. Sur la base de ces comparaisons, BOOSTRIXETRA devrait fournir une protection contre la coqueluche, cependant le degré et la durée de la protection offerte par ce vaccin ne sont pas connus.

Les antigènes coquelucheux contenus dans BOOSTRIXETRA font partie intégrante des vaccins combinés pédiatriques coquelucheux acellulaires (Infanrix), pour lesquels l'efficacité après primovaccination a été démontrée dans une étude d'efficacité en milieu familial. Les titres en anticorps contre les trois composants coquelucheux suivant la vaccination par BOOSTRIXETRA sont au moins aussi élevés ou plus élevés que ceux observés dans l'étude d'efficacité en milieu familial. Sur la base de ces comparaisons, BOOSTRIXETRA devrait fournir une protection contre la coqueluche, cependant le degré et la durée de la protection offerte par ce vaccin ne sont pas connus.

Protection passive contre la coqueluche chez les nourrissons (moins de 3 mois) nés de mères vaccinées pendant la grossesse

Dans une étude randomisée, croisée et contrôlée par placebo, des concentrations plus élevées en anticorps anticoquelucheux ont été mises en évidence lors de l'accouchement dans le sang de cordon des bébés nés de mères vaccinées entre la 27^{ème} et la 36^{ème} semaine de grossesse avec BOOSTRIX (groupe dTca ; N=291) par rapport au placebo (groupe contrôle ; N=292). Les concentrations moyennes géométriques en anticorps contre les antigènes de la coqueluche PT, FHA et PRN du sang de cordon étaient de 46,9, 366,1 et 301,8 UI/ml dans le groupe dTca, et de 5,5, 22,7 et 14,6 UI/ml dans le groupe contrôle. Cela correspond à des titres en anticorps qui sont 8, 16 et 21 fois plus élevés dans le sang de cordon des bébés nés de mères vaccinées que dans le sang de cordon des témoins. Ces titres en anticorps peuvent conférer une protection passive contre la coqueluche, comme le montrent les études observationnelles d'efficacité.

Immunogénicité chez les nourrissons et les jeunes enfants nés de mères vaccinées pendant la grossesse

L'immunogénicité d'Infanrix hexa (vaccin conjugué diphtérie, tétanos, coqueluche, hépatite B, poliovirus inactivé, Haemophilus influenzae type b) chez les nourrissons et les enfants nés de mères en bonne santé vaccinées avec BOOSTRIX à 27-36 semaines de grossesse a été évaluée dans deux études cliniques.

Infanrix hexa a été co-administré avec un vaccin pneumococcique conjugué 13-valent aux nourrissons en primovaccination (n=268); et aux mêmes nourrissons/enfants de 11 à 18 mois en dose de rappel (n=229).

Après la primovaccination et la vaccination de rappel, les données immunologiques n'ont pas montré d'interférence cliniquement pertinente de la vaccination maternelle avec BOOSTRIX sur les réponses du nourrisson et du jeune enfant à la diphtérie, au tétanos, à l'hépatite B, au poliovirus inactivé, à l'*Haemophilus influenzae* type b ou aux antigènes pneumococques.

Des concentrations plus faibles en anticorps contre les antigènes de la coqueluche après la primovaccination (PT, FHA et PRN) et la vaccination de rappel (PT, FHA) ont été observées chez les nourrissons et les jeunes enfants nés de mères vaccinées avec BOOSTRIX au cours de la grossesse. L'augmentation des concentrations en anticorps anticoquelucheux avant le rappel et un mois après le rappel était similaire pour les nourrissons et les jeunes enfants nés de mères vaccinées avec BOOSTRIX ou avec un placebo, ce qui démontre une primovaccination efficace du système immunitaire. En l'absence de corrélats de protection contre la coqueluche, la pertinence clinique de ces observations reste à comprendre. Cependant, les données épidémiologiques actuelles sur la coqueluche, suite à la mise en place de l'immunisation maternelle par le dTca, ne suggèrent pas de pertinence clinique de cette interférence immunitaire.

Efficacité en vie réelle dans la protection contre la coqueluche chez les nourrissons nés de femmes vaccinées pendant la grossesse

L'efficacité vaccinale en vie réelle (EV) de BOOSTRIX ou BOOSTRIXETRA a été évaluée dans trois études observationnelles au Royaume-Uni, en Espagne et en Australie. Le vaccin a été utilisé au cours du troisième trimestre de grossesse pour protéger les nourrissons de moins de trois mois contre la coqueluche, dans le cadre d'un programme de vaccination maternelle.

La méthodologie et les résultats de chaque étude sont fournis dans le tableau 6.

Tableau 6 : Efficacité vaccinale en vie réelle contre la coqueluche chez des nourrissons de moins de trois mois nés de mères vaccinées au cours du troisième trimestre de grossesse avec BOOSTRIX/BOOSTRIXETRA.

Lieu de l'étude	Vaccin	Méthodologie de l'étude	Efficacité vaccinale en vie réelle (EV)
-----------------	--------	-------------------------	---

Royaume-Uni	Boostrix-tetra	Retrospective, surveillance nationale	88% (95% IC : 79-93)
Espagne	Boostrix	Prospective, cas - témoins	90,9% (95% IC : 56,6- 98,1)
Australie	Boostrix	Prospective, cas - témoins	69% (95% IC : 13-89)

IC: Intervalle de confiance

Si la vaccination maternelle a lieu dans les deux semaines précédant l'accouchement, l'efficacité du vaccin chez le nourrisson peut être inférieure aux chiffres du tableau.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

5.3 Données de sécurité précliniques

Toxicologie de la reproduction

Fertilité

Les données non cliniques obtenues avec Boostrixtetra n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme d'après les études conventionnelles de fertilité chez les femelles de rat et de lapin.

Grossesse

Les données non cliniques obtenues avec Boostrixtetra n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme d'après les études conventionnelles conduites sur le développement embryonnaire ou foetal chez le rat et le lapin ainsi que sur la parturition et la toxicité post-natale chez le rat (jusqu'à la fin de la période d'allaitement).

Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée,

Toxicologie de la reproduction

Fertilité

Les données non cliniques obtenues avec Boostrixtetra n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme d'après les études conventionnelles de fertilité chez les femelles de rat et de lapin.

Grossesse

Les données non cliniques obtenues avec Boostrixtetra n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme d'après les études conventionnelles conduites sur le développement embryonnaire ou foetal chez le rat et le lapin ainsi que sur la parturition et la toxicité post-natale chez le rat (jusqu'à la fin de la période d'allaitement).

Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité,

génétoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Milieu M 199 (stabilisateur contenant des acides aminés, sels minéraux, vitamines et autres substances)

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables.

Pour les adjuvants, voir rubrique 2.

Milieu 199 (stabilisateur contenant des acides aminés (dont la phénylalanine), des sels minéraux (dont le sodium et le potassium), des vitamines (dont l'acide para-aminobenzoïque) et d'autres substances).

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

Pour les adjuvants, voir rubrique 2.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Après sortie du réfrigérateur, le vaccin est stable 8 heures à 21°C.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Après sortie du réfrigérateur, le vaccin est stable 8 heures à 21°C. Au-delà de cette période, jeter le vaccin. Ces informations sont destinées à guider les professionnels de santé uniquement en cas d'excursion temporaire de la température.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I), munie d'un bouchon (caoutchouc butyl) avec ou sans aiguille en boîte de 1 ou 10.

Seringue préremplie :

0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I), munie d'un bouchon (caoutchouc butyle) avec ou sans aiguille en boîte de 1 ou 10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Avant utilisation, le vaccin doit être à température ambiante et doit être bien agité afin d'obtenir une suspension opalescente blanche homogène. Avant administration, le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Dans l'un ou l'autre de ces cas, **jeter le vaccin**.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Avant utilisation, le vaccin doit être à température ambiante et doit être bien agité afin d'obtenir une suspension opalescente blanche homogène. Avant administration, le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Dans l'un ou l'autre de ces cas, **ne pas administrer le vaccin**.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles

78163 Marly-le-Roi Cedex - FRANCE

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

23, RUE FRANCOIS JACOB

92500 RUEIL-MALMAISON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

367 738-7 ou 34009 367 738 7 5 : 0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc butyl) avec aiguille. Boîte de 1.

367 739-3 ou 34009 367 739 3 6 : 0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc butyl) sans aiguille. Boîte de 1.

367 740-1 ou 34009 367 740 1 8 : 0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc butyl) avec aiguille. Boîte de 10.

367 741-8 ou 34009 367 741 8 6 : 0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc butyl) sans aiguille. Boîte de 10.

34009 367 738 7 5 : 0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc butyle) avec aiguille. Boîte de 1.

34009 367 739 3 6 : 0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc butyle) sans aiguille. Boîte de 1.

34009 367 740 1 8 : 0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc butyle) avec aiguille. Boîte de 10.

34009 367 741 8 6 : 0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc butyle) sans aiguille. Boîte de 10.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

Médicament non soumis à prescription médicale.

BOOSTRIXTETRA, 31 août 2022
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr