



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 septembre 2018

vaccin diphtérique, tétanique, poliomyélitique inactivé, adsorbé

REVAXIS, suspension injectable en seringue préremplie

1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL avec 2 aiguilles avec tip-cap (CIP : 34009 368 762 9 3)

Laboratoire SANOFI PASTEUR EUROPE

Code ATC	JO7CA01 (vaccins bactériens et viraux associés)
Motif de l'examen	Renouvellement d'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Ce vaccin combiné est indiqué chez l'adulte, en rappel d'une vaccination antérieure, pour la prévention conjointe de la diphtérie, du tétanos et de la poliomyélite. Il convient de se référer aux recommandations officielles du calendrier vaccinal. A titre exceptionnel, pour les rappels de l'enfant et de l'adolescent à l'âge de 6 ans et de 11-13 ans, ce vaccin peut être utilisé en cas de contre-indication à la vaccination coquelucheuse. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 17/01/2000 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet	
Classification ATC	2018	
	J	Anti-infectieux pour usage systémique
	J07	Vaccins
	J07C	Vaccins bactériens et viraux associés
	J07CA	Vaccins bactériens et viraux associés
	J07CA01	Vaccins contre la diphtérie – tétanos – poliomyélite

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 27/06/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 14/09/2011, la Commission a considéré que le SMR de REVAXIS était important dans l'indication et la population recommandée dans le calendrier vaccinal en vigueur.

Le laboratoire sollicite le renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les mêmes conditions.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Ce vaccin combiné est indiqué chez l'adulte, en rappel d'une vaccination antérieure, pour la prévention conjointe de la diphtérie, du tétanos et de la poliomyélite.

Il convient de se référer aux recommandations officielles du calendrier vaccinal.

A titre exceptionnel, pour les rappels de l'enfant et de l'adolescent à l'âge de 6 ans et de 11-13 ans, ce vaccin peut être utilisé en cas de contre-indication à la vaccination coquelucheuse.»

03.2 Posologie

Cf. RCP et calendrier vaccinal en vigueur¹ pour l'ensemble des informations relatives aux modalités d'utilisation de REVAXIS.

¹ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018 selon l'avis de la Commission Technique de Vaccination. Disponible en ligne : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni une étude ayant évalué la persistance de la réponse immunitaire 10 ans après une dose de rappel de REVAXIS².

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 5 août 2010 au 4 août 2012).

► Le plan de gestion des risques (PGR) n'a pas été modifié depuis sa dernière version.

Les risques identifiés importants suivis dans le cadre du PGR européen associé à l'AMM sont :

- Réactions anaphylactiques/choc
- Convulsions
- Syndrome de Guillain-Barré
- Névrite Brachiale

► Depuis la dernière évaluation par la Commission le 14 septembre 2011, des modifications des rubriques « Contre-indications », « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et « Effets indésirables » du RCP sont intervenues. Ces modifications, principalement de forme, sont présentées dans le tableau en annexe.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données GERS (ville et hôpital), environ 1 004 000 doses de REVAXIS ont été vendues en France entre le 1^{er} mai 2017 et le 1^{er} mai 2018.

04.4 Stratégie thérapeutique

La vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite est une vaccination obligatoire.

La stratégie de vaccination est définie par les recommandations vaccinales françaises¹ :

- 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).

² Kovac et al. Immunogenicity and reactogenicity of a decennial booster dose of a combined reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and inactivated poliovirus booster vaccine (dTpa-IPV) in healthy adults Vaccine (2015) 33: 2594–2601

- Chez l'adulte, 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 pour les personnes n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des cinq dernières années. Les rappels de l'adulte sont ensuite recommandés aux âges de 45 et 65 ans puis tous les dix ans avec un vaccin dTPolio.

REVAXIS est le seul vaccin combiné dTPolio disponible pour les vaccinations de rappel de l'adulte (et de l'enfant et l'adolescent à l'âge de 6 ans et 11-13 ans en cas de contre-indication à la vaccination coquelucheuse).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 14 septembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ La diphtérie, le tétanos et la poliomyélite sont des maladies graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport immunogénicité/effets indésirables est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative directement comparable associant les mêmes valences vaccinales.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REVAXIS reste important dans l'indication et la population recommandée.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et la population recommandée.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription et d'utilisation.

**ANNEXE 1 : Tableau présentant les modifications apportées à l'AMM de REVAXIS depuis la précédente évaluation par la Commission de la Transparence
le 14 septembre 2011**

Version du RCP en vigueur lors de la précédente évaluation	RCP REVAXIS juin 2018
4.3 Contre-indications Contre-indications habituelles de toute vaccination: en cas de fièvre, de maladie aiguë, il est préférable de différer la vaccination. Hypersensibilité connue à l'un des composants du vaccin, à la néomycine ou streptomycine ou polymyxine B (présents à l'état de traces). Réaction d'hypersensibilité sévère ou troubles neurologiques survenus après une injection précédente d'un vaccin contenant une anatoxine diphtérique ou tétanique associée ou non à des poliovirus inactivés.	4.3 Contre-indications Comme avec les autres vaccins, l'administration de REVAXIS doit être différée chez les personnes souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. La présence d'une infection mineure (par exemple infection bénigne des voies respiratoires supérieures) n'est pas une contre-indication. Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, à la néomycine ou streptomycine ou polymyxine B (présents à l'état de traces). Réaction d'hypersensibilité sévère ou désordres neurologiques survenus après une injection précédente d'un vaccin contenant une anatoxine diphtérique ou tétanique associée ou non à des poliovirus inactivés.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi [...] Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée dans le cas d'une réaction anaphylactique rare survenant après l'administration du vaccin. [...]	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...] Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée dans le cas rare d'une réaction anaphylactique survenant après l'administration du vaccin. [...]
4.8 Effets indésirables Les effets indésirables sont classés en termes de fréquence selon la convention suivante : Très fréquent ≥10%, Fréquent ≥1% et <10%, Peu fréquent ≥0,1% et <1%, Rare ≥0,01% et <0,1%, Très rare <0,01% y compris les cas isolés. [...] <u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> Peu fréquent : lymphadénopathies. <u>Affections du système nerveux</u> Fréquent : céphalées. <u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u> Fréquent : vertiges. <u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquent : nausées, vomissements. <u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u> Peu fréquent : myalgies. Rare : arthralgies. <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Très fréquent : réactions locales (douleur, érythème, induration, œdème et nodule au point d'injection).	4.8 Effets indésirables Les effets indésirables sont classés en termes de fréquence selon la convention suivante : Très fréquent: ≥1/10, Fréquent: ≥1/100 et <1/10, Peu fréquent: ≥1/1000 et <1/100, Rare: ≥1/10 000 et <1/1000, Très rare: <1/10 000 Fréquence indéterminée: ne peut être estimée sur la base des données disponibles. [...] Les événements listés ci-dessous ont été observés lors des études cliniques, des études de tolérance après commercialisation ou ont été rapportés spontanément après commercialisation. Etant donné que les événements indésirables notifiés après commercialisation étaient rapportés volontairement à partir d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible de calculer leurs fréquences d'une manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec la vaccination. Par conséquent, la fréquence de ces événements est classée comme "indéterminée" Affections hématologiques et du système lymphatique Peu fréquent : lymphadénopathies. Affections du système immunitaire Fréquence indéterminée : Réactions d'hypersensibilité immédiate : oedème de Quincke, réaction anaphylactique et choc anaphylactique. Affections du système nerveux Fréquent : céphalées. Fréquence indéterminée : convulsions, syndrome de Guillain Barré, neuropathie du plexus brachial, paresthésie et hypoesthésie transitoires du membre vacciné, syncope vasovagale.

Version du RCP en vigueur lors de la précédente évaluation	RCP REVAXIS juin 2018
Fréquent : hyperthermie Peu fréquent : malaise. <u>Expérience acquise après commercialisation</u> Basés sur les données des déclarations spontanées, les évènements suivants ont également été rapportés après la mise sur le marché. Ces événements ont été rarement rapportés, cependant l'incidence exacte ne peut être précisément calculée. <u>Affections cardiaques</u> Hypotension. <u>Affection du système nerveux</u> Convulsions. Syndrome de Guillain Barré. Neuropathie du plexus brachial. Paresthésie et hypoesthésie transitoires du membre vacciné. Syncope vasovagale. <u>Affections gastro-intestinales</u> Douleurs abdominales, diarrhée. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Réactions de type allergique telles que différents types de rash, prurit, urticaire. Œdème de la face (suggérant une possible réaction d'hypersensibilité). <u>Affections musculosquelettiques et systémiques</u> Douleurs dans le membre vacciné <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Large réaction au point d'injection (> 50 mm), incluant un œdème du membre pouvant s'étendre du point d'injection à l'une ou l'autre des articulations adjacentes. Ces réactions apparaissent 24 à 72 heures après la vaccination et peuvent être associées à des symptômes comme érythème, chaleur, sensibilité ou douleur au site d'injection. Elles disparaissent spontanément en 3 à 5 jours. Abscesses amicrobiens. Pâleur. Asthénie survenant et disparaissant habituellement en quelques jours. Frissons. Symptômes pseudo grippaux survenant le plus souvent le jour de la vaccination. <u>Affections du système immunitaire</u> Réactions d'hypersensibilité immédiate : œdème de Quincke et choc anaphylactique. [...]	<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u> Fréquent : vertiges. <u>Affections cardiaques</u> Fréquence indéterminée : hypotension. <u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquent : nausées, vomissements. Fréquence indéterminée : douleurs abdominales, diarrhées. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Fréquence indéterminée : réactions de type allergique telles que différents types de rash, prurit, urticaire, œdème de la face (suggérant une possible réaction d'hypersensibilité). <u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u> Peu fréquent : myalgies. Rare : arthralgies. Fréquence indéterminée : douleurs dans le membre vacciné. <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Très fréquent : réactions locales (douleur, érythème, induration, œdème et nodule au point d'injection). Fréquent : hyperthermie. Peu fréquent : malaise. Fréquence indéterminée : large réaction au point d'injection (> 50 mm), incluant un œdème du membre pouvant s'étendre du point d'injection à l'une ou l'autre des articulations adjacentes. Ces réactions apparaissent 24 à 72 heures après la vaccination et peuvent être associées à des symptômes comme érythème, chaleur, sensibilité ou douleur au site d'injection. Elles disparaissent spontanément en 3 à 5 jours. Abscesses amicrobiens. Pâleur. Asthénie survenant et disparaissant habituellement en quelques jours. Frissons. Symptômes pseudo-grippaux survenant le plus souvent le jour de la vaccination. [...] <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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 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.