

AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

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

REPEVAX,

suspension injectable en seringue préremplie

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

Adopté par la Commission de la transparence le 23 novembre 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 BOOSTRIXTETRA 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

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].

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 REPEVAX (vaccin dTcaP) 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 la coqueluche et les complications associées. Une bonne couverture vaccinale des nourrissons les plus jeunes est indispensable.

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 REPEVAX².

2 Avis de la Commission de la Transparence relatif à REPEVAX. 19 mai 2004. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_400014/fr/repevax-suspension-injectable-en-seringue-pre-remplie-avec-aiguille-attachee-et-protege-aiguille-boites-de-1-et-de-10-repevax-suspension-injectable-en-seringue-pre-remplie-sans-aiguille-et-avec-capuchon-tip-cap-boites-de-1-et-de-10 [Consulté le 08/11/2022].

Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription suite à l'actualisation des recommandations vaccinales.
Indication(s) concernée(s)	<p>« REPEVAX (dTcaP) est indiqué pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ l'immunisation active contre la diphtérie, le tétonos, 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 (voir rubriques 4.2, 4.6 et 5.1 du RCP). <p>REPEVAX doit être utilisé selon 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 la coqueluche et ses complications, - de la réponse immunitaire induite par REPEVAX (vaccin dTcaP) 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'événements indésirables, <p>la Commission considère que REPEVAX (vaccin dTcaP), apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) au même titre que le vaccin tétravalent BOOSTRIXTETRA, dans la protection passive contre la coqueluche dans la petite enfance après immunisation maternelle pendant la grossesse.</p>
ISP	REPEVAX (vaccin dTcaP), au même titre que le vaccin tétravalent BOOSTRIXTETRA, est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que REPEVAX (vaccin dTcaP) 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.

	<p>La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la coqueluche et les complications associées. Une bonne couverture vaccinale des nourrissons les plus jeunes est indispensable.</p>
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 règlementaires 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 REPEVAX (vaccin dTcaP)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	15
6.1 Résumé & discussion	15
6.2 Programme d'études	17
7. Place dans la stratégie thérapeutique¹	17
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

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2022

1. Contexte

La présente évaluation de REPEVAX (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 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 octobre 2002, REPEVAX (vaccin dTcAP), vaccin tétravalent, a obtenu une AMM dans l'indication suivante : « 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 ».

Dans son avis du 19 mai 2004, la Commission de la Transparence (CT) a considéré que le service médical rendu (SMR) de REPEVAX (vaccin dTcAP) 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.

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.

Dans ses avis du 7 septembre 2011, du 20 janvier 2016 et du 20 novembre 2019, la CT a considéré que le SMR de REPEVAX (vaccin dTcAP) restait important dans l'indication et la population recommandée, lors du renouvellement d'inscription quinquennale^{4,5,6}.

En mars 2019, une extension d'indication d'AMM incluant la protection passive du nourrisson contre la coqueluche suite à la vaccination de la femme enceinte a été octroyée. La spécialité REPEVAX (vaccin dTcAP) 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 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.

³ Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France section maladies transmissibles. Relatif à la vaccination anticoquelucheuse 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 REPEVAX. 7 septembre 2011. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1104005/fr/repevax-vaccin-diphtherique-tetanique-coquelucheux-acellulaire-multicompose [Consulté le 08/11/2022].

⁵ Avis de la Commission de la Transparence relatif à REPEVAX. 20 janvier 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2607065/fr/repevax-vaccin-diphtherique-tetanique-coquelucheux-acellulaire-multicompose [Consulté le 08/11/2022].

⁶ Avis de la Commission de la Transparence relatif à REPEVAX. 20 novembre 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3124003/fr/repevax-vaccin-diphtherique-tetanique-coquelucheux-acellulaire-multicompose [Consulté le 08/11/2022].

Cette stratégie vaccinale a été instaurée à Mayotte en 2018, à la suite d'une épidémie de coqueluche sur le territoire⁷. La vaccination des femmes enceintes y est préconisée entre 18 et 39 semaines d'aménorrhée (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

« REPEVAX (dTcaP) 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 (voir rubriques 4.2, 4.6 et 5.1 du RCP).**

REPEVAX doit être utilisé selon les recommandations officielles. »

3. Posologie

« Posologie

Une dose unique (0,5 mL), est recommandée quel que soit le groupe d'âge concerné.

Chez les adolescents et les adultes qui présentent un statut vaccinal inconnu ou incomplet vis-à-vis de la diphtérie ou du tétanos, une dose de REPEVAX peut être administrée dans le cadre d'un schéma vaccinal pour protéger contre la coqueluche et la poliomyélite et dans la plupart des cas également contre le tétanos et la diphtérie. Une dose supplémentaire d'un vaccin contenant les valences diphtérie et tétanos (dT) peut être administrée un mois plus tard, suivie d'une 3e dose de vaccin contenant la valence diphtérie ou les valences diphtérie et tétanos (dT), 6 mois après la première dose, pour optimiser la protection contre la maladie (voir rubrique 5.1 du RCP). Le nombre de doses et le schéma vaccinal devront être déterminés selon les recommandations locales.

REPEVAX peut être utilisé en vaccination de rappel pour stimuler l'immunité contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche dans un intervalle de 5 à 10 ans (voir rubrique 5.1 du RCP).

Les vaccinations de rappel contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et/ou la poliomyélite doivent être réalisées à des intervalles définis selon les recommandations officielles.

REPEVAX peut être utilisé pour la prise en charge des sujets présentant des blessures à risque tétanigène avec ou sans l'administration concomitante d'immunoglobulines tétaniques, selon les recommandations officielles.

⁷ 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-epidemique-a-mayotte [Consulté le 29/07/2022].

REPEVAX peut être utilisé chez la femme enceinte au cours du deuxième ou troisième trimestre de grossesse afin de transférer au nourrisson une protection passive contre la coqueluche (voir rubriques 4.1, 4.4, 4.6 et 5.1 du RCP).

Mode d'administration

Une dose unique de REPEVAX (0,5 mL) doit être administrée par voie intramusculaire. L'administration se fera de préférence dans le muscle deltoïde.

REPEVAX ne doit pas être administré dans la région fessière; les voies intradermique ou sous-cutanée ne doivent pas être utilisées (la voie sous-cutanée peut être envisagée dans des cas exceptionnels, voir la rubrique 4.4 du RCP).

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Pour les instructions concernant la manipulation de ce médicament avant son administration, voir rubrique 6.6 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 REPEVAX (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) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non/ en cours
BOOSTRIXTETRA (vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)) GlaxoSmithKline	Oui	<p>BOOSTRIXTETRA est indiqué en vaccination de rappel contre la diphtérie, le tétonos, la coqueluche et la poliomyélite chez les sujets à partir de l'âge de 3 ans (voir rubrique 4.2 du RCP).</p> <p>BOOSTRIXTETRA 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 BOOSTRIXTETRA doit se baser sur les recommandations officielles.</p>	Date des modifications des conditions d'inscription : 31/08/2022 Date de l'inscription : 25/05/2005	Important (avec ISP)	la Commission considère que BOOSTRIXTETRA (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.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

4.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent de REPEVAX (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 BOOSTRIXTETRA.

5. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis	19 mai 2004
Inscription	
Indication	<p>REPEVAX est indiqué pour l'immunisation active contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite chez les sujets à partir de l'âge de 5 ans en rappel après primovaccination.</p> <p>REPEVAX n'est pas indiqué en primovaccination.</p> <p>L'utilisation de REPEVAX doit être définie sur la base des recommandations officielles.</p>
SMR	Le niveau de service médical rendu par ce vaccin est important chez l'adulte.
ASMR	En conséquence, la Commission estime que REPEVAX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la stratégie de prise en charge vaccinale des adultes susceptibles de devenir parents, en contact professionnel avec des nourrissons, appartenant à un foyer familial à l'occasion d'une grossesse.
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 coqueluches : 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 Renouvellement d'inscription
Indication	<p>« 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 (cf. la rubrique 4.2 du RCP Posologie et mode d'administration) en rappel après primovaccination.</p> <p>REPEVAX n'est pas indiqué en primovaccination.</p> <p>REPEVAX n'est pas indiqué dans le traitement de maladies dues à <i>B. pertussis</i>, <i>C. diphtheriae</i> ou <i>C. tetani</i> ou à des infections poliomyélitiques.</p> <p>L'utilisation de REPEVAX doit être définie sur la base des recommandations officielles ».</p>
SMR	Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans les populations recommandées par le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire de mars 2011.
ASMR	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> <ul style="list-style-type: none"> – Adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir – 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>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> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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.

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

Date de l'avis	<p>20 janvier 2016</p> <p>Renouvellement d'inscription</p>
Indication	<p>« 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.</p> <p>L'utilisation de REPEVAX doit être définie sur la base des recommandations officielles. »</p>
SMR	<p>Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REPEVAX reste important dans l'indication et la population recommandée.</p>
ASMR	<p>Sans objet</p>
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.

Date de l'avis	20 novembre 2019 Renouvellement d'inscription
Indication	<p>« REPEVAX est indiqué pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> — 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. <p>REPEVAX doit être utilisé selon les recommandations officielles. »</p>
SMR	Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REPEVAX reste important dans les indications de l'AMM et les populations recommandées.
ASMR	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.

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 REPEVAX¹.

Au total, 11 publications ont été retenues dont :

- ➔ une revue et méta-analyse⁸ ;
- ➔ trois études de cohortes rétrospectives^{9,10,11} ;
- ➔ trois études de cohortes rétrospectives qui ont utilisé la *screening method*^{12,13,14} ;
- ➔ trois études cas-témoins^{15,16,17} ;
- ➔ une étude écologique (analyse de séries chronologiques)¹⁸.

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 REPEVAX (vaccin dTcAP)

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 téstanique.

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

8 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.

9 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.

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

11 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.

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

13 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.

14 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.

15 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.

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

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

18 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.

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 vaccinées⁸.

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^{10,13}.

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)^{11,17} 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)¹³.

→ **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'événements 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 BOOSTRIXTETRA 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 REPEVAX (vaccin dTcaP) 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, REPEVAX, au même titre que BOOSTRIXTETRA, 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 anticoqueluchuse 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 anticoqueluchéux.
 - 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 BOOSTRIXTETRA 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 anticoqueluchéux.
 - 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-poliomylérite 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 réglementaires 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 puéricultrices, les pharmaciens et les pédiatres.

Place de REPEVAX (vaccin dTcaP) dans la stratégie thérapeutique :

La Commission considère que REPEVAX (vaccin dTcaP) 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 la 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 REPEVAX (vaccin dTcaP) 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 (BOOSTRIXTETRA).
- ➔ REPEVAX (vaccin dTcaP) 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 la coqueluche ;
- du besoin médical à étoffer l'offre vaccinale contre la coqueluche ;
- d'un impact attendu de la spécialité REPEVAX 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) ;

REPEVAX (vaccin dTcaP), au même titre que le vaccin tétravalent BOOSTRIXTETRA, 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 REPEVAX (vaccin dTcaP) reste 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 REPEVAX (vaccin dTcaP) 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 la coqueluche et ses complications,
- de la réponse immunitaire induite par REPEVAX (vaccin dTcaP) 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 foetus ou le nouveau-né, sans risque accru d'évènements indésirables,

la Commission considère que REPEVAX (vaccin dTcaP), apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) au même titre que le vaccin tétravalent BOOSTRIXTETRA, 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 REPEVAX (vaccin dTcaP) 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 2021¹⁹.

19 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].

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).

La population cible de REPEVAX (vaccin dTcaP) 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 anticoqueluchéens 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 REPEVAX (vaccin dTcaP)².

10. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 10 novembre 2022. Date d'examen et d'adoption : 23 novembre 2022.	
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non	
Expertise externe	Non	
Présentations concernées	REPEVAX, suspension injectable en seringue préremplie - 1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml munie d'un bouchon-piston chlorobutyle élastomère sans aiguille attachée avec un capuchon tip-cap avec deux aiguilles séparées (CIP : 34009 368 739 7 1) - 1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml munie d'un bouchon-piston chlorobutyle élastomère sans aiguille et avec un capuchon tip-cap (CIP : 34009 359 642 4 3)	
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE	
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)	
AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 4 octobre 2002 Date des principaux rectificatifs intervenus depuis 2016 et teneur : 5 et 6 septembre 2016 intégrant de nouvelles informations relatives aux personnes non antérieurement ou incomplètement vaccinées ainsi qu'aux femmes enceintes.	
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 - téтанos

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

REPEVAX, 23 novembre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr