

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 octobre 2009

MENINGITEC suspension injectable en seringue préremplie Vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué (adsorbé)
B/1 seringue munie d'un bouchon avec aiguille séparée (CIP : 381 501-0)

Laboratoires WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE

oligoside de *Neisseria meningitidis* (souche C11) groupe C conjugué à la protéine CRM₁₉₇.

Code ATC : J07AH07

Liste I

Date de l'AMM initiale (reconnaissance mutuelle) :

flacon : 11/01/2002

seringue pré-remplie : 12/07/07 - rectificatif 28/01/09

Spécialité inscrite sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics

Motif de la demande : Inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans la nouvelle population recommandée par le Haut Conseil de la Santé Publique :

- vaccination systématique de tous les nourrissons âgés de 12 à 24 mois
- extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus durant la période de la mise en place de cette nouvelle stratégie et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe.

Document complémentaire :

Avis du HCSP relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérogroupe C (séances du 24 avril et du 26 juin 2009)

http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20090424_meningC.pdf

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

oligoside de *Neisseria meningitidis* (souche C11) groupe C conjugué à la protéine CRM₁₉₇.

1.2. Indication

« Immunisation active des nourrissons à partir de l'âge de 2 mois, des enfants, des adolescents et des adultes pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du sérogroupe C.

L'utilisation de MENINGITEC doit suivre les recommandations officielles ».

1.3. Posologie (dans la nouvelle population recommandée)

« Nourrissons de plus de 12 mois, enfants, adolescents et adultes : une seule dose de 0,5 ml.

En raison de données limitées, la nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie ».

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

J	:	Anti-infectieux généraux à usage systémique
J07	:	Vaccins
J07A	:	Vaccins bactériens
J07AH	:	Vaccins méningococciques
J07AH07	:	Vaccins conjugués

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Il n'existe pas de vaccin comparable remboursable aux assurés sociaux dans les nouvelles recommandations vaccinales

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

(Vaccins non recommandés par le HCSP dans la nouvelle population visée):

Vaccin méningococcique polysidique A + C (PASTEUR VACCINS)

Indiqué à partir de l'âge de 18 mois (agréé à l'usage des collectivités)

MENCEVAX vaccin méningococcique A + C+ Y+ W₁₃₅ (GSK)

Indiqué à partir de l'âge de 24 mois (agréé à l'usage des collectivités)

3 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

3.1. Efficacité

3.1.1. Rappel (avis de la Commission du 20 novembre 2002)

« Immunogénicité d'une dose unique en primovaccination chez les enfants en bas-âge :

- 91 % des 75 enfants âgés de 13 mois ont développé un titre d'ASB $\geq 1/8$
- 89 % de ces enfants avaient un taux d'anticorps quatre fois supérieur à leur titre d'anticorps pré-vaccinal après avoir reçu une seule dose de MENINGITEC.

Immunogénicité d'une dose unique en primovaccination chez les adultes

Les 15 adultes de 18-60 ans ayant reçu une unique dose de MENINGITEC ont développé un titre d'ASB $\geq 1/8$ et ont augmenté leur titre d'anticorps d'un facteur quatre. Il n'existe aucune donnée chez les adultes âgés de 65 ans et plus.

Surveillance après commercialisation suivant une campagne de vaccination au Royaume-Uni

« Les Services de Santé Publique du Royaume-Uni ont mené un programme de surveillance après commercialisation et ont analysé l'efficacité, chez les enfants en bas-âge et les 15-17 ans, à la suite de l'introduction par étapes, de trois vaccins méningococciques du sérogroupe C conjugués au Royaume-Uni :

1 ^{er} novembre 1999	vaccin WYETH	15 -17 ans
29 novembre 1999	vaccin WYETH	Nourrissons
10 janvier 2000	vaccin WYETH	Enfants de moins de 2 ans
6 mars 2000 - 8 mai 2000	vaccin CHIRON	9 -14 ans
10 avril 2000	vaccin WYETH	2 - 5 ans
Août 2000	vaccin BAXTER	5 - 8 ans

Seize mois après le début du programme de vaccination par les vaccins méningococciques du sérogroupe C conjugués, les estimations préliminaires ont suggéré que l'efficacité à court terme est de:

- 88 % pour les enfants en bas-âge (12 - 30 mois)
- 96% pour les 15-17 ans ».

Données actualisées jusqu'en mars 2004 (RCP du 16 novembre 2007) :

« Les estimations d'efficacité fondée sur un nombre de cas limités, plus d'un an après la fin de primovaccination, indiquent qu'il pourrait y avoir une baisse de la protection chez les enfants en bas âge ayant reçu une seule dose en primovaccination.

Dans toutes les autres classes d'âge (jusqu'à 18 ans) vaccinées avec une seule dose, l'efficacité s'est maintenue autour de 90% ou plus dans l'année suivant la vaccination et au delà".

3.1.2. Actualisation des données disponibles (études publiées dont les résultats sont mentionnés dans l'avis du HCSP du 26 juin 2009)

- Aucune donnée nouvelle concernant l'immunogénicité n'a été fournie dans la population concernée par les nouvelles recommandations du HCSP.

- Une étude récente observationnelle rétrospective¹ de séroprévalence au Royaume Uni a évalué la persistance des anticorps sériques bactéricides cinq ans après le début de la campagne de vaccination.

Elle a montré une différence selon l'âge de la vaccination : les sujets vaccinés en rattrapage entre 5 et 18 ans ont eu, cinq ans après la vaccination, des taux protecteurs dans plus de 70 % des cas versus 40 % chez ceux vaccinés avant l'âge de 5 ans.

- Une évaluation de l'efficacité protectrice dans différents pays européens² ayant mis en place une stratégie de vaccination généralisée a été réalisée.

Les résultats de ces expériences sont comparables malgré l'existence de différences portant sur les schémas vaccinaux, les cibles considérées et les modalités de mise en oeuvre de la campagne de rattrapage.

Les données publiées concernant les quatre pays : Royaume Uni, Espagne, Québec et Pays Bas ont montré une réduction importante de l'incidence des infections invasives à méningocoques de sérogroupe C (>90 %) incluant un effet direct et indirect de la vaccination

¹ Trotter CL et al Seroprevalence of antibodies against serogroup C Meningococci in England in the Postvaccination Era Clin.Vaccine Immunol, Nov 2008, Vol.15, N°11 p.1694-1698

² Royaume-Uni en 1999 ; Espagne en 2000 ; Irlande en 2000 ; Pays-Bas en 2002 ; Belgique en 2002 ; Islande en 2002 ; Portugal en 2006 ; Allemagne en 2006 et Suisse en 2006

au-delà des populations cibles par un effet d'immunité collective dès la première année de surveillance.

Aux Pays-Bas la vaccination a été réalisée chez les nourrissons âgés de 14 mois avec un rattrapage chez les sujets jusqu'à 18 ans (schéma à une dose). L'impact obtenu a été similaire direct et indirect. Cette efficacité importante est liée au fort taux de couverture vaccinale obtenu chez le nourrisson (94 %) et chez les sujets ciblés pour le rattrapage, dont les adolescents qui constituent un important foyer de portage et de transmission.

A noter cependant que le recul est encore modeste aux Pays-Bas pour évaluer l'efficacité de cette stratégie à moyen terme.

3.2. Tolérance

3.2.1. Rappel (avis de la Commission du 20 novembre 2002)

« Une fièvre d'au moins 38,0°C

- était fréquente chez les nourrissons et les enfants en bas-âge
- très fréquente chez les enfants en âge préscolaire, mais elle ne dépassait habituellement pas 39,1°C, en particulier dans les groupes plus âgés.

Pleurs, somnolence, troubles du sommeil, anorexie, diarrhée et vomissements chez les nourrissons et les enfants en bas-âge, étaient fréquents après la vaccination.

L'irritabilité était très fréquente chez les nourrissons et les enfants en bas-âge et fréquente chez les enfants en âge préscolaire. Il n'y a pas d'élément suggérant que ces symptômes étaient liés à MENINGITEC plutôt qu'aux vaccins administrés concomitamment, en particulier le DTC.

Les autres effets indésirables sont :

- myalgies chez les adultes et somnolence fréquentes chez les jeunes enfants.
- céphalées très fréquentes chez les enfants en école secondaire et fréquentes chez les enfants en école primaire ».

3.2.2. Actualisation des données disponibles

Le RCP a été actualisé, les mentions suivantes ont été ajoutées :

- risque potentiel d'apnée à prendre en compte lors de la primo-vaccination des grands prématurés dans la rubrique « mises en garde »
- Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) dans la rubrique « effets indésirables ».

3.3. Conclusion

Ce vaccin conjugué est immunogène chez le nourrisson, chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte. Cependant la durée de la protection à plus long terme n'est pas déterminée. La nécessité d'une dose de rappel tardif n'est pas établie chez les sujets âgés de 12 mois ou plus.

Les données publiées concernant l'impact des stratégies de prévention dans les quatre pays (Royaume Uni, Espagne, Québec et Pays Bas) ayant mis en place une stratégie de vaccination ciblée avec campagne de rattrapage ont montré une réduction importante de l'incidence des infections invasives à méningocoques de sérogroupe C dès la première année de surveillance (> 90%³) avec un taux de couverture vaccinale de l'ordre de 90% dans les populations ciblées et celles concernées par le rattrapage.

La tolérance de ce vaccin est bonne et comparable à celle des autres vaccins conjugués actuellement commercialisés.

³ Aux Pays Bas : 200 cas/an (2000 à 2002) à 42 cas en 2003 et 17 cas en 2004

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Ce vaccin prévient des infections graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

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

Le rapport efficacité (immunogénicité et efficacité protectrice) /effets indésirables de cette spécialité est important.

Il n'existe pas d'alternative vaccinale remboursable dans cette nouvelle population recommandée.

Intérêt de santé publique

Du fait de la sévérité de leur pronostic et de leur contagiosité, le fardeau représenté par les méningites infectieuses peut être considéré comme modéré. En France, *Neisseria Meningitidis* serait responsable de 30% des cas de méningites bactériennes dont 25-30% des méningites à *Neisseria Meningitidis* seraient attribuables au séro groupe C. Aussi, compte tenu du nombre limité de cas observés en France (175 cas notifiés en moyenne annuellement par la déclaration obligatoire de 2003 à 2008*), le fardeau des infections invasives à méningocoques dues au séro groupe C ne peut donc être que faible.

Compte tenu des récentes données épidémiologiques disponibles en France (augmentation de l'incidence des infections invasives à méningocoques C, épisodes de cas groupés ayant conduit à la mise en place de programme de vaccination), la prévention de ces infections est désormais un besoin de santé publique établi (recommandations du Haut conseil de la santé publique 2009).

Les données d'efficacité de MENINGITEC reposent sur la réponse immunitaire et sur l'impact constaté des stratégies de prévention promues dans d'autres pays européens. L'implémentation des programmes de vaccination dans certains pays européens ont montré une réduction significative de l'incidence des IIM de l'ordre de 90%.

Sous réserve d'une couverture vaccinale importante, un impact important est attendu, en France, en termes de morbi-mortalité à la fois dans la population vaccinée et dans les populations non vaccinées. En effet, un impact indirect induit principalement par une action du vaccin sur la réduction du portage nasopharyngé chez les adolescents et jeunes adultes, est également attendu.

Ainsi, MENINGITEC est donc susceptible d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique faible pour MENINGITEC dans cette indication, au même titre que les autres vaccins anti-méningococciques C. Cet intérêt sera dépendant de la couverture vaccinale atteinte.

* avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C - Séances des 24 avril et 26 juin 2009

Le service médical rendu par ce vaccin est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu,

- de la gravité des infections à *Neisseria meningitidis* du séro groupe C,
- du pouvoir immunogène de ce vaccin,
- de l'impact des stratégies de prévention conduites dans d'autres pays européens (nourrissons, enfants, adolescents, jeunes adultes),
- de l'absence d'alternative disponible recommandée par le Haut Conseil de la Santé Publique chez les nourrissons à partir de 12 mois, enfants, adolescents et adultes jusqu'à l'âge de 24 ans révolus,

ce vaccin conserve une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) dans la prévention de ces maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du séro groupe C chez les nourrissons à partir de 12 mois, enfants, adolescents et jeunes adultes jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.

La Commission souligne que l'efficacité de cette stratégie de prévention est conditionnée par l'obtention rapide d'un taux élevé de couverture vaccinale et que cette stratégie et la nécessité éventuelle d'un rappel à l'adolescence (non établie à ce jour) seront réévaluées en fonction des données de surveillance.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique⁴

Selon le Haut Conseil de la santé publique, la vaccination est recommandée systématiquement aux nourrissons âgés de 12 à 24 mois avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué. Cette vaccination systématique est étendue jusqu'à l'âge de 24 ans révolus selon le même schéma vaccinal à une dose durant la période initiale de mise en place de cette stratégie et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe.

4.4. Population cible

La population cible du vaccin MENINGITEC est constituée par :

- tous les nourrissons âgés de 12 mois à 24 mois ;
- les enfants, adolescents et jeunes adultes jusqu'à l'âge de 24 ans révolus pendant la période initiale de mise en place de cette stratégie.

Selon les données de l'INSEE, environ 834 000 nourrissons sont âgés de 12 à 24 mois et environ 17,6 millions enfants, adolescents et jeunes adultes seraient susceptibles de faire partie du programme de rattrapage jusqu'à 24 ans révolus. La couverture vaccinale concernant le programme de rattrapage est difficilement estimable.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM dans la nouvelle population recommandée par le Haut Conseil de la santé publique.

4.5.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

⁴ Avis du HCSP relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C (séances du 24 avril et du 26 juin 2009) http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20090424_meningC.pdf