

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 juin 2015

NIMENRIX, poudre et solvant pour solution injectable

Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W135 et Y

B/1 flacon en verre et 1 seringue préremplie en verre avec 2 aiguilles (CIP : 34009 222 539 3 0)

B/1 flacon en verre et 1 seringue préremplie en verre (CIP : 34009 222 537 0 1)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

DCI	Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe A* Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe C* Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe W ₁₃₅ * Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe Y* * conjugués à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice
Code ATC (2014)	J07AH08 (vaccin méningococcique)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les maladies méningococciques invasives dues aux <i>Neisseria meningitidis</i> des groupes A, C, W₁₃₅ et Y »

SMR	Reste important.
Place dans la stratégie thérapeutique	La place de NIMENRIX dans la stratégie thérapeutique est inchangée. Il est recommandé pour les populations suivantes : • les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ; • les sujets exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W₁₃₅ : - du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe A, Y, ou W₁₃₅ ; - ou se rendant au pèlerinage de La Mecque ou dans une zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W₁₃₅. • les sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupes de méningocoque : - sujets porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A et son entourage proche ; - sujets porteurs d'un déficit en properdine ; - ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ; - sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
Recommandations de la Commission	La Commission de la transparence estime que le remboursement aux assurés sociaux du vaccin NIMENRIX est justifié chez les sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupes de méningocoque. Par ailleurs, elle rappelle que : • les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque peuvent être pris en charge par leur employeur selon l'article R.4426-6 du code du travail : « sur proposition du médecin du travail, l'employeur recommande aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées » • le recours à la vaccination chez les sujets exposés transitoirement du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe A, W₁₃₅ ou Y est une décision qui revient aux autorités régionales ou nationales et relève d'une prise en charge par les Agences Régionales de Santé (ARS) au titre de la lutte contre les épidémies. En conséquence, la Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM <u>uniquement</u> dans la population des sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupes de méningocoque (sujets porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, sujets porteurs d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20 avril 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription médicale

Classification ATC	2014 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J07 Vaccins J07A Vaccins bactériens J07AH Vaccins antiméningococciques J07AH08 Méningocoques A, C, Y, W ₁₃₅ polysaccharidiques tétravalents purifiés conjugués
--------------------	---

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité NIMENRIX, poudre et solvant pour solution injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Cette demande est soutenue par la Direction Générale de la Santé (DGS) dans un contexte de difficulté de mise en œuvre de la stratégie vaccinale pour certaines populations chez lesquelles les vaccins méningococciques tétravalents sont recommandés.

Cette spécialité est inscrite sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités depuis février 2013 (JO du 6 février 2013). L'avis de la Commission de la Transparence favorable à cette inscription, rendu le 5 décembre 2012, conclu à un SMR important ainsi qu'à une ASMR I chez les enfants de 12 à 23 mois et une ASMR V dans les autres populations recommandées¹.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W₁₃₅ et Y. »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

¹ Avis de la Commission de la transparence du 5 décembre 2012 relatif à NIMENRIX. Disponible sur www.has-sante.fr/

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La vaccination contre les infections invasives à méningocoques (IIM) dues aux *Neisseria meningitidis* du séro groupe C est recommandée pour la population générale (calendrier vaccinal 2015), avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué chez tous les nourrissons âgés de 12 mois et le rattrapage systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus en attendant l'impact de la vaccination des nourrissons sur l'immunité de groupe². Les vaccins monovalents conjugués pouvant être utilisés dans cette situation sont : MENINGITEC, MENJUGATEKIT et NEISVAC, utilisables à partir de l'âge de 2 mois.

La vaccination contre les sérogroupes A, W₁₃₅ et Y concerne des populations particulières : essentiellement certains personnels de laboratoire de recherche, certains sujets ayant des facteurs de risque d'infections IIM et les sujets se rendant en zone d'endémie, notamment les pèlerins se rendant à La Mecque. Le vaccin tétravalent non conjugué MENCEVAX n'est plus commercialisé en France depuis fin 2013. Les vaccins tétravalents conjugués disponibles à ce jour sont : NIMENRIX, utilisable à partir de l'âge de 1 an et MENVEO, utilisable à partir de l'âge de 2 ans.

Actuellement NIMENRIX et MENVEO sont inscrits uniquement sur la liste d'agrément aux collectivités pour la vaccination contre les infections à méningocoques dues aux sérogroupes A, C, W₁₃₅ et Y. Seules les spécialités MENINGITEC, MENJUGATEKIT et NEISVAC sont remboursables en ville pour la vaccination contre le séro groupe C. Le laboratoire sollicite l'inscription de NIMENRIX sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Cette demande est soutenue par la DGS dans un contexte de difficulté de mise en œuvre de la stratégie vaccinale pour certaines populations chez lesquelles les vaccins méningococciques tétravalents sont recommandés.

06 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Deux vaccins tétravalents, sont actuellement disponibles en France dans l'immunisation active contre les IIM dues aux *N. meningitidis* des sérogroupes A, C, W₁₃₅ et Y : NIMENRIX et MENVEO. Le vaccin tétravalent non conjugué MENCEVAX n'est plus commercialisé en France depuis fin 2013.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis CT (motif de l'examen)	SMR	ASMR	Prise en charge
MENVEO (vaccin tétravalent A, C, Y, W ₁₃₅ conjugué) Novartis Vaccines and Diagnostics	Enfants (à partir de 11 ans), adolescents et adultes à risque d'exposition	1/12/2010 (inscription collectivités)	Important	ASMR V par rapport à MENCEVAX	Coll.
	Enfants (à partir de 2 ans)	08/01/2014 (extension d'indication)		ASMR V dans la prévention des IIM	

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent de NIMENRIX est le vaccin tétravalent conjugué MENVEO.

² Calendrier vaccinal 2015. Disponible en ligne : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	5 décembre 2012 (inscription aux collectivités)
Indication	Immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les maladies méningococciques invasives dues aux <i>Neisseria meningitidis</i> des groupes A, C, W ₁₃₅ et Y.
SMR	Le service médical rendu par NIMENRIX est important à partir de l'âge de 12 mois, uniquement dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique, à savoir certains sujets ayant des facteurs de risque d'infections invasives à méningocoques et les sujets se rendant en zone d'endémie.
ASMR	► Au vu des données disponibles et compte-tenu de l'absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM pour les sérogroupes A, W₁₃₅ et Y dans la tranche d'âge 12-23 mois, la Commission considère que NIMENRIX apporte une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, W₁₃₅ et Y chez les enfants de 12 à 23 mois, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique. ► NIMENRIX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR inexistante) dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, C, W₁₃₅ et Y, chez les enfants de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données prises en compte dans l'avis précédent de la Commission de la transparence (avis du 5 décembre 2012)

Les données cliniques évaluant l'efficacité de NIMENRIX dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningococciques dues aux *N. meningitidis* des sérogroupes A, C, W₁₃₅ et Y ont été examinées par la Commission dans son précédent avis¹, en date du 5 décembre 2012. Elles reposent essentiellement sur six études d'immunogénicité de phase III :

- trois études versus le vaccin méningococcique tétravalent non conjugué MENCEVAX, réalisées chez des sujets âgés de 2 à 55 ans qui ont montré que NIMENRIX induit une réponse vaccinale variant en moyenne de 80 à 97 % selon les 4 sérogroupes A, C, W₁₃₅ et Y.
- trois études versus un vaccin méningococcique monovalent conjugué du séro groupe C, MENJUGATEKIT ou MENINGITEC, réalisées chez des enfants âgés de 12 mois à 10 ans qui a montré que la réponse vaccinale induite par NIMENRIX dans la tranche d'âge 12-23 mois a été en moyenne d'au moins 97,3% pour les 4 sérogroupes et comparable à celle de MENINGITEC pour le séro groupe C.

Aucune étude n'a comparé le vaccin NIMENRIX et le vaccin MENVEO.

Etude	Groupe d'âge	Réponse vaccinale (rSBA ³)	
		NIMENRIX % [IC95%]	Vaccin comparateur % [IC95%]
MenACWY-TT-039 NIMENRIX versus MENINGITEC pour le sérogroupe C	12-23 mois	MenA : 99,7 [98,4 ; 100] MenC : 99,7 [98,4 ; 100] MenW ₁₃₅ : 100 [99,0 ; 100] MenY : 100 [99,0 ; 100]	MenA : 45,1 [31,1 ; 59,7] MenC : 97,5 [92,9 ; 99,5] MenW ₁₃₅ : 50,0 [36,6 ; 63,4] MenY : 54,2 [40,8 ; 67,3]
MenACWY-TT-040 NIMENRIX versus MENINGITEC pour le sérogroupe C	12-23 mois	MenA : 98,4 [95,3 ; 99,7] MenC : 97,3 [93,7 ; 99,1] MenW ₁₃₅ : 98,4 [95,4 ; 99,7] MenY : 97,3 [93,8 ; 99,1]	MenA : 43,0 [33,1 ; 53,3] MenC : 98,2 [93,8 ; 99,8] MenW ₁₃₅ : 36,6 [27,7 ; 46,2] MenY : 64,5 [54,9 ; 73,4]
MenACWY-TT-081 NIMENRIX versus MENJUGATEKIT pour le sérogroupe C	2-10 ans	MenA : 94,7 [90,9 ; 97,2] MenC : 94,8 [91,4 ; 97,1] MenW ₁₃₅ : 98,6 [96,4 ; 99,6] MenY : 96,5 [93,6 ; 98,3]	MenA : 11,9 [5,3 ; 22,2] MenC : 95,7 [89,2 ; 98,8] Men W ₁₃₅ : 12,2 [6,3 ; 20,8] MenY : 8,0 [3,3 ; 15,7]
MenACWY-TT-038 NIMENRIX versus MENCEVAX	2-10 ans	MenA : 88,6 [85,8 ; 90,9] MenC : 95,9 [94,2 ; 97,2] MenW ₁₃₅ : 97,4 [96,0 ; 98,4] MenY : 92,5 [90,4 ; 94,2]	MenA : 65,5 [58,6 ; 72,0] MenC : 89,6 [85,2 ; 93,1] MenW ₁₃₅ : 82,5 [77,3 ; 87,0] MenY : 68,6 [62,6 ; 74,2]
MenACWY-TT-036 NIMENRIX versus MENCEVAX	11-17 ans	MenA : 85,4 [82,3 ; 88,1] MenC : 97,1 [95,6 ; 98,2] MenW ₁₃₅ : 96,5 [94,9 ; 97,7] MenY : 93,1 [91,0 ; 94,8]	MenA : 79,5 [73,5 ; 84,7] MenC : 96,6 [93,5 ; 98,5] MenW ₁₃₅ : 88,0 [83,2 ; 91,8] MenY : 78,0 [72,3 ; 83,1]
MenACWY-TT-035 NIMENRIX versus MENCEVAX	18-55 ans	MenA : 80,1 [77,0 ; 82,9] MenC : 91,5 [89,4 ; 93,3] MenW ₁₃₅ : 90,2 [88,1 ; 92,1] MenY : 87,0 [84,6 ; 89,2]	MenA : 69,8 [63,8 ; 75,4] MenC : 92,0 [88,3 ; 94,9] MenW ₁₃₅ : 85,5 [80,9 ; 89,4] MenY : 78,8 [73,6 ; 83,4]

8.1.2 Nouvelles données

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité clinique.

Le RCP de NIMENRIX a intégré les données issues de :

- trois études ayant évalué la persistance de la réponse immunitaire jusqu'à 5 années après la vaccination qui ont confirmé la diminution des titres en anticorps au cours du temps. La pertinence clinique de cette décroissance est inconnue.
- quatre études de revaccination avec une dose de rappel, qui ont mis en évidence un effet rappel après une primo-vaccination par NIMENRIX.
- une étude réalisée chez les plus de 55 ans.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

³ Chez les nourrissons entre 12 et 23 mois, la réponse vaccinale était définie par le pourcentage de sujets ayant un titre d'anticorps rSBA ≥ 8 en post-vaccination.

Chez les sujets âgés de 2 à 55 ans, la réponse vaccinale était définie par le pourcentage de sujets ayant :

- un titre d'anticorps rSBA ≥ 32 pour les sujets séronégatifs à l'inclusion (titre rSBA < 8) ;
- un titre d'anticorps rSBA multiplié par 4 au moins entre les périodes de pré- et post-vaccination pour les sujets séropositifs à l'inclusion (titre rSBA ≥ 8).

08.2 Tolérance

Données issues du RCP :

Dans toutes les tranches d'âge, les effets indésirables locaux les plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été une douleur, une rougeur et un gonflement.

Dans les tranches d'âge 12-23 mois et 2-5 ans, les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été une irritabilité, une somnolence, une perte d'appétit et une fièvre.

Dans les tranches d'âge 6-10, 11-17 et ≥ 18 ans, les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été des céphalées, une fatigue, des symptômes gastro-intestinaux et une fièvre.

Données issues de la pharmacovigilance :

Depuis le précédent avis de la Commission, l'analyse des rapports périodiques de pharmacovigilance a notamment conduit à modifier la rubrique « 4.8 Effets indésirables » du RCP pour ajouter l'« *œdème étendu du membre au site d'injection, fréquemment associé à un érythème et impliquant parfois l'articulation adjacente ou un œdème du membre entier vacciné* » parmi les effets rares.

08.3 Données d'utilisation

Selon les données GERS (ville et hôpital), environ 111 990 doses de NIMENRIX ont été vendues en France entre janvier et décembre 2014.

08.4 Résumé

Ces nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission (avis du 5 décembre 2012) sur l'efficacité et la tolérance de NIMENRIX dans l'immunisation active contre les IIM dues aux *N. meningitidis* des groupes A, C, W₁₃₅ et Y.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La place de NIMENRIX dans la stratégie thérapeutique est inchangée. Il est recommandé pour les populations suivantes^{4, 5} :

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;
- les sujets exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W₁₃₅ :
 - du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe A, Y, ou W (la vaccination doit alors être réalisée au plus tard dans les 10 jours qui suivent l'hospitalisation du cas index) ;
 - ou se rendant au pèlerinage de La Mecque (Hadj ou Umrah) ou dans une zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W₁₃₅, notamment la ceinture de la méningite en Afrique subsaharienne dans les conditions suivantes : au moment de la saison sèche ou dans toute autre zone où sévit une épidémie, avec un contact étroit et prolongé avec la population locale. La vaccination doit être réalisée au moins 10 jours avant le départ.
- les sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupes de méningocoque :
 - sujets porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A et son entourage proche ;
 - sujets porteurs d'un déficit en properdine ;
 - ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
 - sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► Les infections invasives à méningocoque (IIM) sont des infections transmissibles graves qui se manifestent principalement sous forme de méningite ou de méningococcémie, la forme la plus sévère étant le *purpura fulminans*.

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

► Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important.

► Il existe une alternative vaccinale contre les sérogroupes A, C, W₁₃₅, Y pour les adultes et les enfants de plus de 2 ans (vaccin tétravalent conjugué MENVEO). Chez les enfants de 12 à 23 mois, aucun autre vaccin tétravalent ne dispose d'une AMM.

► Intérêt de santé publique :

En France, le fardeau des IIM dues aux sérogroupes W₁₃₅ et Y, peut être considéré comme faible.

⁴ Avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 12 juillet 2012 relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W135 NIMENRIX et à la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués. Disponible en ligne : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=281>

⁵ Avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 10 juillet 2014 actualisant l'avis relatif à l'antibioprophylaxie et la vaccination méningococcique des personnes traitées par éculizumab. Disponible en ligne : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=447>

Seule la vaccination contre le séro groupe C est recommandée pour la population générale à l'âge de 12 mois et en rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans révolus (calendrier vaccinal 2015)², en utilisant dans ce cas des vaccins monovalents C conjugués.

Le besoin de vaccination contre les IIM dues aux sérogroupes A, C, W₁₃₅ et Y concerne des populations particulières (essentiellement certains sujets ayant des facteurs de risque d'IIM, certains personnels de laboratoire de recherche et les sujets se rendant en zone d'endémie ou les pèlerins se rendant à La Mecque).

Ce besoin est déjà couvert par les vaccins actuellement disponibles aux collectivités (MENVEO et NIMENRIX).

L'inscription de ces vaccins sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux est uniquement de nature à faciliter leur accès pour les populations relevant de cette vaccination.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NIMENRIX est important dans l'indication de l'AMM.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission de la transparence estime que le remboursement aux assurés sociaux du vaccin NIMENRIX est justifié chez les sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupes de méningocoque.

Par ailleurs, elle rappelle que :

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque peuvent être pris en charge par leur employeur selon l'article R4426-6 du code du travail : « sur proposition du médecin du travail, l'employeur recommande aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées »
- le recours à la vaccination chez les sujets exposés transitoirement du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe A, W₁₃₅ ou Y est une décision qui revient aux autorités régionales ou nationales et relève d'une prise en charge par les Agences Régionales de Santé (ARS) au titre de la lutte contre les épidémies⁶.

En conséquence, la Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM uniquement dans la population des sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupes de méningocoque (sujets porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, sujets porteurs d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques).

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription et d'utilisation.

⁶ Instruction n° DGS/RI1/DUS/2014/301 du 24 octobre 2014 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoques. Disponible en ligne : www.sante.gouv.fr/meningite-accueil.html