

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis  
3 juin 2015

**MENVEO, poudre et solution pour solution injectable**  
**Vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué**  
B/1 flacon en verre de poudre et 1 flacon en verre de solution (CIP : 34009 217 029 0 3)

Laboratoire NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS SAS

DCI	Oligoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe A* Oligoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe C* Oligoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe W <sub>135</sub> * Oligoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe Y* * conjugués à la protéine CRM-197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Code ATC (2014)	J07AH08 (vaccin méningococcique)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication concernée	<b>« Immunisation active des enfants (à partir de 2 ans), des adolescents et des adultes à risque d'exposition à <i>Neisseria meningitidis</i> des sérogroupe A, C, W<sub>135</sub> et Y, pour prévenir la maladie invasive »</b>

SMR	Reste important.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La place de MENVEO dans la stratégie thérapeutique est inchangée. Il est recommandé pour les populations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;</li> <li>• les sujets exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W<sub>135</sub> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de sérogroupe A, Y, ou W<sub>135</sub> ;</li> <li>- ou se rendant au pèlerinage de La Mecque ou dans une zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W<sub>135</sub>.</li> </ul> </li> <li>• les sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupe de méningocoque : <ul style="list-style-type: none"> <li>- sujets porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A et son entourage proche ;</li> <li>- sujets porteurs d'un déficit en properdine ;</li> <li>- ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;</li> <li>- sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.</li> </ul> </li> </ul>
Recommandations de la Commission	<p>La Commission de la transparence estime que le remboursement aux assurés sociaux du vaccin MENVEO est justifié chez les sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupe de méningocoque.</p> <p>Par ailleurs, elle rappelle que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 »</li> <li>• le recours à la vaccination chez les sujets exposés transitoirement du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de sérogroupe A, W<sub>135</sub> 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.</li> </ul> <p>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 sérogroupe 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).</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15 mars 2010, chez l'adulte et l'enfant à partir de 11 ans. Extension d'indication : 25 avril 2012, chez les enfants entre 2 et 10 ans.
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 <sub>135</sub> polysaccharidiques tétravalents purifiés conjugués
--------------------	---

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la demande d'inscription de la spécialité MENVEO, poudre et solution 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 2012 (JO du 7 février 2012). L'avis initial de la Commission de la Transparence favorable à l'inscription aux collectivités de MENVEO, rendu le 1<sup>er</sup> décembre 2010, conclu à un SMR important et une ASMR V dans l'indication et les populations recommandées<sup>1</sup>.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« Immunisation active des enfants (à partir de 2 ans), des adolescents et des adultes à risque d'exposition à *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W<sub>135</sub> et Y, pour prévenir la maladie invasive. »

## 04 POSOLOGIE

---

Cf. RCP

---

<sup>1</sup> Avis de la Commission de la transparence du 1<sup>er</sup> décembre 2010 relatif à MENVEO. Disponible sur [www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/)

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La vaccination contre les infections invasives à méningocoques (IIM) dues aux *Neisseria meningitidis* du sérotype 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 groupe<sup>2</sup>. 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 sérotypes A, W<sub>135</sub> 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 sérotypes A, C, W<sub>135</sub> et Y. Seules les spécialités MENINGITEC, MENJUGATEKIT et NEISVAC sont remboursables en ville pour la vaccination contre le sérotype C. Le laboratoire sollicite l'inscription de MENVEO 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 COMPARETEURS 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 sérotypes A, C, W<sub>135</sub> 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
<b>NIMENRIX</b> (vaccin tétravalent A, C, W <sub>135</sub> et Y conjugué) GlaxoSmithKline	Enfants (à partir de 12 mois), adolescents et adultes à risque d'exposition	5/12/2012 (inscription collectivités)	Important	ASMR I, de 12 à 23 mois ASMR V, au-delà de 2 ans.	Coll.

#### Conclusion

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

<sup>2</sup> Calendrier vaccinal 2015. Disponible en ligne : [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier\\_vaccinal\\_2015.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf)

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	<b>1<sup>er</sup> décembre 2010</b> (inscription aux collectivités)
<b>Indication</b>	Immunisation active des adolescents (âgés de plus de 11 ans) et des adultes à risque d'exposition à <i>Neisseria meningitidis</i> des sérogroupes A, C, W <sub>135</sub> et Y, pour prévenir la maladie invasive.
<b>SMR</b>	Le service médical rendu par MENVEO est <b>important</b> dans les populations âgées de plus de 11 ans et recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.
<b>ASMR</b>	<p>Au vu de la démonstration, chez des sujets âgés de 11 à 55 ans, de la non-infériorité en termes d'immunogénicité à court terme de MENVEO versus des vaccins méningococciques conjugué et non conjugué et d'une tolérance comparable, mais compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de donnée d'immunogénicité comparative concernant la durée de protection,</li> <li>- de l'absence de donnée d'immunogénicité en cas de revaccination après un autre vaccin méningococcique (monovalent C conjugué, bivalent A+C ou tétravalent non conjugué),</li> </ul> <p>la Commission considère que MENVEO n'apporte <b>pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)</b> par rapport à MENCEVAX dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, C, W<sub>135</sub>, Y, chez les adolescents de plus de 11 ans et les adultes, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.</p>
<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	<b>8 janvier 2014</b> (extension d'indication chez l'enfant à partir de 2 ans)
<b>Indication</b>	Immunisation active <u>des enfants (à partir de 2 ans)</u> , des adolescents et des adultes à risque d'exposition à <i>Neisseria meningitidis</i> des sérogroupes A, C, W <sub>135</sub> et Y, pour prévenir la maladie invasive.
<b>SMR</b>	Le service médical rendu par MENVEO est <b>important</b> chez les enfants de 2 à 10 ans, uniquement dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.
<b>ASMR</b>	Au vu des données disponibles, la Commission considère que MENVEO n'apporte <b>pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante)</b> dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, C, W <sub>135</sub> , Y chez les enfants de 2 à 10 ans, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Rappel des données prises en compte dans les avis précédents de la Commission de la transparence (avis du 1<sup>er</sup> décembre 2010 et du 8 janvier 2014)

Les données cliniques évaluant l'efficacité de MENVEO dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningococciques dues aux *N. meningitidis* des sérogroupes A, C, W<sub>135</sub> et Y ont été examinées par la Commission dans ses précédents avis<sup>1,3</sup>, en date du 1<sup>er</sup> décembre 2010 et du 8 janvier 2014. Elles reposent essentiellement sur trois études d'immunogénicité de phase III :

- une étude versus le vaccin méningococcique tétravalent conjugué MENACTRA n'ayant pas d'AMM en France, réalisées chez des sujets âgés de 11 à 55 ans qui a montré la non-infériorité de MENVEO par rapport à MENACTRA un mois après la vaccination en termes de pourcentage d'adolescents et d'adultes ayant eu une réponse en anticorps pour chacun des 4 sérogroupes (A, C, W<sub>135</sub> et Y).
- deux études réalisées l'une versus le vaccin tétravalent conjugué MENACTRA et l'autre versus le vaccin tétravalent non conjugué MENOMUNE, n'ayant pas d'AMM en France, réalisées chez des enfants âgés de 2 à 10 ans, ayant montré :
  - la non-infériorité de MENVEO par rapport à MENACTRA pour les sérogroupes C, W<sub>135</sub> et Y en termes de réponse vaccinale un mois après la vaccination ; cette démonstration n'a pas été établie pour le séro groupe A.
  - la supériorité de MENVEO par rapport à MENOMUNE en termes de réponse vaccinale un mois après la vaccination pour chacun des 4 sérogroupes.

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

#### 8.1.2 Nouvelles données

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

Le RCP de MENVEO a intégré les données issues des études V59P6E1 et V59P13E1 concernant la persistance de la réponse immunitaire jusqu'à 5 années après la vaccination ainsi que la réponse à une dose de rappel. Ces études ont :

- confirmé la diminution des titres en anticorps au cours du temps. La pertinence clinique de cette décroissance est inconnue.
- mis en évidence un effet rappel après une primo-vaccination par MENVEO.

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

### 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, un érythème et une induration.

Dans la tranche d'âge 2-10 ans, les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été : irritabilité, malaise et fièvre.

---

<sup>3</sup> Avis de la Commission de la transparence du 8 janvier 2014 relatif à MENVEO. Disponible sur [www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/)

Dans la tranche d'âge 11-65 ans, les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été : céphalées, nausées et fièvre.

Données issues de la pharmacovigilance :

Le laboratoire a fourni le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) concernant MENVEO, couvrant la période du 15 mars 2013 au 14 mars 2014. L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

### 08.3 Données d'utilisation

Selon les données GERS (ville et hôpital), environ 34 132 doses de MENVEO 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 1<sup>er</sup> décembre 2010 et du 8 janvier 2014) sur l'efficacité et la tolérance de MENVEO dans l'immunisation active contre les IIM dues aux *N. meningitidis* des groupes A, C, W<sub>135</sub> et Y.**

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La place de MENVEO dans la stratégie thérapeutique est inchangée. Il est recommandé pour les populations suivantes<sup>4,5</sup> :

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;
- les sujets exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W<sub>135</sub> :
  - du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe A, W<sub>135</sub> et Y (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, W<sub>135</sub> et Y, 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.

---

<sup>4</sup> 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>

<sup>5</sup> 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>

**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*.
- ▮ Ces spécialités entrent 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, W<sub>135</sub> et Y (vaccin tétravalent conjugué NIMENRIX).

#### ▮ Intérêt de santé publique :

En France, le poids sur la santé publique des IIM dues aux sérogroupes W<sub>135</sub> et Y, peut être considéré comme faible.

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)<sup>2</sup>, en utilisant dans ce cas des vaccins monovalents C conjugués.

Le besoin de vaccination contre les IIM dues aux sérogroupes A, C, W<sub>135</sub> 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 MENVEO 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 MENVEO 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, W<sub>135</sub> 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<sup>6</sup>.

**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 %**

#### ► **Conditionnement**

La Commission regrette que le conditionnement proposé favorise le risque d'erreur médicamenteuse (2 flacons : l'un contenant une solution avec les sérogroupes C, W<sub>135</sub> et Y et l'autre un lyophilisat avec le séro groupe A, pouvant conduire à une vaccination partielle).

---

<sup>6</sup> 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](http://www.sante.gouv.fr/meningite-accueil.html)