

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 octobre 2009

**MENJUGATE KIT poudre et solvant pour suspension injectable Vaccin
méningococcique du groupe C oligosidique conjugué (adsorbé)
B/1 flacon de poudre + 1 seringue préremplie de solvant (CIP : 370 822-5)**

Laboratoires NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS SAS

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) :

MENJUGATE : 09/07/2002

MENJUGATE KIT : 06/07/2006 - rectificatif : 11 mars 2008

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
- rattrapage de la 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 MENJUGATE KIT 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 par rapport aux vaccins méningococciques polysidique non conjugués chez les enfants en bas âge, les enfants et les adolescents et les adultes

Pourcentage de sujets avec des titres d'anticorps bactéricides antiméningococciques C $\geq$ 1 :8 (complément humain) à 1 mois suivant l'immunisation par ce vaccin ou par un vaccin méningococcique polysidique non conjugué (par groupe d'âge).								
	1-2 ans		3-5 ans		11-17 ans		18-64 ans	
	MENJUGATE n=237	MenPS (1) n=153	MENJUGATE n=80	MenPS (1) n=80	MENJUGATE n=90	MenPS (2) n=90	MENJUGATE n=136	MenPS (2) n=130
ASB % $\geq$ 1 :8 (IC95%) (complément humain)	78 % (72-83) (S)	19 % (13-26)	79 % (68 -87) (S)	28 % (18-39)	84% (75-91) (S)	68 % (57-77)	90 % (87-95)	88% (82-93)

MenPS : vaccin méningococcique polysidique non conjugué enregistré.

(1) = sérogroupe A, C, W₁₃₅ et Y, contenant 50 µg de sérogroupe C par dose.

(2) = sérogroupe A et C, contenant 50 µg de sérogroupe C par dose.

S : différence significative

Par rapport aux vaccins méningococciques polysidiques non conjugués la réponse immunitaire induite par ce vaccin est :

- plus élevée chez les enfants en bas âge, les enfants et les adolescents ;
- comparable chez les adultes.

Contrairement aux vaccins polysidiques non conjugués, ce vaccin induit une mémoire immunitaire après vaccination bien que la durée de protection n'ait pas été établie.

Une dose de rappel pendant la deuxième année de vie induit une réponse anamnétique. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas encore été établie mais elle est en cours d'évaluation.

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 6 juillet 2006)

« 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

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

3.2. Tolérance

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

« Les effets indésirables très fréquemment rapportés sont les suivants :

- myalgies et arthralgies chez les adultes
- somnolence chez les plus jeunes enfants
- céphalées chez les enfants en école secondaire et fréquemment rapportées chez les enfants en école primaire.

La tolérance de ce vaccin est comparable à celle des autres vaccins conjugués actuellement commercialisés »

3.2.2. Actualisation des données disponibles:

La mention suivante a été ajoutée dans la rubrique des effets indésirables du RCP :

« de très rares cas de troubles visuels et de photophobies ont été rapportés suite à une vaccination avec un vaccin méningococcique du groupe C conjugué, habituellement associés à d'autres symptômes neurologiques tels que céphalées et vertiges ».

3.3. Conclusion

Ce vaccin conjugué est immunogène chez le nourrisson, chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte. Cependant la durée de 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 séro groupe C dès la première année de surveillance (> 90%¹) 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.

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.

¹ Aux Pays Bas : 200 cas/an (2000 à 2002) à 42 cas en 2003 et 17 cas en 2004

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 MENJUGATE KIT 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, MENJUGATE KIT 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 MENJUGATE KIT 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 thérapeutique²

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 MENJUGATE KIT est constituée par :

- tous les nourrissons âgés de 12 à 24 mois ;
- les enfants, adolescents et 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 adultes seraient susceptibles de faire partie du programme de rattrapage. 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%

² 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