

AVIS DE LA COMMISSION

20 novembre 2002

MENINGITEC, suspension injectable, vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué adsorbé, 0,5 ml de suspension injectable en flacon muni d'un bouchon B/1 – B/10

Laboratoires WYETH LEDERLE

oligoside de Neisseria meningitidis

Liste I

Date de l'AMM : 11 janvier 2002 - modificatif 24 avril 2002

Motif de la demande :

B/1 : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

B/10 : Inscription Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

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

1.2. Originalité

Il s'agit du premier vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué indiqué dès l'âge de 2 mois

Il est présenté en suspension injectable prête à l'emploi.

Il est indiqué chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte.

1.3. Indications

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.

1.4 Posologie

Nourrissons jusqu'à l'âge de 12 mois : trois doses, de 0,5 ml chacune, la première dose n'étant pas administrée avant l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses.

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

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

Mode d'administration

MENINGITEC s'administre par injection intramusculaire, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons et dans la région deltoïdienne chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes.

Le vaccin ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

Différents sites d'injection doivent être utilisés si plus d'un vaccin est administré. Ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2002

J	:	Antiinfectieux généraux à usage systémique
07	:	Vaccins
A	:	Vaccins bactériens
H	:	Vaccins méningococciques

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicament de comparaison

Il n'existe pas de vaccin comparable remboursable aux assurés sociaux.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Vaccin méningococcique polysidique A + C (PASTEUR VACCINS)

Indiqué à partir de l'âge de 18 mois (non remboursable)

MENOMUNE vaccin méningococcique A + C+ Y+ W₁₃₅ (AVENTIS PASTEUR)

Indiqué à partir de l'âge de 24 mois (non remboursable)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Immunogénicité et efficacité protectrice

7 études chez le nourrisson à partir de 2 mois (dont 1 étude évaluant l'immunogénicité du vaccin administré simultanément au vaccin DTCaHib)

1 étude chez le nourrisson de 12- 17 mois

1 étude chez les enfants d'âge scolaire

1 étude chez les étudiants.

3.1.1 Immunogénicité

Les équivalents sérologiques de protection n'ont pas été définitivement établis pour les vaccins méningococciques C conjugués ; ceux-ci sont en cours d'évaluation. Le titrage des anticorps sériques bactéricides (ASB) mentionné dans le texte ci-après a utilisé, comme source de complément, du sérum de lapin.

Résultats

Immunogénicité en primovaccination chez les nourrissons : (2 études sur les 7 réalisées)

Pourcentage de nourrissons avec des titres d'anticorps sériques bactéricides antiméningococciques $C \geq 1/8$:

Etude 1

	Groupe	N	1 mois après la 1 ^{ère} dose (3 mois)	1 mois après la 2 ^{ème} dose (4 mois)	1 mois après la 3 ^{ème} dose (5 mois)
Etude1	MENINGITEC	54	68 %	98%	98%

Etude 2

Etude 2	Groupe	N	Pré-vaccination (2 mois)	1 mois après la 3 ^{ème} dose (5 mois)
	MENINGITEC	56	16 %	100 %
	Hep B	59	19 %	19 %

Hep B (groupe contrôle)

Entre 98 % et 100 % des nourrissons ayant reçu MENINGITEC suivant le schéma 2,3,4 mois (N=282) ou suivant le schéma 2,4,6 mois (N=30) ont développé dans le mois suivant la troisième dose, un titre d'anticorps sériques bactéricides (ASB) d'au moins 1/8.

16 des 17 nourrissons ayant reçu une dose de rappel d'un vaccin méningococcique polysidique, un an après la primovaccination à 2, 3 et 4 mois, ont répondu avec un titre d'ASB $\geq 1/8$.

- Dose de rappel chez les enfants en bas âge

Une dose de rappel au cours de la seconde année de vie induit une réponse anamnétique. Les 49 enfants en bas âge qui ont reçu une dose de rappel (suivant le schéma du nourrisson à 2, 4 6 mois) ont développé un titre d'ASB d'au moins 1/8. **Cependant, la nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie. Ceci est en cours d'évaluation.**

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 75 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.

3.1.2 Efficacité protectrice :

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 ans - 8 ans

16 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 % (IC 95%: 67%-95%) pour les enfants en bas-âge (12 –30 mois)
- 96% (IC 95%: 85%-99%) pour les 15-17 ans.

3.2. Effets indésirables

La majorité des réactions étaient transitoires et résolutes au cours de la période de suivi.

Des réactions au site d'injection (comprenant rougeur, œdème et sensibilité à la pression/douleur) dans toutes les classes d'âge, étaient très fréquentes. Cependant, ces réactions n'étaient habituellement pas cliniquement significatives.

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'éléments 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.

3.3. Conclusion

Le méningocoque (*Nisseria meningitidis*) est la cause principale des méningites bactériennes entre 1 an et 24 ans.

Trois sérogroupes de méningocoques A, B, C, causent 90 % des infections méningococciques.

En France (période 1996-2001), les sérogroupes B (54%-68%) et C (17%-35%) sont les plus fréquents. Il n'existe aucun vaccin pour le séro groupe B.

Ce vaccin conjugué est immunogène chez le nourrisson à partir de l'âge de 2 mois, chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Il induit une mémoire immunitaire. Des données limitées semblent indiquer une diminution du portage oropharyngé.

La durée de protection est mal précisée.

La nécessité d'une dose de rappel n'est pas encore établie.

Il n'existe aucune donnée chez les adultes âgés de 65 ans et plus.

L'administration simultanée du vaccin polio injectable doit uniquement être envisagée si son importance est médicalement justifiée et non en routine.

La tolérance de ce vaccin est 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 immunogénicité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Il n'existe pas d'alternative remboursable.

Le niveau de service médical rendu par ce vaccin est important

4.2 Amélioration du service médical rendu

Compte tenu,

- de la gravité des infections à *Nisseria meningitidis* du sérogroupe C.
- du pouvoir immunogène de ce vaccin dans les différentes classes d'âge (nourrissons, enfants, adolescents, adultes)
- de l'absence d'alternative disponible chez le nourrisson de 2 mois à 18 mois

ce vaccin constitue une avancée majeure dans la prévention de ces infections pour les nourrissons et les jeunes enfants jusqu'à l'âge de 18 mois.

Il est précisé qu'il n'y a pas d'évaluation possible du vaccin dans une population exposée à une épidémie.

La Commission estime nécessaire de disposer à terme de données chez la personne âgée de plus de 65 ans.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

La Commission se range à l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France -Section des Maladies Transmissibles- du 8 mars 2002.

Recommandations du Conseil supérieur d'hygiène Publique de France
(8 mars 2002) sur la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque C.

Considérant d'une part :

- l'efficacité de la vaccination par vaccin méningococcique conjugué (Meningitec[®] des laboratoires Wyeth-Lederle, Menjugate[®] /Meninvact[®] des laboratoires Chiron et Aventis Pasteur) sur les formes invasives d'infections à méningocoque du groupe C, ainsi que, dans une certaine mesure, sur le portage oropharyngé ;
- l'augmentation récente et régulière de l'incidence des méningites à méningocoque du groupe C en France et dans les pays européens proches
- l'incertitude quant aux tendances évolutives de l'épidémiologie des méningocoques, irrégulières jusqu'à présent. ;
- la bonne tolérance de cette vaccination, observée lors de son utilisation à grande échelle en Grande Bretagne;
- que la comparaison des impacts épidémiologiques et des ratios «nombre de doses consommées/décès évités» des différentes options de vaccination serait en faveur de l'option de vaccinations des sujets de 2 mois à 20 ans, même si ceci nécessiterait initialement l'administration d'un nombre plus élevé de vaccins que les 2 options alternatives (vaccination des tranches d'âge où l'incidence est particulièrement élevée c'est-à-dire soit les enfants de 2 mois à 5 ans ou à la fois les enfants de 2 mois à 5 ans et les adolescents de 16 à 20 ans).
- que d'après les estimations de l'Institut de veille sanitaire (InVS), l'introduction de la vaccination contre le méningocoque C dans le calendrier vaccinal français permettrait d'éviter :
 1. dans un scénario de base¹, environ 187 cas de méningite, une trentaine de décès et une quinzaine de séquelles en moyenne chaque année durant les 5 premières années de mise en œuvre;
 2. dans un scénario d'impact maximum², environ 447 cas de méningite, 71 décès et 38 séquelles ;
 3. Dans un scénario d'impact minimum³ ; 63 cas 10 décès

Considérant d'autre part :

- que les données de pharmacovigilance présentées par l'AFSSAPS recueillies avant et après commercialisation montrent les résultats suivants :

1 Anticipation d'une augmentation d'incidence de 20 % par an, vaccination de tous les sujets jusqu'à 20 ans, obtention d'une couverture vaccinale de 60%, protection vaccinale durant cinq années

2 vaccination de l'ensemble des sujets jusqu'à 20 ans, couverture vaccinale très élevée (90 %) et augmentation plus importante de l'incidence- de 40 %-des infections méningococciques de sérogroupe C

3 vaccination des enfants jusqu'à 20 ans

1. cas graves :

- études cliniques menées sur le Meningitec® (incluant plus de 17 000 nourrissons), une dizaine de cas graves d'imputabilité plausible (principalement des convulsions et convulsions fébriles) ont été rapportés uniquement chez le nourrisson, ainsi que dix cas d'évolution fatale jugées non imputables au vaccin.
- Pour le Menjugate®/ Meninvact® (études cliniques incluant plus de 4000 sujets), 3 cas graves d'imputabilité jugée plausible ont été rapportés chez le nourrisson (épisode d'hypotonie-hyporéactivité, rash).

2. Effets indésirables :

Les données de tolérance présentées ci-après ont été recueillies après la commercialisation des deux vaccins, elles portent sur des populations vaccinées ayant des caractéristiques très différentes notamment quant à l'âge et proviennent de notifications spontanées des événements indésirables vaccinaux par les professionnels de santé, de ce fait, les incidences sont difficilement comparables et sont données à titre indicatif.

▪ Durant la période de commercialisation du Meningitec®, 7400 cas d'effets indésirables dont 860 graves⁴ ont été rapportés pour plus de 19,2 millions de doses vendues dans le monde (0.03%). Les effets indésirables fréquemment observés sont les suivants : douleurs et érythèmes locaux (24%), convulsions et vertiges (22%), fièvre et céphalées (16,7%), réactions cutanées bénignes (9%) et troubles digestifs (8%). Parmi les cas graves rapportés, on peut citer : 21 décès d'imputabilité douteuse (dont 9 morts subites du nourrisson), des réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques, œdèmes de la face, angioœdèmes) dont 2 syndromes de Stevens Johnson d'évolution favorable et 1 cas de nécrolyse épidermique ne correspondant pas à un syndrome de Lyell, 3 bronchospasmes 5 érythèmes polymorphes , 107 purpuras ou pétéchies, 6 bradycardies-et 14 cas d'apnées.

▪ Durant la période de commercialisation du Menjugate® /Meninvact®, 860 cas effets indésirables dont 147 graves⁴ ont été rapportés pour plus de 7.6 millions de doses vendues dans le monde (0.01%). A ce jour, aucun décès n'a été signalé. 74% des cas rapportés concernent des réactions systémiques ou locales, 14 % des troubles neurologiques, 2,8% des réactions cutanées, 2,8% des atteintes articulaires et/ou musculaires et 1,7% des troubles respiratoires. Parmi les cas graves rapportés, on peut citer : 16 cas d'anaphylaxie, 4 œdèmes de la face, 1 angioœdème, 34 convulsions, 1 érythème polymorphe, 5 cas d'asthme et 3 bronchospasmes.

- que les taux d'incidence des infections invasives à méningocoques notamment ceux du groupe C restent très inférieurs, en France, à ceux qui étaient observés en Grande Bretagne avant la vaccination à grande échelle (de l'ordre de cinq fois moindre) ; en 2001, l'incidence annuelle corrigée des infections méningococciques de séro groupe C est sensiblement égale à celle de 1986 ou de 1993.

⁴ Selon le décret n° 95-278 relatif à la pharmacovigilance, un effet indésirable grave est défini comme étant létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité ou prolongeant une hospitalisation.

- que les bénéfices attendus ont été calculés dans des hypothèses excluant une diminution de l'incidence des méningococcies, alors que cette baisse a été observée spontanément après un pic en 1992.
- que la situation exceptionnelle rencontrée récemment dans le Puy de Dôme, en matière d'incidence et de gravité des cas, n'est retrouvée dans aucun autre département.
- que la durée de protection conférée par le vaccin reste mal connue, ainsi que l'éventuelle nécessité d'un rappel en particulier pour les enfants vaccinés au cours de la deuxième année de vie.
- que les données concernant les interférences survenant lors de l'administration simultanée des vaccins méningocoque C conjugués avec le vaccin polio injectable et le vaccin hépatite B en attendant les résultats d'études, sont insuffisantes
- que les données relatives à l'impact épidémiologique de la vaccination dans les pays où elle est mise en œuvre à grande échelle et au phénomène de remplacement par d'autres sérogroupes, sont également insuffisantes ; en particulier en Angleterre, depuis la mise en œuvre de la vaccination, alors que la mortalité liée au méningocoque du groupe C a fortement chuté, la mortalité globale par méningite à méningocoques n'a pas baissé et le nombre d'infections méningococciques liées à des sérogroupes B a poursuivi sa progression, par un mécanisme non lié à un switch capsulaire de souches C vers des souches B.
- que l'évolution récente des méningococcies invasives en France est complexe et marquée par une grande hétérogénéité des souches de méningocoque, l'augmentation du nombre de souches W135 isolées et la présence de plusieurs clones au sein du groupe C, sans qu'une augmentation de la virulence du groupe C soit mise en évidence.

la section des maladies transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France recommande :

la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué pour les groupes à risque suivants :

- **sujets contacts d'un cas d'infections à méningocoques de séro groupe C,**
- **dans des zones délimitées où l'incidence du méningocoque de séro groupe C est particulièrement élevée (cas groupés ou épidémie, cf. critères d'alerte de la circulaire du 8 novembre 2001⁵)**
- **enfants souffrant de déficit en fractions terminales du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle**

5 CRITERES DE DEFINITION DES CAS GROUPEES OU D'UNE EPIDEMIE

Les deux conditions suivantes doivent être réunies :

1. Survenue dans une même communauté :
 - 1 : d'au moins 3 cas dans un délai de moins de 3 mois et sans contact direct entre eux,
 - 2 : qui sont rattachables à des souches identiques ou à défaut, en l'absence d'une identification, qui ne peuvent être différenciés.
2. Taux d'attaque dans la communauté : égal ou supérieur à 10 cas pour 100 000 personnes.
 - la communauté doit être déterminée avec précision : plus petite communauté incluant tous les cas. Il s'agit d'une communauté spatiale (commune, quartier,...) tous âges confondus
 - cas confirmés bactériologiquement ou non, répondant à la définition de cas ci-dessus
 - la détermination du séro groupe n'étant pas suffisante pour l'identification de la souche, l'expertise du CNR doit être demandée systématiquement

- **de rester très vigilant quant à l'évolution épidémiologique des méningococcies du groupe C qui devra être réévaluée périodiquement ; une poursuite de l'augmentation de leur incidence pouvant éventuellement amener à réexaminer ces recommandations à tout moment.**

(Cet avis ne peut être diffusé que dans son intégralité, sans suppression, ni ajout)

La Commission insiste sur la diffusion de la circulaire n° DGS/SD5C/2002/400 du 15 juillet 2002 (fiche n°3) modifiant la circulaire n°2001/542 du 8 novembre 2001 relative à la prophylaxie autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque. (voir texte ci-après)

4.1. Population cible

La population cible du vaccin, selon les recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, est difficilement estimable, en particulier du fait de l'imprévisibilité des situations d'épidémie.

4.2. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les populations recommandées par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France -Section des Maladies Transmissibles (8 mars 2002) et selon la posologie de l'AMM.

Taux de remboursement : 65 %