

AVIS DE LA COMMISSION

5 mars 2003

MENOMUNE, poudre et solvant pour solution injectable, vaccin méningococcique polysidique A, C, Y, W135, en flacon B/1

Laboratoires AVENTIS PASTEUR MSD SNC

Polyoside de *N.meningitidis* sérogruppe A,
Polyoside de *N.meningitidis* sérogruppe C,
Polyoside de *N.meningitidis* sérogruppe Y,
Polyoside de *N.meningitidis* sérogruppe W135,

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier et aux centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination antiamarile

Date de l'AMM : 22 juillet 2002

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Polyoside de *N.meningitidis* séro groupe A,
Polyoside de *N.meningitidis* séro groupe C,
Polyoside de *N.meningitidis* séro groupe Y,
Polyoside de *N.meningitidis* séro groupe W135,

1.2. Originalité

Il s'agit du premier vaccin (polyosidique non conjugué) pour la prévention des infections invasives à méningocoque incluant les 4 sérogroupes (A, C, Y et W135)

1.3. Indication

Immunisation active des adultes et enfants à partir de l'âge de 2 ans pour la prévention des maladies invasives à *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, Y, W135.

1.4. Posologie

Primo-vaccination

Pour les adultes et enfants, le schéma de vaccination comprend une seule dose de 0,5 ml à administrer par voie sous-cutanée.

Revaccination

En cas d'exposition continue ou répétée à des épidémies, une revaccination peut être indiquée après 3 à 5 ans.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2002

J : Antiinfectieux généraux à usage systémique
J07 : Vaccins
J07A : Vaccins bactériens
J07AH : Vaccins méningococciques

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Il n'existe pas de vaccin comparable incluant les 4 sérogroupes

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Vaccin méningococcique polyosidique A+ C (PASTEUR VACCINS)
Indiqué à partir de l'âge de 18 mois (non remboursable, agréé à l'usage des Collectivités)
- Vaccins méningococciques C conjugués à une protéine indiqués à partir de l'âge de 2 mois (en cours d'examen)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES
--

3.1. Immunogénicité

5 études ont évalué l'immunogénicité du vaccin vis à vis des sérogroupes A,C,Y et W135 chez 90 enfants et 179 adultes.

Seules 2 études ont évalué l'immunogénicité sur 2 critères, le taux d'anticorps bactéricides (ABS) et le taux d'anticorps anticapsulaires spécifiques (IgG).

Etude 1 :
N= 69 enfants de 2 à 12 ans

Etude 2 :
N= 150 adultes

Administration d'une dose de vaccin.

Critères de jugement :

- Taux de séroconversion (ABS) 1 mois après la vaccination : pourcentage de patients avec au moins une multiplication par 4 des titres d'anticorps bactéricides prévacinaux,
- Taux de séroconversion (IgG) 1 mois après la vaccination : pourcentage de patients avec au moins une multiplication par 2 des titres d'anticorps anticapsulaires spécifiques

Dans les 2 études, la durée de la réponse immunitaire a été étudiée sur les mêmes critères 1 an après la vaccination.

Résultats : Taux de séroconversion en anticorps ABS et IgG , 1 mois après la vaccination

	Taux de séroconversion	Sérogroupe A	Sérogroupe C	Sérogroupe Y	Sérogroupe W135
Etude (enfants) N=69	ABS	72 %	58 %	90 %	82 %
	IgG	99 %	99 %	97 %	89 %
Etude (adultes) N=150	ABS	98,9 %	94,2 %	98,8 %	98,8 %
	IgG	97,7 %	100 %	96,5 %	98,8 %

Chez les enfants les taux de séroconversion mesurés en titres d'anticorps bactéricides (ABS) sont plus faibles que chez l'adulte pour tous les sérogroupe.

Chez l'adulte les taux de séroconversion obtenus pour le sérogroupe W135 sont équivalents à ceux obtenus pour les autres sérogroupe.

Durée de la réponse immunitaire:

Dans l'étude 1, les taux de séroconversion ont été recherchés chez l'enfant 1 an après la vaccination chez 23/69 enfants : 6/23 enfants conservent des titres d'anticorps protecteurs pour le sérogroupe W135.

Dans l'étude 2, les taux de séroconversion ont été recherchés chez l'adulte 1 an après la vaccination chez 13/150 adultes : 12/13 adultes conservent des titres d'anticorps protecteurs pour le sérogroupe W135.

Les 3 autres études, de faible effectif (N=103) ont évalué l'immunogénicité sur un seul critère de jugement.

3.2 Efficacité protectrice

De nombreuses études cliniques ont démontré l'efficacité des vaccins méningococciques A et C.

En revanche, pour les sérogroupe Y et W135, l'efficacité protectrice ne peut être démontrée directement mais supposée, étant donné l'induction de la production d'anticorps.

3.3 Effets indésirables

Les effets indésirables sont peu fréquents et modérés. Ils consistent en des réactions au site d'injection de type douleur et érythème disparaissant généralement après 1 ou 2 jours, et de fièvre chez 2 % des personnes vaccinées.

3.4 Conclusion

Ce vaccin est immunogène chez l'enfant (à partir de l'âge de 2 ans) et chez l'adulte.

La durée de l'immunité chez l'enfant ne peut être estimée précisément, compte tenu :

- du faible nombre de sujets testés 1 an après la vaccination (23)
- de la faible proportion de ces sujets ayant conservé un titre d'anticorps protecteur 1 an après la vaccination (6).

Le vaccin est bien toléré.

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 incluant les sérogroupes Y et W 135.

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 *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, Y et W135.
- du pouvoir immunogène de ce vaccin à partir de l'âge de 2 ans
- de l'absence d'alternative disponible incluant les sérogroupes Y et W135

Ce vaccin constitue une avancée majeure dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes Y et W 135 chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans et chez les adultes.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Voyageurs se rendant en zone d'endémie :

La Commission se range à l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France -Section des Maladies Transmissibles- 14 septembre 2001 (cf. Annexe1) :

Le vaccin devra être réservé aux voyageurs se rendant dans une région où le risque d'infections à méningocoque W135 est avéré.

Sujets contacts

La Commission se range à la recommandation concernant les sujets contacts mentionnée dans la circulaire de la DGS/SD5C/2002/400 du 15 juillet 2002 (cf. Annexe 2) :

- sujets contacts appartenant à l'entourage proche
- sujets contacts qui se retrouvent régulièrement et de façon répétée dans la collectivité fréquentée par le malade, pendant les semaines qui suivent le dernier contact.

(Les documents cités sont joints en annexe de l'avis).

4.4 Population cible

(selon les Recommandations nationales)

La population cible du vaccin MENOMUNE est estimée à partir des données suivantes :

- Pèlerins de France à destination de la Mecque en 2000 [Aguilera et coll. Emerging Infectious Disease 2002] : 19 100.
 - Personnes contaminées par le sérotype W 135 en 2001 [BEH n°5/2003] : 33 à 42.
 - A titre indicatif (en France métropolitaine)
 - . Prophylaxie dans l'entourage familial : nombre moyen de personnes vaccinées autour d'un cas familial de A ou de C était de 9 en 2001 [BEH n°25/2002].
 - . Prophylaxie dans une collectivité : nombre moyen de personnes vaccinées autour d'un cas dans une collectivité de A ou de C = 60 en 2000 [BEH n°25/2002].
- Il n'existe pas de données sur les sujets contacts des patients atteints du sérotype W 135.
- Nombre de voyageurs à destination des pays à risque (essentiellement Burkina-Faso) : données non disponibles.

Exception faite des voyageurs à destination du Burkina-Faso et , sur la base des données disponibles les plus récentes, la population cible de MENOMUNE serait de l'ordre de 21 400 à 22 000. A titre indicatif, le laboratoire a précisé qu'en 2001 le nombre de doses vendues dans le cadre de l'ATU (correspondant à la population retenue par le

Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France et la Direction Générale de la Santé) étaient de 27 509.

Cette estimation repose sur les hypothèses suivantes :

- les sujets contacts composant l'entourage proche sont différents et s'additionnent à ceux composant la collectivité
- tous les malades ont un entourage proche et appartiennent à une collectivité.

Le nombre de sujets contacts à vacciner dépend directement non seulement du nombre de personnes entourant la personne contaminée, mais aussi du nombre de personnes contaminées. Or, ces éléments, tout comme le nombre de voyageurs vers les zones à risque sont susceptibles de varier dans le temps avec, en conséquence, une répercussion sur la population cible de MENOMUNE.

4.1. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription 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 - 14 septembre 2001 et la Direction générale de la Santé (circulaire DGS/SD5C/2002/400 du 15 juillet 2002).

4.1.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.