



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mai 2018

vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux (vivant)

M-M-RVAXPRO, poudre et solvant pour suspension injectable

1 flacon en verre - 1 seringue préremplie en verre avec 2 aiguilles (CIP : 34009 373 282 1 0)

1 flacon en verre - 1 flacon en verre (CIP : 34009 373 278 4 8)

Laboratoire MSD VACCINS

Code ATC	J07BD52 (Vaccin contre Rougeole en association aux oreillons et la rubéole, virus vivants atténués)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	«M-M-RVAXPRO est indiqué pour la prévention conjointe de la rougeole, des oreillons, et de la rubéole chez les sujets dès l'âge de 12 mois. M-M-RVAXPRO peut être administré aux nourrissons à partir de l'âge de 9 mois dans certaines circonstances. Pour une utilisation lors d'épidémies de rougeole, ou pour la vaccination en post-exposition, ou pour une utilisation chez les sujets âgés de plus de 9 mois non encore vaccinés au préalable qui sont en contact de femmes enceintes « réceptives », et pour les personnes pouvant être « réceptives » aux oreillons et à la rubéole, voir rubrique 5.1 du RCP. M-M-RVAXPRO doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 5 mai 2006 (procédure centralisée)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2017 J J07 J07B J07BD J07BD52	Anti-infectieux généraux à usage systémique Vaccins Vaccins viraux Vaccins contre la rougeole Rougeole en association aux oreillons et la rubéole, virus vivants atténués

02 CONTEXTE

Examen des spécialités M-M-RVAXPRO inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 12 février 2013 par tacite reconduction.

Dans son dernier avis de renouvellement du 23 juillet 2014, la Commission a considéré que le SMR de M-M-RVAXPRO était important dans l'indication de l'AMM et pour les populations recommandées.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« M-M-RVAXPRO est indiqué pour la prévention conjointe de la rougeole, des oreillons, et de la rubéole chez les sujets dès l'âge de 12 mois.

M-M-RVAXPRO peut être administré aux nourrissons à partir de l'âge de 9 mois dans certaines circonstances.

Pour une utilisation lors d'épidémies de rougeole, ou pour la vaccination en post-exposition, ou pour une utilisation chez les sujets âgés de plus de 9 mois non encore vaccinés au préalable qui sont en contact de femmes enceintes « réceptives », et pour les personnes pouvant être « réceptives » aux oreillons et à la rubéole, voir rubrique 5.1 du RCP.

M-M-RVAXPRO doit être utilisé sur la base des recommandations officielles. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité du vaccin M-M-RVAXPRO :

- Une étude de phase II, comparative, randomisée, avec évaluation en insu dont l'un des objectifs était de comparer l'immunogénicité 6 semaines après une 1^{ère} dose de M-M-RVAXPRO ou de PRIORIX chez des nourrissons âgés de 12 à 15 mois¹. Les taux de réponse 6 semaines après de la 1^{ère} dose de vaccin sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Taux de réponse immune des groupes M-M-RVAXPRO et PRIORIX (6 semaines après la vaccination)

Valence	M-M-RVAXPRO		PRIORIX	
	N	Taux de réponse (% [IC _{95%}])	N	Taux de réponse (% [IC _{95%}])
Rougeole (≥ 200 mUI/mL)	249	99,6 [97,8 ; 100]	240	98,3 [95,8 ; 99,5]
Oreillons (≥ 51 ED ₅₀)	192	91,1 [86,2 ; 94,8]	195	89,7 [84,6 ; 93,6]
Rubéole (≥ 10 UI/mL)	249	100 [98,5 ; 100]	239	97,5 [94,6 ; 99,1]

- Une synthèse des données d'immunogénicité issues de 20 études post-AMM réalisées entre 1988 et 2009 selon laquelle l'immunogénicité 6 semaines après une première dose de M-M-RVAXPRO a été de 98,3% (n = 9 989 / 10 160) pour la rougeole, 98,7% (n = 9 639 / 9 764) pour les oreillons et de 98,2% (n = 9 721 / 9 896) pour la rubéole².

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 5 mai 2012 au 4 mai 2015). De nouveaux signaux ont conduit à l'ajout des effets indésirables suivants dans le RCP : encéphalomyélite aiguë disséminée et myélite transverse. Le PGR n'a pas été modifié depuis sa dernière version.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission le 23 juillet 2014, des modifications ont été apportées aux RCP :

- Section 4.3 – Contre-indication : des précisions ont été apportées concernant les situations de déficit immunitaires contre-indiquant la vaccination.
- Section 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : ajout d'informations concernant les sujets immunodéprimés.
- Section 4.8 – Effets indésirables : modification du paragraphe relatif au risque d'encéphalite et d'encéphalopathie pour préciser que « Chez les sujets sévèrement immunodéprimés vaccinés

¹ Mufson MA et al. Safety and Immunogenicity of Human Serum Albumin-Free MMR Vaccine in US Children Aged 12–15 Months. J Pediatric Infect Dis Soc. 2015;4(4):339-48.

² Safety and Immunogenicity of M-M-RII (Combination Measles–Mumps–Rubella Vaccine) in Clinical Trials of Healthy Children Conducted Between 1988 and 2009. Kuter BJ et al. 2016

par inadvertance avec un vaccin contenant la valence rougeole, des cas d'encéphalite post-rougeoleuse à inclusion, de pneumopathie inflammatoire et de décès comme une conséquence directe d'une infection disséminée par le virus de la rougeole contenu dans le vaccin ont été rapportés (voir rubrique 4.3); des cas d'infection disséminée par le virus vaccinal des oreillons et de la rubéole ont également été rapportés. »

► Suite à l'arbitrage communautaire visant à revoir les contre-indications des vaccins monovalents et multivalents contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle chez les femmes enceintes et les sujets immunodéprimés, le CHMP conclut³ sur la base des données disponibles, à un rapport bénéfices/risques insuffisant chez ces deux groupes de population conduisant au maintien de la contre-indication. Toutefois, l'interruption d'une grossesse suite à l'administration par inadvertance de M-M-RVAXPRO n'a pas été jugée utile par le comité au même titre que la contre-indication chez des sujets en déficits immunitaires mineurs. Ces contre-indications sont en accord avec les recommandations de l'OMS⁴ ainsi que celles du Center for Disease Control en vigueur. Les modifications de l'information médicale du document de référence ajoutées en font état.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2017), M-M-RVAXPRO a fait l'objet d'environ 160 800 prescriptions. Il est prescrit dans le cadre de la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole.

M-M-RVAXPRO est majoritairement prescrit chez les enfants de moins de 24 mois (80 484, soit 50%).

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis le 1^{er} janvier 2018, cette vaccination est obligatoire chez le nourrisson.

Recommandations générales de vaccination ROR :

Schémas vaccinaux :

- **Nourrissons** : une dose du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole à l'âge de 12 mois (co-administration possible avec le vaccin contre les infections invasives à méningocoque C) et une seconde dose entre 16 et 18 mois.
- **Personnes nées depuis 1980 et âgées de plus de 18 mois** : rattrapage pour obtenir, **au total**, deux doses de vaccin trivalent ROR (avec un délai minimal de un mois entre les doses), quels que soient les antécédents vis-à-vis des trois maladies.

Recommandations particulières :

- Cf. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales⁵ pour les recommandations autour d'un cas, en situation de cas groupés et en milieu professionnel.
- Cf. Recommandations sanitaires pour les voyageurs⁶ pour les voyages en zones d'endémie.

³ EMA – Questions réponses – juin 2013

⁴ OMS. Innocuité de la vaccination pendant la grossesse – Examen des données factuelles. 2014

⁵ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018. Disponible en ligne : <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

⁶ Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2018. BEH. Hors-série 25 mai 2018. Disponible en ligne : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=659>

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 23 juillet 2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► La rougeole, la rubéole et les oreillons sont des maladies qui conservent un caractère potentiel de gravité par leurs complications. La vaccination est efficace pour prévenir ces maladies et leurs complications.

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

► Le rapport immunogénicité/effets indésirables est important.

► Il existe une alternative thérapeutique, le vaccin PRIORIX.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par M-M-RVAXPRO reste important dans l'indication de l'AMM, dans les populations recommandées par le calendrier vaccinal en vigueur⁵.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux à la posologie de l'AMM et dans les populations recommandées dans le calendrier vaccinal en vigueur.

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

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription et d'utilisation.