



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 octobre 2009

NEISVAC, suspension injectable en seringue pré-remplie
Vaccin méningococcique polysidique du groupe C conjugué
seringue pré-remplie 2 aiguilles, B/1 (CIP : 362 773-9)
Laboratoires BAXTER SAS

polysaccharide (de-O-acétylaté) de *Neisseria meningitidis*, groupe C (souche C11)
conjugué à l'anatoxine tétanique, adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium

Code ATC : J07AH07

Liste I

Date de l'AMM initiale (reconnaissance mutuelle) : 24 novembre 2003 – rectificatif :6 octobre 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 Ht 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

polysaccharide (de-O-acétylaté) de *Neisseria meningitidis*, groupe C (souche C11) conjugué à l'anatoxine tétanique adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium

1.2. Indication

« Immunisation active des enfants à partir de l'âge de 2 mois, des adolescents et des adultes pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du séro groupe C.

L'utilisation de NEISVAC doit suivre les recommandations officielles ».

1.3. Posologie (dans la nouvelle population recommandée)

« Enfants âgés de plus d'un an, adolescents et adultes : une dose unique de 0,5 ml.
La nécessité de doses de rappel chez les sujets vaccinés par dose unique n'a pas été encore 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 polysaccharidique 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 24 mars 2004) dans la nouvelle population recommandée par le HCSP / schéma d'administration 1 dose sans rappel recommandé)

« - **Etude chez les nourrissons âgés de 12 à 17 mois (étude MCT 9701)**

Objectifs :

- Evaluer l'immunogénicité de NEISVAC après injection d'une dose unique chez le nourrisson âgé de 12 à 17 mois.

- Evaluer l'effet mémoire en administrant 6 mois après la vaccination une dose de vaccin méningococcique non-conjugué A/C.

1- Etude comparative réalisée chez 226 nourrissons âgés de 12 à 17 mois en 3 groupes :

Groupe I (N=75) : MENJUGATE

Groupe II (N=75) : MENINGITEC

Groupe III (N=76) : NEISVAC

Critères principaux de jugement mesurés 4 semaines à 6 semaines après la vaccination:

- augmentation du taux ASB d'au moins 4 fois par rapport au taux de base,
- titre en IgG spécifiques du groupe C $\geq 2 \mu\text{g/ml}$
- et augmentation d'au moins 4 fois du titre en IgG spécifiques du groupe C

Résultats :

	MENJUGATE	MENINGITEC	NEISVAC	P*
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
Titre en IgG spécifiques $\geq 2\mu\text{g/ml}$	64/64 (100)	57/57 (100)	62/62 (100)	ns
Augmentation des IgG spécifiques (multiplié par 4)	64/64 (100)	57/57 (100)	62/62 (100)	ns
Titre d'ASB $\geq 1/8$	66/72 (92)	64/70 (91)	72/72 (100)	0,022
Titre d'ASB $\geq 1/32$	59/72 (82)	58/70 (83)	70/72 (97)	0,004
Augmentation des ASB (multiplié par 4)	61/67 (91)	58/65 (89)	72/72 (100)	0,006

* par rapport au groupe ayant la valeur la plus proche. ns = non significatif

Cette étude a montré l'immunogénicité de NEISVAC chez des enfants âgés de 12 à 17 mois après l'administration d'une dose unique. Le pourcentage des nourrissons de 12 mois à 17 mois présentant des titres ASB $> 1/8$ dans le groupe vacciné par NEISVAC est supérieur à ceux des groupes MENINGITEC et MENJUGATE après une injection d'une dose unique.

- Etude chez les 3 ans et demi à 6 ans (étude MCPSB 9701)

Objectif : Evaluer si l'injection antérieure, postérieure ou simultanée d'une dose de rappel de vaccin antitétanique et antidiphtérique interfère avec l'immunogénicité de NEISVAC.

Cette étude a montré :

- l'immunogénicité de l'administration d'une dose unique de NEISVAC chez les enfants âgés de 3,5 à 6 ans
- l'absence d'interférence entre NEISVAC et le rappel de la vaccination antitétanique et antidiphtérique, quel que soit le moment de l'administration de NEISVAC (avant, simultanément ou après le rappel).

- Etude chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans (étude MCPSB 9701)

Objectif : Evaluer si l'injection antérieure, postérieure ou simultanée d'une dose de rappel de vaccin antitétanique et antidiphtérique interfère avec le potentiel immunogène de NEISVAC.

Cette étude a montré:

- l'immunogénicité de l'administration d'une dose unique de NEISVAC chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans

- l'absence d'interférence entre NEISVAC et le rappel de la vaccination antitétanique et antidiphthérique, quel que soit le moment de l'administration de NEISVAC (avant, simultanément ou après le rappel).

- Etude chez les adultes (étude NAVA 94C001)

Objectif : Evaluer l'immunisation procurée par le vaccin après injection d'une dose unique par détermination des taux d'anticorps spécifiques chez l'adulte sain.

Critères principaux de jugement évalués 28 jours après la vaccination:

- augmentation du taux ASB d'au moins 4 fois par rapport au taux de base,
- titre en ASB supérieurs à 1/32
- augmentation d'au moins 4 fois du titre en IgG spécifiques du groupe C

Résultats :

Titre d'ASB \geq 1/32	30/30 (100%)
Taux ASB multiplié par 4	29/30 (96,7%)
Titre en IgG spécifiques multiplié par 4	27/30 (90%)

Cette étude a montré l'immunogénicité de l'administration d'une dose unique de vaccin chez les adultes. Il n'y a pas de donnée chez les adultes âgés de 65 ans et plus.

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 sérotype 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

Selon les estimations préliminaires dix huit mois après le début du programme de vaccination par les vaccins méningococciques du sérotype C conjugués, l'efficacité vaccinale à court terme a été de :

Groupe d'âge	doses	Efficacité protectrice (95% CI)
Moins de 1 an	3	89% (69-96)
1-2 ans	1	87% (69-94)
3-4 ans	1	100% (93-100)
5-14	1	95% (87-97)
15-17	1	94% (79-99)

Données actualisées jusqu'en mars 2004 (RCP du 6 octobre 2008)

« 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.

- Données relatives au programme de vaccination des Pays Bas avec le vaccin NEISVAC depuis 2002 chez les nourrissons de 14 mois avec un rattrapage chez les adolescents (3 millions de personnes vaccinées)

Les données publiées ont montré une réduction importante de l'incidence des infections invasives à méningocoques de sérogroupe C (>90 %) incluant un effet direct et indirect de la vaccination au-delà des populations cibles par un effet d'immunité collective dès la première année de surveillance.

Aux Pays-Bas la vaccination a été réalisée chez les nourrissons âgés de 14 mois avec un rattrapage chez les sujets jusqu'à 18 ans (schéma à une dose). Cette efficacité importante est liée au fort taux de couverture vaccinale obtenu chez le nourrisson (94 %) et chez les sujets ciblés pour le rattrapage, dont les adolescents qui constituent un important foyer de portage et de transmission.

A noter cependant que le recul est encore modeste aux Pays-Bas pour évaluer l'efficacité de cette stratégie à moyen terme.

- Données françaises concernant les campagnes de vaccination réalisées avec le vaccin NEISVAC dans le cadre d'une mesure exceptionnelle liée à une situation d'hyper-endémie ou de survenue inhabituelle de cas groupés :

- « . en 2006 à Migennes dans l'Yonne (2 500 vaccinations)
- . en 2007 à Barcelonnette dans les Alpes de Haute Provence (3 000 vaccinations - 67 % de couverture vaccinale
- . en 2007 dans le département de la Haute Vienne (72 000 vaccinations – 86 % de couverture vaccinale) ».

- Le RCP a été actualisé, les mentions suivantes ont été ajoutées :

- risque potentiel d'apnée à prendre en compte lors de la primo-vaccination des grands prématurés dans le paragraphe « mises en garde »

-rechute d'un syndrome néphrotique rapportée en association avec des vaccins méningococciques du groupe C et sensations vertigineuses, syncope (rapportés de manière spontanée) dans le paragraphe « effets indésirables ».

3.2. Tolérance

3.2.1. Rappel (avis de la Commission du 24 mars 2004)

« Les effets indésirables (mentionnés dans le R.C.P.) les plus fréquemment rapportés dans les études ont été les suivants :

Très fréquents (>10 %)

- Réactions au niveau du point d'injection : rougeur, sensibilité/douleur et œdème
- Douleurs dans les membres chez les enfants plus âgés
- Céphalées
- Pleurs et irritabilité chez les nourrissons et enfants en bas âge
- Somnolence et troubles du sommeil chez les nourrissons et enfants en bas âge
- .- Vomissements, nausées, diarrhée chez les nourrissons
- Anorexie chez les nourrissons »

3.2.2. Actualisation des données disponibles:

Une actualisation du RCP depuis la dernière AMM visée par la Commission du 24 mars 2004 concernant les effets indésirables, la mention suivante a été ajoutée :

- risque potentiel d'apnée à prendre en compte lors de la primo-vaccination des grands prématurés

- rechute d'un syndrome néphrotique rapportée en association avec des vaccins méningococciques du groupe C

- sensations vertigineuses, syncope (rapportés de manière spontanée)

3.3. Conclusion

Ce vaccin conjugué est immunogène chez le nourrisson, chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte.

Chez les nourrissons âgés de 12 à 17 mois, l'immunogénicité constatée après l'injection d'une dose de NEISVAC a été supérieure à celle constatée après l'injection d'une dose de MENINGITEC et MENJUGATE. Cependant, la différence d'immunogénicité observée ne permet pas de préjuger d'une plus grande efficacité protectrice de ce vaccin (test d'avidité des anticorps et surveillance des échecs vaccinaux non réalisés).

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 sérogroupe 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 dans cette nouvelle population recommandée.

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 sérogroupe 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 sérogroupe 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).

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

Les données d'efficacité de NEISVAC 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, NEISVAC 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 NEISVAC 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 sérotype 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 sérotype 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 sérotype 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.

² Avis du HCSP relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérotype C (séances du 24 avril et du 26 juin 2009) http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20090424_meningC.pdf

4.4. Population cible

La population cible du vaccin NEISVAC 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%