



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 mars 2009

MENCEVAX poudre et solvant pour solution injectable

Vaccin méningococcique polysidique des groupes A, C, Y, W135

385 883-5 : poudre et solvant en seringue préremplie avec aiguilles B/1

385 885-8 : poudre et solvant en flacons B/1

385 888-7 : poudre et solvant en flacons pour 10 doses B /50

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Neisseria meningitidis de groupe A

Neisseria meningitidis de groupe C

Neisseria meningitidis de groupe Y

Neisseria meningitidis de groupe W135

Liste I

ATC : J07AH04

Date de l'AMM : 19 mai 2008

Procédure : Reconnaissance mutuelle

Motif de la demande : Inscription Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Neisseria meningitidis de groupe A

Neisseria meningitidis de groupe C

Neisseria meningitidis de groupe Y

Neisseria meningitidis de groupe W135

1.2. Indication

« Immunisation active des adultes, adolescents et enfants de plus de 2 ans contre la maladie méningococcique invasive due aux méningocoques des groupes A, C, W₁₃₅ et Y. MENCEVAX doit être utilisé selon les recommandations officielles ».

1.3. Posologie

Une dose de 0,5ml.

Les sujets restant exposés à un risque accru de maladie méningococcique invasive peuvent être revaccinés. Les intervalles de revaccination doivent être conformes aux recommandations officielles.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

J : Antiinfectieux généraux à usage systémique

J07 : Vaccins

J07A : Vaccins bactériens

J07AH : Vaccins antiméningococciques

J07AH04 : Méningocoques, antigènes polysaccharidiques tétravalents purifiés

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicament de comparaison

Il n'existe pas de vaccin comparable incluant les 4 groupes A+C+W₁₃₅+Y.

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, agréé à l'usage des Collectivités)

- Vaccins méningococciques C conjugués à une protéine indiqués à partir de l'âge de 2 mois : MENINGITEC - MENINVACT- MENJUGATE- NEISVAC (non remboursables, agréés à l'usage des Collectivités)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Rappel :

MENCEVAX a obtenu une première AMM nationale en Belgique en 1983.

Suite à la mise au point d'un nouveau procédé de fabrication, une nouvelle AMM a été obtenue en Belgique le 5 mars 2007 sur la base d'une étude de non infériorité par rapport à la formulation antérieure de MENCEVAX (non commercialisée en France).

Dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, l'AFSSAPS a octroyé l'AMM en France le 19 mai 2008, à la formulation actuelle de MENCEVAX.

Le dossier clinique comporte notamment, concernant :

- la formulation actuelle de MENCEVAX :

Immunogénicité et tolérance :

L'étude (MenACWY-004) évaluant, chez des sujets âgés de 2 à 30 ans, la non infériorité en termes d'immunogénicité et de tolérance de la formulation actuelle (N=161) par rapport à la formulation antérieure de MENCEVAX.

- la formulation antérieure de MENCEVAX (non commercialisée en France) :

Immunogénicité et tolérance :

- 4 études : MenACWY-001, MenACWY-TT-003, MenACWY-TT-004, MenACWY-004 évaluant l'immunogénicité et la tolérance de la formulation antérieure de MENCEVAX (N = 341)

- Des données d'immunogénicité et de tolérance chez des sujets ayant un déficit en facteurs terminaux du complément.

Persistance de l'immunogénicité :

- L'extension de l'étude MenACWY-TT-003 (MenACWY-TT-006, MenACWY-TT-007) évaluant, chez les sujets âgés de 18 à 25 ans, la persistance de la réponse immunitaire (N = 50).

- Une étude menée avec l'OMS réalisée au Ghana chez les sujets âgés de 15 à 34 ans, évaluant la persistance de la réponse immunitaire induite par la formulation antérieure du vaccin MENCEVAX (N = 177) *versus* le vaccin trivalent (A, C, W₁₃₅) non commercialisé en France.

Données d'efficacité :

L'efficacité du vaccin a été évaluée lors de la campagne de vaccination de masse au Burkina Faso avec le vaccin trivalent A, C, W₁₃₅, en réponse à une épidémie de maladie méningococcique où le groupe W₁₃₅ était la souche prédominante.

3.1. Immunogénicité :

- 3.1.1. Etude (MenACWY-004 – Liban, 2005) : nouvelle formulation versus formulation antérieure

Objectif principal : démontrer la non infériorité de l'immunogénicité de 3 lots fabriqués selon la formulation actuelle de MENCEVAX par rapport à la formulation antérieure du vaccin.

Méthodologie :

Etude de phase IV ouverte qui a comparé l'immunogénicité de 3 lots de vaccin MENCEVAX nouvelle formulation (N= 161) versus la formulation antérieure (N=161) chez des sujets âgés de 2 à 30 ans, stratifiés en 4 groupes d'âge : 2-5 ans, 6-12 ans, 13-17 ans, 18-30 ans.

Critère principal :

Moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps bactéricides sériques (ASB), vis-à-vis des 4 groupes A, C, W₁₃₅, Y, un mois après la vaccination.

La non infériorité était atteinte si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport des MGT obtenues entre le lot de la formulation antérieure et les résultats mis en commun des 3 lots de la formulation actuelle, était inférieure à 2.

Résultats :

Moyennes Géométriques des Titres (MGT) en Anticorps Sériques Bactéricides (ASB) vis-à-vis des 4 groupes entre la formulation antérieure et la formulation actuelle (3 lots mis en commun) de MENCEVAX, un mois après la vaccination (Population Per Protocole) :

| Anticorps | MENCEVAX | | | | MGT | |
|------------|------------------------|---------|----------------------|----------|--|-------------|
| | Formulation antérieure | | Formulation actuelle | | Formulation antérieure /formulation actuelle | |
| | N | MGT | N | MGT | % | IC à 95 % |
| ASB-Men A | 126 | 9 583,0 | 139 | 11 700,5 | 0,82 | [0,70-0,96] |
| ASB -Men C | 137 | 1 348,1 | 146 | 1 471,6 | 0,92 | [0,63-1,32] |
| ASB-Men W | 139 | 1 800,5 | 145 | 1 767,0 | 1,02 | [0,78-1,33] |
| ASB -Men Y | 139 | 2 702,2 | 147 | 3 004,7 | 0,90 | [0,73-1,10] |

N : nombre de sujets pour lesquels les résultats étaient disponibles avant et après vaccination

Cette étude a démontré la non infériorité immunologique de la formulation actuelle de MENCEVAX par rapport à la formulation antérieure du vaccin pour les 4 groupes A, C, W₁₃₅ et Y.

Par ailleurs, le pourcentage de sujets ayant une réponse vaccinale pour les anticorps sériques bactéricides contre le groupe A était plus élevé dans le groupe formulation actuelle que dans le groupe formulation antérieure (0,82 %, IC_{95%} : 0,70 - 0,96).

- 3.1.2. Etudes MenACWY-001, MenACWY-TT-003, MenACWY-TT-004, MenACWY-004 réalisées chez des sujets âgés de 2 à 30 ans ayant évalué l'immunogénicité de la formulation antérieure de MENCEVAX ACW₁₃₅Y : 341 sujets ont reçu la formulation antérieure de MENCEVAX sur 879 vaccinés.

. Etude MenACWY-001 (Taiwan-2003): étude de phase III ouverte chez des sujets âgés de 2-30 ans, stratifiés en 3 groupes d'âge (N=105): 2-5 ans, 6-15 ans, 16-30 ans.

. Etude MenACWY-TT-003 (Belgique-2003): étude de phase II ouverte chez des sujets âgés de 18-25 ans ayant reçu une dose de MENCEVAX AC W₁₃₅Y (N=25) versus le vaccin tétravalent conjugué MenACWY-TT (non commercialisé en France)

. Etude MenACWY-TT-004 (Pologne-2004): étude de phase II ouverte, chez des enfants âgés de 3-5 ans ayant reçu une dose MENCEVAX ACW₁₃₅Y (N=50) versus différentes formulations du vaccin tétravalent conjugué MenACW₁₃₅Y-TT.

. Etude MenACWY-004 (Liban)

Cette étude de phase IV réalisée en ouvert a comparé l'immunogénicité de 3 lots de vaccin MENCEVAX ACW₁₃₅Y nouvelle formulation (N= 161) versus la formulation antérieure (N=161) chez des sujets âgés de 2-30 ans (étude mentionnée au paragraphe 3.1.1.)

Critères d'évaluation :

2 critères ont été mesurés avant la vaccination et un mois après la vaccination dans ces 4 études :

- le titre en Anticorps Sériques Bactéricides (ASB) ;
- le titre en Anticorps Anti-Polysaccharidiques (anti-PS).

Ces critères ont été mesurés pour chacun des 4 groupes A, C, W₁₃₅ et Y, avant la vaccination et un mois après la vaccination.

Résultats :

Les résultats en termes d'immunogénicité 1 mois après la vaccination ont été exprimés pour chacun des 4 groupes A, C, W₁₃₅, Y pour 2 tranches d'âge (2 ans à 5 ans et de 6 ans à 30 ans) notamment en fonction :

- du taux de **séroprotection** : pourcentage de sujets vaccinés ayant un titre en anticorps sériques bactéricides (ASB) supérieur ou égal à 1:8
- de la **réponse vaccinale** : pourcentage des sujets initialement séronégatifs devenus séropositifs avec un titre en anticorps sériques bactéricides supérieur ou égal à 1:8 et sujets initialement séropositifs ayant un titre en anticorps sériques bactéricides multiplié par 4 entre la pré et la post vaccination
- du taux de **séroconversion** : pourcentage de sujets vaccinés ayant un titre en anticorps anti-polysaccharidiques (Anti-PS) $\geq 0,30 \mu\text{g/ml}$

Résultats en termes d'immunogénicité dans les études cliniques chez 341 sujets ayant reçu la formulation antérieure de MENCEVAX, par tranche d'âge (N = 336 en population per protocole) : enfants âgés de 2 ans à 5 ans (3 études) - sujets âgés de 6 à 30 ans (3 études)

| Tranche d'âge | Etudes cliniques | Critères d'évaluation | A | C | W | Y |
|-----------------------------|--|---------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 2 ans à 5 ans [N = 121] | MenACWY-004 MenACWY-001 MenACWY-TT-004 | ASB pré-vaccination ¹ | 93,5 % à 100 % | 15,2 % à 36,7 % | 16,1 % à 50,0% | 70,2 à 87,9% |
| | | ASB post- vaccination ¹ | 100 % | 90,3 % à 100 % | 90,9 % à 100 % | 100 % |
| | | Réponse vaccinale ² | 41,4 % à 83,7 % | 90,3 % à 96,7 % | 87,1 % à 91,7 % | 61,5 % à 89,4 % |
| | | Anti-PS pré-vaccination ³ | 12,5 % à 31,3 % | 2,1 % à 6,3 % | 0,0 % à 4,3 % | 2,0 % à 6,3 % |
| | | Anti-PS post-vaccination ³ | 31 % à 49 % | 97,0 % à 100 % | 96,9 % à 100 % | 97,0 % à 100 % |
| 6 ans à 30 ans [N = 215] | MenACWY-004 MenACWY-001 MenACWY-TT-003 | ASB pré-vaccination ¹ | 97,1 % à 100 % | 30 % à 80 % | 22,6 % à 68,3 % | 73,5 % à 91,5 % |
| | | ASB post- vaccination ¹ | 100 % | 97,9 % à 100 % | 97,1 % à 100 % | 100 % |
| | | Réponse vaccinale ² | 50 % à 85 % | 84 % à 100 % | 76 % à 100 % | 65,2 % à 91,5 % |
| | | Anti-PS pré-vaccination ³ | 28,1 % à 90,6 % | 0,0 % à 37,5 % | 5,7 % à 48 % | 8,8 % à 40 % |
| | | Anti-PS post-vaccination ³ | 96 % à 100 % | 100 % | 96,0 % à 100 % | 96,0 % à 100 % |

¹ Pourcentage (valeur extrême minimum à valeur extrême maximum) de sujets avec des titres en anticorps sériques bactéricides (ASB) supérieur ou égal à 1:8 avant et après vaccination.

² Pourcentage (valeur extrême minimum à valeur extrême maximum) de sujets ayant une réponse vaccinale

³ Pourcentage (valeur extrême minimum à valeur extrême maximum) de sujets ayant un titre en anticorps anti-polysaccharidiques (Anti-PS) $\geq 0,30 \mu\text{g/ml}$ avant et après vaccination.

Taux de séroprotection (pourcentage de sujets vaccinés ayant un titre en anticorps sériques bactéricides ASB supérieur ou égal à 1:8) :

Les pourcentages des sujets initialement séronégatifs devenus séropositifs 1 mois après la vaccination ont été de 100% pour les groupes A et Y, et d'au moins 92,9% pour les groupes C et W₁₃₅

Réponse vaccinale (pourcentage des sujets initialement séronégatifs devenus séropositifs avec un titre en anticorps sériques bactéricides supérieur ou égal à 1:8 et pourcentages de sujets initialement séropositifs ayant un titre en anticorps sériques bactéricides multiplié par 4 entre la pré et la post vaccination) :

Globalement, sur la base des données individuelles des sujets observées dans les études réalisées avec la formulation antérieure de MENCEVAX, les pourcentages de patients ayant eu une réponse vaccinale 1 mois après la vaccination ont été les suivants :

- chez les enfants vaccinés âgés de 2 à 5 ans :
Groupe A - 69,1%, Groupe C - 93,1%, Groupe W₁₃₅ - 89,3%, Groupe Y - 79,2%.
- chez les sujets vaccinés âgés de 6 à 30 ans : Groupe A - 72,2%, Groupe C - 95,4%, Groupe W₁₃₅ - 92,3%, Groupe Y - 81,2%.

Taux de séroconversion (pourcentage de sujets vaccinés ayant un titre en anticorps anti-polysaccharidiques (Anti-PS) $\geq 0,30$ $\mu\text{g/ml}$) :

Les pourcentages de sujets vaccinés ayant un titre en anticorps anti-polysaccharidiques (Anti-PS) $\geq 0,30$ $\mu\text{g/ml}$ varient de 31% chez les enfants âgés de 2 à 5 ans (groupe A) à 96%-100% chez les enfants et adultes (groupes C, W₁₃₅, Y).

3.2. Persistance de la réponse immunitaire

Une étude a été réalisée au Ghana chez des sujets âgés de 15 ans à 34 ans répartis en 2 groupes : 183 sujets recevant le vaccin trivalent MENCEVAX ACW₁₃₅ (non commercialisé en France) et 177 sujets recevant le vaccin tétravalent MENCEVAX ACW₁₃₅Y (formulation antérieure).

Les pourcentages de sujets ayant un titre en anticorps sériques bactéricides supérieur ou égal à 1:8 étaient de : 100%, pour le groupe A, 88,4% pour le groupe C et 93,5% pour les groupes W₁₃₅, environ un an après la vaccination par MENCEVAX A C W₁₃₅ Y.

Une étude de phase II (N=25) (étude MenACWY-TT-007 extension de la MenACWY-TT-003) a démontré, 2 ans après la vaccination, que 100% des sujets âgés de 18 à 25 ans avaient un titre en anticorps sériques bactéricides supérieur ou égal à 1:8 contre les méningocoques des groupes A, W₁₃₅ et Y et 96% pour le groupe C.

Selon les données issues de la littérature, la persistance de la réponse en anticorps sériques bactéricides induite par le vaccin dure au-moins 3 ans.

Chez les sujets ayant un déficit en complément (porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou en properdine ou une asplénie anatomique ou fonctionnelle), les anticorps persistaient pendant 3 ans après vaccination par MENCEVAX ACW₁₃₅Y et la revaccination a restauré les concentrations en anticorps dans les études réalisées.

3.3. Données d'efficacité¹

En réponse à une épidémie de maladie méningococcique au Burkina Faso, une campagne de vaccination de masse a été réalisée avec le vaccin trivalent MENCEVAX A, C, W₁₃₅ (non commercialisé en France) chez plus de 1,68 million d'enfants et d'adultes âgés de 2 à 29 ans.

L'efficacité du vaccin a été évaluée chez des sujets âgés de 2 à 29 ans lors de cette campagne de vaccination au Burkina Faso dans 6 régions entre le 3 mars 2003 et le 31 mai 2003 où le groupe W₁₃₅ était la souche prédominante et A et C, les deux autres groupes identifiés

Le recrutement des cas index et des témoins a été effectué pour évaluer l'efficacité du vaccin vis à vis des groupes A et W₁₃₅. Un total de 35 cas index (méningite groupe A ou W₁₃₅ diagnostiquée au moins 10 jours après la vaccination) et de 103 témoins (sans méningite diagnostiquée) ont été recrutés.

L'efficacité (diminution du risque relatif de survenue d'une méningite) contre les maladies des groupes A et W₁₃₅ a été de 95,8 % (IC à 95 % : 81,8 % - 99,0 %) chez les sujets dont la vaccination était rapportée.

3.4. Tolérance (extrait du RCP)

Dans des études cliniques (MenACWY-004 MenACWY-001, MenACWY-TT-003, MenACWY-TT-004), MENCEVAX A, C, W₁₃₅, Y (formulations antérieure et actuelle) a été administré à 502 sujets.

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la douleur et la rougeur au site d'injection. Les effets indésirables survenus lors de ces essais ont été rapportés pour la plupart dans les 48 heures suivant la vaccination ».

Les effets indésirables considérés comme au moins possiblement liés à la vaccination ont été les suivants :

- Très fréquents ($\geq 1/10$) : céphalées, douleur et rougeur au site d'injection, fatigue
- Fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$): somnolence, symptômes gastro-intestinaux (tels que nausées, vomissements et diarrhées), perte d'appétit, fièvre, gonflement au site d'injection, irritabilité

« Dans une étude réalisée par l'OMS au Ghana, MENCEVAX ACW₁₃₅Y (formulation antérieure), les effets indésirables suivants ont été observés dans cette étude :

- Très fréquents ($\geq 1/10$) : sensibilité au site d'injection
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : induration au site d'injection

De plus, d'autres effets indésirables ont été rapportés jusqu'en mai 2006 au cours de la surveillance après commercialisation des vaccins MENCEVAX A, MENCEVAX A C et MENCEVAX A C W₁₃₅ Y (vaccins non commercialisés en France) :

Ils ont été les suivants :

- Œdème angioneurotique
- Arthralgie, raideur musculosquelettique
- Symptômes pseudo-grippaux, frissons
- Réactions allergiques incluant des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes »

3.5. Conclusion

La non-infériorité en termes d'immunogénicité de la formulation actuelle de MENCEVAX par rapport à la formulation antérieure du vaccin non commercialisée en France a été démontrée dans une étude réalisée au Liban chez 161 sujets âgés de 2 à 30 ans.

¹ Soriano-Gabarro M, Toe L, Tiendrebeogo S et al. Effectiveness of a trivalent serogroup A/C/W₁₃₅ meningococcal polysaccharide vaccine. 2003; Burkina Faso. Vaccine 2007; 25S: A92-A96

L'immunogénicité de la formulation antérieure de MENCEVAX A, C, W₁₃₅, Y a été évaluée dans quatre études cliniques réalisées en Belgique, au Liban, en Pologne et à Taiwan (N=341) chez des sujets âgés de 2 à 30 ans.

Globalement, sur la base des données individuelles observées dans les études réalisées avec la formulation antérieure de MENCEVAX, les pourcentages de patients ayant eu une réponse vaccinale² 1 mois après la vaccination ont été les suivants :

- chez les enfants vaccinés âgés de 2 à 5 ans : Groupe A - 69,1%, Groupe C - 93,1%, Groupe W135 - 89,3%, Groupes-Y - 79,2%.

- chez les sujets vaccinés âgés de 6 à 30 ans : Groupe A - 72,2%, Groupe C - 95,4%, Groupe W135 - 92,3%, Groupe Y - 81,2%.

Selon les données issues de la littérature, la persistance de la réponse en anticorps sériques bactéricides induite par le vaccin dure au-moins 3 ans.

En réponse à une épidémie de maladie méningococcique au Burkina Faso, une campagne de vaccination de masse a été réalisée avec le vaccin trivalent MENCEVAX A, C, W₁₃₅ (non commercialisé en France) chez plus de 1,68 million d'enfants et d'adultes âgés de 2 à 29 ans. L'efficacité du vaccin en termes de protection contre les maladies des groupes A et W135 a été de 95,8% (IC à 95% : 81,8% - 99,0%) chez les personnes dont la vaccination a été rapportée.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études ont été la douleur et la rougeur au site d'injection. Ils ont été rapportés pour la plupart dans les 48 heures suivant la vaccination.

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.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport immunogénicité/efficacité vaccinale/effets indésirables de ces spécialités est important.

Il n'existe pas d'alternative vaccinale incluant les sérogroupes Y et W 135.

Intérêt de Santé publique :

En France, le fardeau de l'infection invasive à méningocoque (IMM) due aux sérogroupes W135 et Y, les deux sérogroupes pour lesquels il n'existe pas d'autres vaccins disponibles que MENCEVAX, peut être considéré comme faible.

Il existe un besoin de vaccination contre les infections à méningocoques dues aux sérogroupes A, C, W135 et Y (recommandations du Haut conseil de la santé publique, exigences des autorités saoudiennes pour les pèlerins se rendant à La Mecque).

².pourcentage des sujets initialement séronégatifs devenus séropositifs avec un titre en anticorps sériques bactéricides supérieur ou égal à 1:8 et sujets initialement séropositifs ayant un titre en anticorps sériques bactéricides multiplié par 4 entre la pré et la post vaccination

Les données d'efficacité de MENCEVAX reposent essentiellement sur la réponse immunitaire. La qualité de la démonstration est acceptable. La transposabilité des données des essais à la pratique clinique est considérée comme acceptable. Le type d'impact attendu est à la fois direct (prévention de l'IMM chez les personnes vaccinées) et indirect (prévention d'épidémie).

La taille de l'impact attendu sur la santé de la population est relativement faible en raison de l'incidence relativement faible des IMM dues aux sérogroupes W135 et Y, et ce malgré le potentiel épidémique de cette maladie. En ce sens, MENCEVAX répond au besoin identifié.

Il existe un impact bénéfique potentiel de MENCEVAX sur l'organisation du système de santé en raison de la prévention d'épidémie.

MENCEVAX présente un intérêt de santé publique. Cet intérêt peut être considéré à l'heure actuelle comme faible. Il pourrait néanmoins augmenter dans le cas de changements de l'épidémiologie des infections invasives à méningocoque.

Le service médical rendu par ce vaccin est important dans les populations recommandées par Haut Conseil de la santé publique.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Au même titre que le vaccin MENOMUNE dont l'autorisation de mise sur le marché a été abrogée le 6 avril 2008, la Commission estime que MENCEVAX constitue un progrès thérapeutique majeur (ASMR I) dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes Y et W 135 chez les enfants de plus de 2 ans, les adolescents et les adultes, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

AVIS du Haut Conseil de la santé publique du 5 septembre 2008 relatif à l'utilisation du vaccin MENCEVAX (cf. en annexe l'avis dans son intégralité).

Le Haut Conseil de la santé publique recommande de considérer comme équivalents les vaccins MENOMUNE et MENCEVAX et d'appliquer à ce dernier les recommandations antérieures du vaccin MENOMUNE aux :

«Adultes, adolescents et enfants de plus de 2 ans :

- porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou en properdine ou une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- voyageurs se rendant dans une zone où le risque d'infection à méningocoque W135 est avéré
- en prophylaxie post-exposition (cf. Circulaire n°DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006).

4.4. Population cible

La population cible de MENCEVAX inclut les sous-groupes suivants :

- Les enfants de plus de deux ans souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle. Ces déficiences immunitaires sont des conditions très rares pour lesquelles il n'existe pas d'estimations disponibles. Le nombre de personnes affectés est marginal par rapport aux autres sous-groupes.

- Les voyageurs exposés se rendant dans une zone où le risque de méningite à méningocoque W 135 est avéré. Il n'existe pas de données disponibles.

- Les personnes se rendant au pèlerinage de La Mecque (Hadj ou Umrah).ⁱ Ce sous-groupe pouvant être inclus dans le sous groupe précédent. En 2007, il y a eu 30 120 pèlerins venus de France à La Mecque.ⁱⁱ

- Les sujets contacts des cas d'infection invasive à méningocoque (IMM) due aux groupes W135 et Y. Compte tenu du fait qu'environ 40 cas d'IMM des groupes W135 et Y ont été déclarés en 2006 et que, pour les cas de groupe vaccinal, le nombre moyen de personnes vaccinées dans l'entourage a été de 8,3,ⁱⁱⁱ on peut estimer cette sous-population cible à environ 350 personnes.

La population cible estimée pour ce vaccin est donc au minimum de 35 000 personnes.

4.3. 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 indications, posologies de l'AMM et dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.

Annexes :

- Avis du Haut Conseil de la Santé Publique relatif à l'utilisation du vaccin MENCEVAX (5 septembre 2008)
- Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008

**AVIS Relatif à l'utilisation du vaccin MENCEVAX
Haut Conseil de la santé publique
5 septembre 2008**

Le Haut Conseil de la santé publique :

- prend acte du retrait du vaccin méningococcique A C Y W135 MENOMUNE® dont l'autorisation de mise sur le marché a été abrogée le 6 avril 2008.
- prend acte de l'octroi le 19 mai 2008 d'une autorisation de mise sur le marché (par une procédure de reconnaissance mutuelle ayant la Belgique comme état référent) pour le vaccin méningococcique A C Y W135 MENCEVAX®. Ce vaccin, enregistré en Belgique en 1982 puis dans 50 autres pays, a fait l'objet d'une modification de fabrication motivant une nouvelle AMM octroyée en Belgique le 5 mars 2007.

Les vaccins MENOMUNE® et MENCEVAX® ont une composition très proche et contiennent notamment la même concentration d'antigènes de *Neisseria meningitidis* de groupe A, C, W135 et Y (50 µg/0,5 ml pour chacun). Ils ne diffèrent que dans la composition des excipients (remplacement du lactose par le saccharose et présence de trometamol à titre de stabilisant). De même, le libellé des indications des deux vaccins est quasi identique : « Immunisation active des adultes, adolescents et enfants de plus de 2 ans contre la maladie méningococcique invasive due aux méningocoques des groupes A, C, W135 et Y. MENCEVAX® doit être utilisé selon les recommandations officielles ».

• a pris connaissance du rapport rédigé par l'Afssaps concernant le vaccin MENCEVAX® à l'occasion de la procédure de reconnaissance mutuelle. Les études ont comparé l'immunogénicité et la tolérance de la formulation actuelle du vaccin (4 groupes de 54 sujets pour les tranches d'âge 2-5 ans, 6-12 ans, 13-17 ans et 18-30 ans) à la formulation ancienne (162 sujets). Ces études démontrent la non-infériorité du vaccin actuel par rapport à la formulation ancienne. Le pourcentage de sujets ayant une réponse vaccinale pour les anticorps contre le séro groupe A était significativement plus élevé dans le groupe nouvelle production que dans le groupe production ancienne. Par ailleurs, les données de pharmacovigilance de la formulation ancienne du vaccin ne montrent pas de signal inquiétant. Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les études avec la formulation actuelle sont des réactions locales habituellement d'intensité modérée. Les réactions générales d'intensité sévère sont peu fréquentes. **En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande de considérer comme équivalents les vaccins MENOMUNE® et MENCEVAX® et d'appliquer à ce dernier les recommandations antérieures du vaccin MENOMUNE®¹.**

¹ Adultes, adolescents et enfants de plus de 2 ans :

- porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou en properdine ou une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- voyageurs se rendant dans une zone où le risque d'infection à méningocoque W135 est avéré ;
- en prophylaxie post-exposition.

Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008 (Haut Conseil de la Santé Publique)

Infections invasives à méningocoque

Trois vaccins contre les méningocoques sont actuellement disponibles en France :

- le vaccin conjugué contre le méningocoque de sérogroupe C ;
- le vaccin contre les méningocoques des sérogroupe A et C ;
- le vaccin tétravalent contre les méningocoques des sérogroupe A, C, Y, W135 réservé pour le moment aux centres de vaccinations habilités à effectuer la vaccination antiamarile en raison d'une disponibilité limitée.

L'actualité des épidémies d'infections invasives à méningocoques est consultable sur le site Internet de l'OMS à l'adresse suivante : www.who.int/csr/don

La vaccination contre les infections invasives à méningocoque est recommandée (voir avis CSHP ci- après) :

- **aux enfants de plus de 2 ans et aux jeunes adultes (de moins de 30 ans) se rendant dans une zone où sévit une épidémie ;**
- **aux personnes se rendant dans cette zone pour y exercer une activité dans le secteur de la santé ou auprès des réfugiés ;**
- **aux personnes se rendant dans une zone d'endémie (ceinture de la méningite en Afrique) au moment de la saison de transmission, dans des conditions de contact étroit et prolongé avec la population locale.**

La vaccination **n'est pas recommandée** chez les autres voyageurs, y compris ceux séjournant brièvement dans une zone d'épidémie mais ayant peu de contacts avec la population locale.

Le vaccin tétravalent doit être réservé aux voyageurs exposés se rendant dans une zone où le risque de méningite à méningocoque W 135 est avéré.

La vaccination par le vaccin tétravalent est exigée par les autorités saoudiennes pour les personnes se rendant au pèlerinage de La Mecque et de Médine (Hadj ou Umrah) ; elle doit dater de plus de 10 jours et de moins de trois ans.

ⁱ World Health Organisation. International travel and health 2008. Genève: WHO 2008. Disponible sur: <http://www.who.int/ith/chapter%206.pdf>. (consulté le 12/02/2009).

ⁱⁱ Ministère des Affaires étrangères. Point de presse du porte-parole du 02.02.2007. Pèlerinage de La Mecque. Disponible sur : https://pastel.diplomatie.gouv.fr/editorial/actual/ael2/print_pp.asp?liste=20070202.html. (consulté le 12/02/2009).

ⁱⁱⁱ Parent du Châtelet I, Taha MK, Lepoutre A, Lévy-Bruhl D. Les infections invasives à méningocoque en France en 2006. BEH 2007;51-52:437-441.