



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 JANVIER 2022

***Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W-135 et Y
MENVEO, poudre et solution pour solution injectable***

Modification des conditions d'inscription suite à l'actualisation des recommandations vaccinales

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement chez les sujets âgés de 2 ans et plus **uniquement dans les populations recommandées suite à l'actualisation des recommandations vaccinales par la HAS le 11 mars 2021 intégrant les situations d'hyperendémie de méningocoque de séro groupe W.**

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La HAS a élaboré en mars 2021 des recommandations vaccinales pour la prévention des infections invasives à méningocoque de séro groupe A, C, W et Y et a défini la place des vaccins méningococciques groupe A, C, W-135 et Y.

En France, les vaccins méningococciques tétravalents sont recommandés dans les populations spécifiques suivantes :

- pour les personnes souffrant de déficit en fraction terminale du complément, recevant un traitement anti-C5, porteuses d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle et chez les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- pour les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;
- pour les sujets contacts d'un cas d'IIM de sérotype A, C, Y, ou W, dans les conditions prévues par l'instruction relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque ;
- pour les situations d'hyperendémie d'IIM W.

Place du médicament

La Commission de la Transparence considère que MENVEO (vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W-135 et Y) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la prévention des infections invasives à méningocoque de sérotype A, C, W-135 et Y chez les sujets à partir de 2 ans.

La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les infections à méningocoque et les complications associées (*purpura fulminans*). Une bonne couverture vaccinale des nourrissons et des populations à haut risque est indispensable.

► Recommandations particulières

La Commission rappelle que :

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque peuvent être pris en charge par leur employeur selon l'article R4426-6 du code du travail : « sur proposition du médecin du travail, l'employeur recommande aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées »
- le recours à la vaccination chez les sujets exposés transitoirement du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de sérotype A, W-135 ou Y est une décision qui revient aux autorités régionales ou nationales et relève d'une prise en charge par les Agences Régionales de Santé (ARS) au titre de la lutte contre les épidémies.

Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription suite à l'actualisation des recommandations vaccinales
Indication concernée	Immunisation active des enfants (à partir de 2 ans), des adolescents et des adultes à risque d'exposition à <i>Neisseria meningitidis</i> des sérogroupes A, C, W-135 et Y, pour prévenir la maladie invasive.
SMR	La Commission prend acte de ces modifications intégrant les situations d'hyperendémie de méningocoque de séro groupe W . Le SMR reste important dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe A, C, W et Y, des sujets à partir de l'âge de 2 ans, uniquement dans les populations recommandées par la HAS de mars 2021 .
ASMR	L'actualisation de la stratégie vaccinale n'est pas de nature à modifier le niveau d'amélioration du service médical rendu chez les sujets âgés de 2 ans et plus dans les populations recommandées par la HAS en 2021 .
ISP	MENVEO (vaccin méningococcique groupe A, C, W-135 et Y) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que MENVEO (vaccin méningococcique groupe A, C, W-135 et Y) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la prévention des infections invasives à méningocoque de séro groupe A, C, W et Y chez les sujets à partir de 2 ans. La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les infections à méningocoque et les complications associées (<i>purpura fulminans</i>). Une bonne couverture vaccinale des nourrissons et des populations à haut risque est indispensable.
Population cible	Au total, la population cible relevant de la stratégie vaccinale actuelle et pouvant recevoir une vaccination par MENVEO reste restreinte et difficilement évaluable.
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission rappelle que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque peuvent être pris en charge par leur employeur selon l'article R4426-6 du code du travail : « sur proposition du médecin du travail, l'employeur recommande aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées » - le recours à la vaccination chez les sujets exposés transitoirement du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe A, W-135 ou Y est une décision qui revient aux autorités régionales ou nationales et relève d'une prise en charge par les Agences Régionales de Santé (ARS) au titre de la lutte contre les épidémies¹.

¹ Direction générale de la santé. Instruction n° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. Bulletin Officiel Santé - Protection sociale - Solidarité 2018; 2018/9.

01 CONTEXTE

L'évaluation de MENVEO (vaccin méningococcique groupe A, C, W-135 et Y) a pour objet l'examen des modifications des conditions de son inscription suite à une actualisation des recommandations vaccinales de 2021² (mises à jour des recommandations de 2019) qui a pour conséquence d'inclure de nouvelles populations dans le périmètre de son indication remboursable (notamment les **situations d'hyperendémie de méningocoque de séro groupe W**).

MENVEO induit la production d'anticorps bactéricides spécifiques des polysides capsulaires de *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W, et Y. Les anticorps anti-capsulaires contre les méningocoques protègent contre les maladies méningococciques via leur activité bactéricide médiée par le complément.

Actuellement, **cinq vaccins méningococciques conjugués disposent d'une AMM en France dont deux vaccins monovalents ciblant le séro groupe C (MENJUGATE 10 µg et NEISVAC) et trois vaccins tétravalents ciblant les sérogroupes A, C, W-135 et Y (MENVEO, NIMENRIX et MENQUADFI)**. Les populations éligibles et la posologie diffèrent selon les vaccins. Les vaccins conjugués offrent l'avantage, par rapport aux vaccins non conjugués, d'une réponse immune de type T dépendante, intense et prolongée, y compris chez le nourrisson, permettant la mise en place d'une immunité mémoire et ultérieurement d'un effet rappel.

En France, la vaccination contre les méningocoques C a été mise en place dans les recommandations générales à partir de 2010³. Le calendrier vaccinal prévoyait l'administration d'une seule dose de vaccin méningococcique C pour les nourrissons âgés de 12 à 24 mois associée à un rattrapage jusqu'à 24 ans révolu.

Compte tenu de la circulation *a minima* des sérogroupes A, W et Y en France à cette période, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé dès 2012 l'utilisation des vaccins méningococciques conjugués tétravalents uniquement pour les individus à risque d'infections invasives à méningocoques (IIM) (déficit en complément, traitement anti-C5, déficit en properdine, asplénie, greffe de cellules souches hématopoïétiques), les personnels des laboratoires de recherche travaillant sur le méningocoque et les voyageurs se rendant en zone d'endémie⁴.

En 2016, constatant que le niveau de couverture vaccinale atteint pour le séro groupe C ne permettait pas de protéger indirectement les nourrissons de moins de 1 an qui sont les plus à risque de contracter une IIM C, le HCSP a recommandé la vaccination des nourrissons dès la première année selon un schéma à une seule dose de primovaccination à 5 mois suivi d'un rappel à 12 mois⁵. Cette vaccination est devenue obligatoire chez l'enfant depuis le 1^{er} janvier 2018. Seul le vaccin NEISVAC (Vaccin méningococcique polysidiques du groupe C) a une autorisation d'utilisation selon un schéma de primovaccination à une seule dose chez le jeune nourrisson à partir de l'âge de 4 mois suivie d'un rappel à 12 mois.

Pour les individus vaccinés à l'âge du nourrisson, compte tenu du manque de données disponibles sur la durée de protection et de l'absence d'échec vaccinal observé chez ces individus à l'adolescence, le HCSP n'a pas recommandé la mise en place, dès 2016, d'une vaccination de

² HAS. Recommandation vaccinale. Recommandation vaccinale contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y. 11 mars 2021. Disponible sur : [Recommandation vaccinale contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies-infectieuses/vaccins-et-vaccinations/recommandation-vaccinale-contre-les-meningocoques-des-serogroupes-a-c-w-et-y)

³ Haut conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C. Séances des 24 avril et 26 juin 2009. Paris: HCSP; 2009. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20090424_meningC.pdf

⁴ Haut conseil de la santé publique. Avis du 12 juillet 2012 relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W135 NIMENRIX et à la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués. Paris: HCSP; 2012. http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20120712_meningonimenrix.pdf

⁵ Haut conseil de la santé publique. Avis du 9 décembre 2016 relatif à la vaccination antiméningococcique C. Paris: HCSP; 2016. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=593>

rappel à l'adolescence, en précisant toutefois que cette position pourrait être réévaluée en fonction de l'évolution de l'épidémiologie et du niveau de couverture vaccinale⁵.

Compte tenu de l'évolution récente de l'épidémiologie des IIM en France au cours des dernières années, avec notamment l'augmentation du nombre de cas dus au séro groupe W, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS en mars 2018 afin d'évaluer la pertinence d'introduire dans les recommandations générales la vaccination par un des vaccins méningococciques tétravalents disponibles en France. La DGS souligne que l'intégration de la vaccination contre les méningocoques A, C, W et Y au calendrier vaccinal permettrait la réalisation d'un rappel de la vaccination contre le méningocoque C, si cette dernière a été effectuée auparavant.

Une première recommandation vaccinale contre les IIM W avec un vaccin tétravalent dans les situations d'hyperendémie a été publiée en février 2019⁶. Cette recommandation a permis d'établir des critères de décision spécifiques au méningocoque W, qui justifieraient des interventions de vaccination localisées en cas de survenue de nouveaux foyers de cas groupés ou d'hyperendémicité.

Pour rappel, MENVEO est inscrit sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités depuis 2012 et sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux depuis 2015 dans l'indication de l'AMM, c'est à dire l'immunisation active contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des sérogroupe A, C, W-135 et Y des sujets à partir de 2 ans, **uniquement** dans la population des sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupe de méningocoque⁷ :

- sujets porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A ;
- sujets porteurs d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

D'après l'avis sur MENVEO du 3 juin 2015, la Commission de la transparence a rappelé que :

- « les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque peuvent être pris en charge par leur employeur selon l'article R.4426-6 du code du travail : « sur proposition du médecin du travail, l'employeur recommande aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées » et,
- le recours à la vaccination chez les sujets exposés transitoirement du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe A, W-135 ou Y est une décision qui revient aux autorités régionales ou nationales et relève d'une prise en charge par les Agences Régionales de Santé (ARS) au titre de la lutte contre les épidémies ».

02 INDICATION

« MENVEO est indiqué pour l'immunisation active des enfants (à partir de 2 ans), des adolescents et des adultes à risque d'exposition à *Neisseria meningitidis* des sérogroupe A, C, W-135 et Y, pour prévenir la maladie invasive.

L'utilisation de ce vaccin doit être effectuée en suivant les recommandations officielles. »

⁶ HAS. Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de séro groupe W avec un vaccin tétravalent. Situations d'hyperendémie. Recommandation vaccinale. Janvier 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2903219/fr/vaccination-contre-les-infections-invasives-a-meningocoques-de-serogroupe-w-avec-un-vaccin-tetraivalent-situations-d-hyperendemie [Consulté le 23/09/2021].

⁷ Avis de la Commission de la Transparence relatif à MENVEO. 3 juin 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2041931/fr/menveo-vaccins-meningococciques-a-c-w135-et-y-conjugues-oligoside-de-neisseria-meningitidis-du-groupe-w135-conjugue-a-la-prote

03 POSOLOGIE

« **Posologie**

Enfants (âgés de plus de 2 ans), adolescents et adultes

MENVEO doit être administré en une dose unique (0,5 ml).

Afin d'assurer un taux optimal d'anticorps dirigés contre tous les sérogroupes vaccinaux, la primovaccination par MENVEO doit être terminée un mois avant tout risque d'exposition à *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W-135 et Y. Des anticorps bactéricides (hSBA \geq 1:8) ont été observés chez au moins 64 % des sujets une semaine après la vaccination (voir rubrique 5.1 du RCP pour les données d'immunogénicité par séro groupe).

Personnes âgées

Il existe peu de données chez les sujets âgés de 56 à 65 ans et il n'existe pas de données chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

Vaccination de rappel

Les données de persistance des anticorps à long terme après la vaccination par MENVEO sont disponibles pour une durée de 5 ans après la vaccination (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

MENVEO peut être administré en dose de rappel chez des sujets ayant précédemment reçu une primovaccination par MENVEO, un autre vaccin méningococcique conjugué ou un vaccin polysaccharidique méningococcique non conjugué. La nécessité d'une dose de rappel et sa date d'administration chez des sujets précédemment vaccinés par MENVEO doivent être définies en fonction des recommandations nationales.

Population pédiatrique (âgée de moins de 2 ans)

La sécurité et l'efficacité de MENVEO chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 du RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

MENVEO est administré par injection intramusculaire de préférence dans le muscle deltoïde. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

Des sites d'injections distincts doivent être utilisés si plusieurs vaccins sont administrés en même temps.

Pour les instructions concernant la préparation et la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP.

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de MENVEO, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W-135 et Y sont les vaccins utilisés dans l'immunisation active des sujets **à partir de 2 ans** contre les infections invasives à méningocoques dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W et Y.

04.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
NIMENRIX (vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W-135 et Y) Pfizer	Oui	Immunisation active des sujets à partir de 6 semaines contre les maladies méningococciques invasives dues aux <i>Neisseria meningitidis</i> des groupes A, C, W-135 et Y.	06/10/2021 (Extension d'indication)	Important (avec ISP)	la Commission de la Transparence considère que NIMENRIX, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W-135 et Y, apporte une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I), dans la prévention des infections invasives méningococciques de séro groupe A, C, W-135 et Y chez les enfants âgés de 6 semaines à 12 mois.	Oui
			03/06/2015 (Inscription SS)		Sans objet	
			05/12/2012 (Inscription coll)		ASMR I dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, W-135 et Y chez les enfants de 12 à 23 mois, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique. ASMR inexistant dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, C, W-135 et Y, chez les enfants de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes.	
MENQUADFI (vaccin méningococcique conjugué des	Oui	MENQUADFI est indiqué pour l'immunisation active des enfants (à partir de 12 mois), des adolescents et des adultes à risque	06/10/2021 (Inscription SS)	Important (avec ISP)	la Commission de la Transparence considère que MENQUADFI, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W-135 et Y, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans la prévention des infections invasives	En cours

groupes A, C, W-135 et Y) <i>Sanofi Pasteur France</i>		d'exposition à <i>Neisseria meningitidis</i> des sérogroupes A, C, W-135 et Y, pour prévenir la maladie invasive.			méningococciques de séro groupe A, C, W-135 et Y, par rapport à MENVEO et NIMENRIX (vaccins méningococciques conjugués tétravalent A, C, W-135 et Y).	
---	--	---	--	--	---	--

*classe pharmaco-thérapeutique

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de MENVEO, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W-135 et Y dans l'indication AMM évaluée sont les vaccins tétravalents conjugués :

- **NIMENRIX** chez les nourrissons à partir de 6 semaines,
- **MENQUADFI** chez les enfants à partir de 12 mois.

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	01/12/2010 Inscription collectivités
Indication	« MENVEO est indiqué pour l'immunisation active des adolescents (âgés de plus de 11 ans) et les adultes à risque d'exposition à <i>Neisseria meningitidis</i> des sérogroupes A, C, W-135 et Y, pour prévenir la maladie invasive. L'utilisation de ce vaccin doit être effectuée en suivant les recommandations officielles. »
SMR (libellé)	Le service médical rendu par MENVEO est important dans les populations âgées de plus de 11 ans et recommandées par le Haut Conseil de la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique, la vaccination avec le vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W-135 MENVEO est recommandée préférentiellement, dans les situations où l'élargissement de la vaccination méningococcique aux autres sérogroupes A, Y et W-135 est nécessaire, pour les populations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque, - les sujets âgés de 11 ans et plus exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W-135 <ul style="list-style-type: none"> o du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe A, Y, ou W-135. La vaccination doit alors être réalisée au plus tard dans les 10 jours qui suivent l'hospitalisation du cas index, - se rendant : <ul style="list-style-type: none"> o dans une zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W-135, notamment la ceinture de la méningite en Afrique subsaharienne, au moment de la saison sèche ou dans toute autre zone où sévit une épidémie, dans des conditions de contact étroit et prolongé avec la population locale. La vaccination doit être réalisée au moins 10 jours avant le départ, o au pèlerinage de La Mecque (Hadj ou Umrah). La vaccination doit être pratiquée au moins 10 jours avant le départ. <p>Les sujets âgés de 2 ans et plus,</p> <ul style="list-style-type: none"> - qui sont porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, - qui sont porteurs d'un déficit en properdine, - ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, <p>devraient pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue à l'ensemble des sérogroupes de méningocoque. Afin d'éviter un phénomène d'hyporéactivité immunologique lors d'administrations itératives de vaccins méningococciques non conjugués, le vaccin tétravalent conjugué MENVEO devrait être privilégié.</p> <p>Selon le Haut Conseil de la santé publique, lorsque la vaccination par MENVEO est envisagée chez un sujet ayant reçu antérieurement un vaccin méningococcique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - aucun délai n'est recommandé après la vaccination avec un vaccin conjugué monovalent C - un délai de trois ans est recommandé après la vaccination avec un vaccin non conjugué tétravalent (durée estimée de protection du vaccin non conjugué) ; - en cas de nécessité impérative et urgente d'élargir la protection aux sérogroupes Y et W-135 des sujets vaccinés depuis moins de trois ans avec le vaccin non conjugué A+C, et en l'absence de données spécifiques, aucun délai minimum n'est recommandé.
ASMR (libellé)	Au vu de la démonstration, chez des sujets âgés de 11 à 55 ans, de la non-infériorité en termes d'immunogénicité à court terme de MENVEO versus des vaccins méningococciques conjugué et non conjugué et d'une tolérance comparable, mais compte tenu :

	<ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de donnée d'immunogénicité comparative concernant la durée de protection, - de l'absence de donnée d'immunogénicité en cas de revaccination après un autre vaccin méningococcique (monovalent C conjugué, bivalent A+C ou tétravalent non conjugué), <p>la Commission considère que MENVEO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à MENCEVAX dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, C, W-135, Y, chez les adolescents de plus de 11 ans et les adultes, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.</p>
--	---

Date de l'avis (motif de la demande)	8 juin 2014 Extension d'indication
Indication	MENVEO est indiqué pour l'immunisation active des enfants (à partir de 2 ans), des adolescents et des adultes à risque d'exposition à <i>Neisseria meningitidis</i> des sérogroupes A, C, W-135 et Y, pour prévenir la maladie invasive. L'utilisation de ce vaccin doit être effectuée en suivant les recommandations officielles.
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Le HCSP recommande que l'utilisation des vaccins tétravalents méningococciques conjugués soit privilégiée : <ul style="list-style-type: none"> - dès l'âge autorisé par leurs AMM respectives (1 an pour le NIMENRIX, 2 ans pour le MENVEO) - et aux dépens des vaccins méningococciques non conjugués (vaccin méningococcique A+C polysidique et MENCEVAX). <p>Le besoin de vaccination contre les infections à méningocoques dues aux sérogroupes A, W-135 et Y concerne des populations particulières : essentiellement certains personnels de laboratoire de recherche, certains sujets ayant des facteurs de risque d'infections invasives à méningocoques et les sujets se rendant en zone d'endémie, notamment les pèlerins se rendant à La Mecque.</p>
ASMR (libellé)	MENVEO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistant) dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, C, W-135, Y chez les enfants de 2 à 10 ans.

Date de l'avis (motif de la demande)	3 juin 2015 Inscription (sécurité sociale)
Indication	« Immunisation active des enfants (à partir de 2 ans), des adolescents et des adultes à risque d'exposition à <i>Neisseria meningitidis</i> des sérogroupes A, C, W-135 et Y, pour prévenir la maladie invasive. »
SMR (libellé)	Reste important .
Place dans la stratégie thérapeutique	La place de MENVEO dans la stratégie thérapeutique est inchangée. Il est recommandé pour les populations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ; - les sujets exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W-135 : <ul style="list-style-type: none"> o du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe A, Y, ou W-135 ; o ou se rendant au pèlerinage de La Mecque ou dans une zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W-135. - les sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupes de méningocoque : <ul style="list-style-type: none"> o sujets porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A et son entourage proche ; o sujets porteurs d'un déficit en properdine ; o ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ; o sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de cette actualisation intégrant les situations d'hyperendémie de méningocoque de séro groupe W, les principales données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles sont détaillées dans le RCP et dans la recommandation du collège de la HAS précitée, relative au vaccin méningococcique groupes A, C, W-135 et Y, MENVEO.

06.1 Résumé & discussion

Rappel des principales données

► **Immunogénicité**

L'immunogénicité du vaccin MENVEO a été démontrée chez l'enfant de 2-5 ans après administration d'1 dose vaccinale. Une baisse de la réponse immunitaire a été constatée 1 an après la vaccination en particulier pour les sérogroupe A et C. Une confirmation 5 ans après la vaccination pour les mêmes sérogroupe a été observée notamment chez les enfants de 2-5 ans. Un rappel vaccinal 5 ans après la 1^{ère} dose a entraîné une réponse solide pour tous les sérogroupe.

Chez les adolescents de 11-18 ans, le vaccin entraîne une réponse immune qui reste constante jusqu'à 5 ans après la vaccination pour les sérogroupe C, W et Y et qui diminue légèrement pour le séro groupe A. Une dose de rappel administrée 3 ou 5 ans après la primovaccination entraîne une réponse solide, persistant 2 ans après le rappel. Par ailleurs, les vaccins conjugués tétravalents (MENVEO et NIMENRIX) induisent des réponses immunitaires protectrices durables chez les adolescents ayant reçu une primovaccination avec un vaccin conjugué monovalent pendant l'enfance, quel que soit le type de vaccin (MENJUGATE, MENINGITEC ou NEISVAC).

L'immunogénicité du vaccin MENVEO a été confirmée chez les adultes de 18 à 65 ans.

► **Co-administration avec d'autres vaccins**

Conformément au RCP, MENVEO peut être donné en même temps que les vaccins suivants : vaccin monovalent et vaccin combiné de l'hépatite A et de l'hépatite B, fièvre jaune, fièvre typhoïde (vaccin polyosidique Vi), encéphalite japonaise, rage et méningococcique du groupe B (BEXSERO).

La possibilité de co-administrer le vaccin méningococcique du groupe B (BEXSERO) a été ajoutée au RCP en 2020, sur la base d'études d'immunogénicité⁸.

► **Tolérance**

Au niveau national, une analyse récente des données nationales de pharmacovigilance des vaccins MENVEO et NIMENRIX rapportées depuis leur commercialisation en France jusqu'à décembre 2019 et effectuée par le CRPV d'Amiens n'a pas identifié de nouveau signal concernant leur sécurité d'emploi pour plus de 1 million de doses délivrées⁹.

Les effets indésirables rapportés sont globalement comparables pour l'ensemble des vaccins méningococciques, qu'ils soient quadrivalents ou monovalents. Les réactions les plus fréquentes, variables en fonction des tranches d'âge sont les troubles généraux et anomalies au site d'administration ; les affections du systèmes nerveux ; les affections gastro-intestinales ; les affections de la peau et du tissu sous-cutané ; les affections musculosquelettiques et systémiques ; et les troubles du métabolisme et de la nutrition.

⁸ Macias Parra M et al. Immunogenicity and safety of the 4CMenB and MenACWY-CRM meningococcal vaccines administered concomitantly in infants: a phase 3b, randomized controlled trial. *Vaccine* 2018;36(50):7609-17.

⁹ ANSM ([https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0))

► Discussion

Au total, les données disponibles chez les sujets âgés de 2 ans et plus ont montré une bonne immunogénicité du vaccin MENVEO, vaccin méningococcique conjugué, avec un profil de tolérance favorable. Sur la base des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact de MENVEO sur la morbi-mortalité contre les infections invasives à méningocoques A, C, W-135 et Y.

En conséquence, MENVEO, contre les infections invasives à méningocoques A, C, W-135 et Y, contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention de cette infection et de ses complications.

06.2 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

6.2.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Il n'y a pas d'étude en cours dans l'indication concernée par le présent avis.

6.2.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE²

La HAS rappelle que les recommandations de 2021 ont été élaborées dans un contexte épidémiologique marqué par une diminution très importante du nombre de cas d'infections invasives à méningocoques (IIM) en 2020. Cette diminution est probablement liée aux mesures sanitaires mises en place pour lutter contre la COVID-19 (confinements, gestes barrières, port du masque, distanciation). Dans ce contexte, l'évolution des IIM au cours des prochaines années est sujette à de fortes incertitudes. L'effet des mesures sanitaires pourrait être observé pendant plusieurs mois et il est possible que certaines souches disparaissent naturellement ou qu'une reprise de la transmission soit observée. Cet avis a donc vocation à évoluer et sera révisé en fonction de l'évolution des données disponibles.

La HAS considère que si la situation épidémiologique des IIM avait poursuivi son évolution croissante au cours de l'année 2020, notamment pour ce qui concerne le séro groupe W, l'intégration d'un vaccin méningococcique tétravalent au sein de la stratégie vaccinale aurait été considérée. Cependant, compte tenu de la diminution de l'incidence des IIM observées en 2020 et des incertitudes sur la situation épidémiologique future, la HAS recommande le maintien des recommandations actuellement en vigueur.

Néanmoins, en raison de la variabilité et de l'imprévisibilité de l'épidémiologie des IIM, la HAS souligne l'importance de maintenir une surveillance particulière des IIM et d'adapter, dès que les données épidémiologiques le justifieront, la stratégie de vaccination méningococcique.

Par ailleurs, la HAS considère que la nécessité d'un rappel contre le méningocoque C à l'adolescence n'est pas établie. En effet, l'analyse des échecs vaccinaux dans le contexte de la vaccination méningococcique C en France montre que les quelques échecs observés n'auraient pas été prévenus par un rappel à l'adolescence.

L'épidémiologie des IIM C aux Pays-Bas montre qu'avec un recul de 15 ans de vaccination méningococcique C sans rappel à l'adolescence, le méningocoque C a été presque éliminé. Les arguments ayant prévalu en 2016 pour ne pas recommander de rappel à l'adolescence restent donc valables en 2020.

En outre, la HAS considère que le vaccin MENQUADFI peut être utilisé selon son AMM, à partir de 12 mois, et dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis des infections invasives à méningocoques dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W et Y.

Rappel des recommandations générales MenC

La vaccination contre les IIM de séro groupe C (une dose à 5 mois ainsi qu'une deuxième dose à 12 mois) est obligatoire chez tous les enfants nés à compter du 1er janvier 2018.

À partir de l'âge de 12 mois et jusqu'à l'âge de 24 ans révolus, la vaccination est recommandée, selon un schéma à une dose unique, avec un vaccin méningococcique C conjugué pour les nourrissons, enfants, adolescents et jeunes adultes n'ayant pas reçu de primovaccination antérieure.

Rappel des recommandations spécifiques MenACWY

Pour les personnes souffrant de déficit en fraction terminale du complément, recevant un traitement anti-C5, porteuses d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle et chez les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques : la vaccination est recommandée par un vaccin tétravalent conjugué ACWY et par le vaccin contre les IIM de séro groupe B. Pour ces personnes, un rappel de vaccin tétravalent ACWY et de vaccin contre les IIM de séro groupe B¹⁰ est recommandé tous les 5 ans.

¹⁰ Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021. Juillet 2021. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal> [Consulté le 31/01/2022].

Si la personne a reçu antérieurement un vaccin tétravalent polyosidique non conjugué ACWY ou un vaccin polyosidique non conjugué A+C, un délai de 3 ans est recommandé avant de la vacciner avec un vaccin tétravalent conjugué ACWY.

La vaccination contre les IIM de séro-groupe B et de sérogroupes A, C, Y, W est recommandée chez les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque.

La vaccination est recommandée pour les sujets contacts d'un cas d'IIM de séro-groupe A, C, Y, ou W, dans les conditions prévues par l'instruction relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque : vaccin conjugué méningococcique C dès l'âge de 2 mois en cas d'IIM due au séro-groupe C ; vaccin tétravalent conjugué ACWY en cas d'IIM liée aux sérogroupes A, C, Y, W à partir de l'âge de 6 semaines (NIMENRIX) ou 2 ans (MENVEO).

La vaccination doit être alors réalisée au plus tard dans les dix jours après le dernier contact avec le cas index. Pour la réalisation de cette vaccination des sujets contacts d'un cas d'IIM, se reporter à l'instruction n° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.

Rappel des recommandations en situation d'hyperendémie d'IIM W

En cas de déclaration de foyers d'hyperendémicité d'IIM à séro-groupe W, la HAS recommande :

1) la sollicitation par les acteurs locaux auprès de la DGS d'une cellule d'expertise dès lors que les critères d'alerte suivants sont réunis :

- Survenue d'au moins 3 cas déclarés d'infections invasives à méningocoque de séro-groupe W liés à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées dans une zone géographique donnée sur une période de 52 semaines ;

ET

- un taux d'incidence dans la zone (la plus petite incluant tous les cas) des IIM W liées à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées au moins 10 fois supérieur au taux national actualisé au cours de la même période.

2) la prise en compte, pour justifier ou non de la mise en œuvre des actions locales de vaccination par la cellule d'expertise, de différents critères d'analyse comprenant en particulier des critères épidémiologiques, cliniques et microbiologiques.

3) l'anticipation de l'ensemble des actions et de l'identification de l'ensemble des acteurs et partenaires dont l'Assurance Maladie, des personnes ressources et des structures entourant la mise en œuvre opérationnelle et le financement d'une campagne de vaccination locale.

4) la simplification du parcours vaccinal en assurant une unité entre la prescription et l'acte vaccinal (consultation unique), en facilitant l'accès à la vaccination à proximité des lieux de vie de la population ciblée et organisée rapidement (dans la mesure du possible dans les 3-4 semaines après la survenue des cas).

5) de privilégier la mise en œuvre d'une information autour de la campagne de vaccination au plus près des professionnels de santé, des usagers ainsi que des partenaires (directions d'universités, directions scolaires, services médicaux de l'éducation nationale, URPS, conseils des ordres professionnels, etc.) et élus locaux par le biais de systèmes d'information automatisés et de canaux d'information diversifiés et adaptés aux caractéristiques des populations ciblées et capables d'être mobilisés rapidement : courriel, SMS, etc. Les moyens d'information de l'ARS et de l'Assurance maladie peuvent être mobilisés de manière complémentaire.

Place de MENVEO, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W-135 et Y dans la stratégie thérapeutique :

La Commission de la Transparence considère que MENVEO (vaccin méningococcique groupe A, C, W-135 et Y) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la prévention des infections invasives à méningocoque de séro-groupe A, C, W-135 et Y chez les sujets à partir de 2 ans.

La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les infections à méningocoque et les complications associées (*purpura fulminans*). Une bonne couverture vaccinale des nourrissons et des populations à haut risque est indispensable.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

08.1 Service Médical Rendu

La Commission prend acte de ces modifications intégrant les situations d'hyperendémie de méningocoque de séro groupe W.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MENVEO reste important dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe A, C, W-135 et Y, des sujets à partir de l'âge de 2 ans, uniquement dans les populations recommandées par la HAS de mars 2021.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de MENVEO (vaccin méningococcique groupe A, C, W-135 et Y) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe A, C, W-135 et Y, des sujets à partir de l'âge de 2 ans, uniquement dans les populations recommandées par la HAS de mars 2021 et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

L'actualisation de la stratégie vaccinale n'est pas de nature à modifier le niveau d'amélioration du service médical rendu chez les sujets âgés de 2 ans et plus dans les populations recommandées par la HAS en 2021.

08.3 Population cible

La population cible de MENVEO, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W-135 et Y, est représentée par les sujets âgés **à partir de 2 ans** contre les infections invasives à méningocoques dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W-135 et Y, conformément aux recommandations nationales en vigueur.

Les populations correspondant aux recommandations pour lesquels la vaccination A, C, W, Y est actuellement recommandée sont :

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque : données non disponibles, la prise en charge se faisant par la médecine du travail,
- les sujets en contact d'un cas d'IIM de sérogroupes A, C, Y, ou W,
- en situation d'hyperendémie d'infection invasive à méningocoques du groupe W : données non disponibles et variables,
- les personnes souffrant de déficit en fraction terminale du complément, recevant un traitement anti-C5, porteuses d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, et les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les sujets ayant ces déficiences immunitaires sont peu nombreux et les données disponibles limitées :

- Sujets recevant un traitement anti-C5A notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (SOLIRIS) ou ravulizumab (ULTOMIRIS) : d'après les données PMSI, 877

patients étaient traités par l'éculizumab en 2019¹¹. D'après l'avis de la Commission de la Transparence d'ULTOMIRIS, traitement indiqué chez les adultes et les enfants pesant 10 kg ou plus, la population cible du ravulizumab est estimée à 580 patients au maximum¹², certains de ces patients étant par ailleurs déjà traités par SOLIRIS.

- Sujets porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou en properdine : les déficits héréditaires sont rares (0,03 % de la population générale). En France, en 2017, le CEREDIH (Centre de référence national des immunodéficiences primitives) a recensé un seul patient en vie atteint d'un déficit primitif du système du complément, tous types de déficits confondus.
- Sujets ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle : les estimations rapportées pour les splénectomies font état d'une incidence entre 6 000 à 9 000 cas/an et d'une prévalence de 250 000 cas en France^{13,14,15,16}.
- Sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques : selon l'Agence de Biomédecine, en 2019, 4 979 patients ont reçu un ou plusieurs greffons de CSH autologues ou allogéniques, soient 3 055 patients pour 3 168 greffes autologues et 1 924 patients pour 1 964 greffes allogéniques¹⁷.

Toutefois, la majorité de cette population est vraisemblablement déjà vaccinée et un rappel de vaccin quadrivalent A, C, W et Y est recommandé tous les 5 ans.

Aussi, la population cible susceptible de recevoir en pratique le vaccin MENVEO dans le cadre de la prévention des IIM est vraisemblablement restreinte.

A titre indicatif, les données Medic'AM font état de 49 000 unités remboursées en moyenne (NIMENRIX et MENVEO) pour les années 2019 et 2018. L'année 2020 a été exclue en raison de l'impact conjoncturel de la pandémie de COVID-19, qui conduit à un volume de vente des vaccins contre les IIM non représentatif de celui des années antérieures.

Au total, la population cible relevant de la stratégie vaccinale actuelle et pouvant recevoir une vaccination par MENVEO reste restreinte et difficilement évaluable, malgré la prise en compte des nouvelles recommandations.

¹¹ Données PMSI SOLIRIS.

¹² Avis de la Commission de la Transparence relatif à ULTOMIRIS. 16 juin 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202655/fr/ultomiris-ravulizumab

¹³ HAS. Recommandation vaccinale. Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : le sérotype B et la place de BEXSERO. 3 juin 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3066921/fr/strategie-de-vaccination-pour-la-prevention-des-infections-invasives-a-meningocoques-le-serogroupe-b-et-la-place-de-bexsero

¹⁴ Coignard-Biehler H. Les pratiques de prévention des infections chez les patients splénectomisés, en médecine hospitalière et de ville. Thèse pour le doctorat en médecine. Année 2007. Université Paris Descartes, Paris V, Faculté de médecine.

¹⁵ Legrand A et al. Prévention du risque infectieux postopératoire chez les patients splénectomisés. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation 2005; 24 : 807-13.

¹⁶ OMÉDIT région centre. Commission des anti-infectieux. Prévention des infections chez le splénectomisé et asplénie fonctionnelle. www.omedit.fr.

¹⁷ Agence de la biomédecine. Activité nationale de greffe de CSH. Bilan 2019 Disponible sur : <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-nationale-de-greffe-de-csh-0> [Consulté le 24/09/2021].

09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission rappelle que :

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque peuvent être pris en charge par leur employeur selon l'article R4426-6 du code du travail : « sur proposition du médecin du travail, l'employeur recommande aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées »
- le recours à la vaccination chez les sujets exposés transitoirement du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de sérotype A, W-135 ou Y est une décision qui revient aux autorités régionales ou nationales et relève d'une prise en charge par les Agences Régionales de Santé (ARS) au titre de la lutte contre les épidémies.

010 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 27/12/2021 Date d'examen et d'adoption : 19/01/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>MENVEO, poudre et solution pour solution injectable</u> B/1 flacon en verre de poudre et 1 flacon en verre de solution (CIP : 34009 217 029 0 3) B/ 5 flacons en verre de poudre et 5 flacons en verre de solution (CIP : 34009 417 015 3 5)
Demandeur	Laboratoire GlaxoSmithKline
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15 mars 2010, chez l'adulte et l'enfant à partir de 11 ans. Extension d'indication : 25 avril 2012, chez les enfants entre 2 et 10 ans.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription médicale
Code ATC	J Anti-infectieux généraux à usage systémique J07 Vaccins J07A Vaccins bactériens J07AH Vaccins antiméningococciques J07AH08 Méningocoques A, C, Y, W-135, polysaccharidiques tétravalents purifiés conjugués

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire