



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 6 OCTOBRE 2021

#### *Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y* **NIMENRIX, solution injectable**

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

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe A, C, W<sub>135</sub> et Y, des sujets âgés de 6 semaines à 12 mois, **uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 11 mars 2021**.

Maintien du remboursement chez les sujets âgés de 12 mois 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 ?

Un progrès thérapeutique dans l'extension d'indication pour la prévention des infections invasives à méningocoque de séro groupe A, C, W<sub>135</sub> et Y chez des sujets âgés de 6 semaines à 12 mois.

#### ► 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<sub>135</sub> et Y et a défini la place des vaccins méningococciques groupe A, C, W<sub>135</sub> 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 séro groupe 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 NIMENRIX (vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W 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<sub>135</sub> et Y chez les nourrissons à partir de 6 semaines.**

**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 séro groupe A, W<sub>135</sub> 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.

Motifs de l'examen	Modification des conditions d'inscription suite à l'actualisation des recommandations vaccinales Extension
Indication concernée	NIMENRIX est indiqué dans l'immunisation active <b>des sujets à partir de 6 semaines</b> contre les maladies méningococciques invasives dues aux <i>Neisseria meningitidis</i> des groupes A, C, W <sub>135</sub> et Y.
SMR	<p>► <b>Modification des conditions d'inscription suite à l'actualisation des recommandations vaccinales</b></p> <p>La Commission prend acte de ces modifications <b>intégrant les situations d'hyperendémie de méningocoque de sérogroupe W</b>.</p> <p>Le SMR reste important dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe A, C, W et Y, des sujets à partir de l'âge de 12 mois, <b>uniquement dans les populations recommandées par la HAS de mars 2021</b>.</p> <p>► <b>Extension d'indication pédiatrique de 6 semaines à 12 mois</b> <b>IMPORTANT</b></p>
ASMR	<p>► <b>Modification des conditions d'inscription suite à l'actualisation des recommandations vaccinales</b></p> <p>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 12 mois et plus dans les <b>populations recommandées par la HAS en 2021</b>.</p> <p>► <b>Extension d'indication pédiatrique de 6 semaines à 12 mois</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du besoin médical à étoffer l'offre vaccinale contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe A, C, W et Y notamment chez les nourrissons,</li> <li>- de l'immunogénicité induite par NIMENRIX (vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y) contre les souches méningococciques de sérogroupe A, C, W et Y chez les enfants à partir de 6 semaines,</li> <li>- du profil de tolérance favorable,</li> <li>- du fait que NIMENRIX est actuellement le seul vaccin méningococcique tétravalent conjugué disposant d'une AMM chez les nourrissons âgés de 6 semaines à 12 mois,</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère que NIMENRIX, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y, apporte une amélioration du service médical rendu majeure (<b>ASMR I</b>), dans la prévention des infections invasives méningococciques de sérogroupe A, C, W et Y chez les enfants âgés de 6 semaines à 12 mois.</p>
ISP	<b>NIMENRIX (vaccin méningococcique groupe A, C, W<sub>135</sub> et Y) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</b>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission considère que NIMENRIX (vaccin méningococcique groupe A, C, W et Y) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la prévention des infections invasives à méningocoque de sérogroupe A, C, W et Y chez les sujets à partir de 6 semaines.</p> <p>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.</p>
Population cible	Au total, la population cible relevant de la stratégie vaccinale actuelle et pouvant recevoir une vaccination par NIMENRIX reste restreinte et difficilement évaluable.
Recommandations	<p>► <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b></p> <p>La Commission rappelle que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 »</li> <li>- le recours à la vaccination chez les sujets exposés transitoirement du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de sérogroupe A, W<sub>135</sub> ou Y est une décision qui revient aux autorités</li> </ul>

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<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> 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 NIMENRIX (vaccin méningococcique groupe A, C, W et Y) a pour objet l'examen des modifications des conditions de son inscription suite à :

- une extension d'indication pédiatrique en décembre 2016 autorisant l'immunisation active des sujets **à partir de 6 semaines au lieu de 12 mois initialement** et,
- une actualisation des recommandations vaccinales de 2021<sup>2</sup> (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**).

NIMENRIX 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 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 2010<sup>3</sup>. 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, les sujets exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W<sub>135</sub> du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe A, Y, ou W<sub>135</sub> et les voyageurs se rendant en zone d'endémie<sup>4</sup>.

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 mois<sup>5</sup>. Cette vaccination est devenue obligatoire chez l'enfant depuis le 1<sup>er</sup> 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.

---

<sup>2</sup> 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/meningocoques/Recommandation-vaccinale-contre-les-meningocoques-des-serogroupes-A-C-W-et-Y)

<sup>3</sup> 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](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20090424_meningC.pdf)

<sup>4</sup> Haut conseil de la santé publique. Avis du 12 juillet 2012 relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W<sub>135</sub> 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](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20120712_meningonimenrix.pdf)

<sup>5</sup> 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>

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 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 vaccinale<sup>5</sup>.

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 2019<sup>6</sup>. 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.

En France, il est recommandé pour la prévention des infections invasives à méningocoques A, C, W et Y, la vaccination par deux vaccins monovalents ciblant le séro groupe C (MENJUGATE 10 µg et NEISVAC) et trois vaccins tétravalents ciblant les séro groupes A, C, W et Y (MENVEO, NIMENRIX et MENQUADFI). Les populations éligibles et la posologie diffèrent selon les vaccins<sup>7</sup>.

Pour rappel, NIMENRIX est inscrit sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités depuis 2013 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 séro groupes A, C, W<sub>135</sub> et Y des sujets à partir de 12 mois, **uniquement** dans la population des sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de séro groupes de méningocoque<sup>8</sup> :

- 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 NIMENRIX du 3 juin 2015<sup>8</sup>, 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<sub>135</sub> ou Y est une décision qui revient

---

<sup>6</sup> 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-tetravalent-situations-d-hyperendemie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2903219/fr/vaccination-contre-les-infections-invasives-a-meningocoques-de-serogroupe-w-avec-un-vaccin-tetravalent-situations-d-hyperendemie) [Consulté le 23/09/2021].

<sup>7</sup> HAS. Recommandation vaccinale contre les méningocoques des séro groupes A, C, W et Y. Révision de la stratégie vaccinale et détermination de la place des vaccins méningococciques tétravalents. 11 mars 2021. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3183910/fr/recommandation-vaccinale-contre-les-meningocoques-des-serogroupes-a-c-w-et-y-revision-de-la-strategie-vaccinale-et-determination-de-la-place-des-vaccins-meningococciques-tetravalents](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3183910/fr/recommandation-vaccinale-contre-les-meningocoques-des-serogroupes-a-c-w-et-y-revision-de-la-strategie-vaccinale-et-determination-de-la-place-des-vaccins-meningococciques-tetravalents) [Consulté le 23/09/2021].

<sup>8</sup> Avis de la Commission de la Transparence relatif à NIMENRIX. 3 juin 2015. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - NIMENRIX, vaccins méningococciques A, C, W135 et Y conjugués \(polyoside de Neisseria meningitidis de groupe A conjugué à l'anatoxine...\)](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2903219/fr/avis-de-la-commission-de-la-transparence-relatif-a-nimenrix) (has-sante.fr)

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

---

« NIMENRIX est indiqué dans l'immunisation active des sujets **à partir de 6 semaines** contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W<sub>135</sub> et Y. »

## 03 POSOLOGIE

---

« NIMENRIX doit être utilisé selon les recommandations officielles disponibles.

### *Primovaccination*

Nourrissons âgés de 6 semaines à moins de 6 mois : deux doses, chacune de 0,5 ml, doivent être administrées en respectant un intervalle de 2 mois entre les deux doses.

Nourrissons à partir de 6 mois, enfants, adolescents et adultes : une dose unique de 0,5 ml doit être administrée.

Une dose de primovaccination supplémentaire de NIMENRIX peut être jugée appropriée chez certains sujets (voir rubrique 4.4 du RCP).

### *Doses de rappel*

Une fois le schéma de primovaccination terminé chez les nourrissons âgés de 6 semaines à moins de 12 mois, une dose de rappel doit être administrée à l'âge de 12 mois en respectant un intervalle d'au moins 2 mois après la dernière vaccination par NIMENRIX (voir rubrique 5.1 du RCP).

Chez les sujets âgés de 12 mois et plus précédemment vaccinés, une dose de rappel de NIMENRIX peut être administrée s'ils ont reçu une primovaccination avec un vaccin méningococcique polysidique conjugué ou non conjugué (voir rubriques 4.4 et 5.1 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 NIMENRIX, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y sont les vaccins utilisés dans l'immunisation active des sujets à **partir de 6 semaines** 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
MENVEO (vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W <sub>135</sub> et Y) GlaxoSmithKline	Oui	MENVEO est indiqué pour l'immunisation active des enfants ( <b>à partir de 2 ans</b> ), des adolescents et des adultes à risque d'exposition à <i>Neisseria meningitidis</i> des sérogroupes A, C, W <sub>135</sub> et Y, pour prévenir la maladie invasive.	03/06/2015 (Inscription SS)	<b>Important</b> dans les populations recommandées par le HCSP.	Sans objet	Oui
			08/01/2014 (Extension d'indication)		ASMR V dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, C, W <sub>135</sub> , Y chez les enfants de 2 à 10 ans, dans les populations recommandées par le HCSP.	
			01/12/2011 (Inscription coll)		ASMR V par rapport à MENCEVAX dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, C, W <sub>135</sub> , Y, chez les adolescents de plus de 11 ans et les adultes, dans les populations recommandées par le HCSP	
MENQUADFI (vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W <sub>135</sub> et Y) SANOFI Pasteur France	Oui	MENQUADFI est indiqué pour l'immunisation active des enfants (à partir de 12 mois), des adolescents et des adultes à risque d'exposition à <i>Neisseria meningitidis</i> des sérogroupes A, C,	En cours	En cours	En cours	En cours



		W <sub>135</sub> et Y, pour prévenir la maladie invasive.				
--	--	---	--	--	--	--

\*classe pharmaco-thérapeutique

**MENQUADFI dispose d'une AMM (depuis novembre 2020) dans la même situation clinique que NIMENRIX chez les nourrissons à partir de 12 mois mais son évaluation est en cours par la CT. Il est intégré dans la recommandation vaccinale pour les sérogroupes ACWY. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.**

## 04.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### ► Conclusion

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

- **MENVEO chez les enfants à partir de 2 ans,**
- **MENQUADFI chez les enfants à partir de 12 mois.**

**Entre 6 semaines et 12 mois, aucun vaccin tétravalent conjugué n'a l'AMM donc NIMENRIX n'a pas de comparateur cliniquement pertinent dans cette tranche d'âge.**

## 05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	<b>5 décembre 2012</b> (Inscription aux collectivités)
<b>Indication</b>	Immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les maladies méningococciques invasives dues aux <i>Neisseria meningitidis</i> des groupes A, C, W <sub>135</sub> et Y.
<b>SMR</b> (libellé)	Le service médical rendu par NIMENRIX est <b>important</b> à partir de l'âge de 12 mois, <b>uniquement dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique, à savoir certains sujets ayant des facteurs de risque d'infections invasives à méningocoques et les sujets se rendant en zone d'endémie.</b>
<b>ASMR</b>	Au vu des données disponibles et compte-tenu de l'absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM pour les sérogroupes A, W <sub>135</sub> et Y dans la tranche d'âge 12-23 mois, la Commission considère que NIMENRIX apporte une <b>amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I)</b> dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, W <sub>135</sub> et Y chez les enfants de 12 à 23 mois, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique. NIMENRIX n'apporte <b>pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR inexistant)</b> dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, C, W <sub>135</sub> et Y, chez les enfants de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	<b>3 juin 2015</b> (Inscription Sécurité Sociale)
<b>Indication</b>	Immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les maladies méningococciques invasives dues aux <i>Neisseria meningitidis</i> des groupes A, C, W <sub>135</sub> et Y.
<b>SMR</b> (libellé)	Reste important
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	La place de NIMENRIX dans la stratégie thérapeutique est inchangée. Il est recommandé pour les populations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;</li> <li>• les sujets exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W<sub>135</sub> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe A, Y, ou W<sub>135</sub> ;</li> <li>- ou se rendant au pèlerinage de La Mecque ou dans une zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W<sub>135</sub>.</li> </ul> </li> <li>• 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"> <li>- sujets porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A et son entourage proche ;</li> <li>- sujets porteurs d'un déficit en properdine ;</li> <li>- ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;</li> <li>- sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.</li> </ul> </li> </ul>

## 06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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 et Y, NIMENRIX.

**Les données disponibles dans le cadre de l'extension d'indication chez les nourrissons de 6 semaines à 1 an sont :**

- Une étude clinique de phase III, contrôlée randomisée, multicentrique, en ouvert, réalisée chez des nourrissons âgés de 6 à 12 semaines (MenACWY-TT-083), ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance de l'administration de deux doses versus trois doses de NIMENRIX suivies d'une dose de rappel à l'âge de 12 mois ;
- Une étude clinique de phase III, contrôlée randomisée, multicentrique, en ouvert, réalisée chez des nourrissons âgés de 6 à 12 semaines (MenACWY-TT-087), ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance d'une dose unique de primovaccination de NIMENRIX à 6 mois suivie d'une dose de rappel entre 15 et 18 mois *versus* trois doses de primovaccination à 2, 4 et 6 mois de NIMENRIX suivies d'une dose de rappel entre 15 et 18 mois ;
- Les dernières données disponibles sur la persistance de la réponse immunitaire ;
- Les dernières données disponibles sur la tolérance de NIMENRIX (PSUR).

### 06.1 Résumé & discussion

L'analyse des principales données d'immunogénicité et de tolérance est résumée ci-après.

#### ► Immunogénicité

##### **Rappel des principales données**

**En comparaison avec le vaccin tétravalent non conjugué MENCEVAX**, l'immunogénicité du vaccin NIMENRIX a été évaluée au cours de quatre études effectuées chez des sujets âgés de 2 à 55 ans (1 dose). De façon systématique, la non-infériorité du vaccin NIMENRIX a été démontrée vis-à-vis du comparateur non conjugué. De même, la réponse vaccinale (MGT) est significativement supérieure avec le vaccin conjugué pour les quatre valences A, C, Y et W.

**En comparaison avec les vaccins monovalents C conjugués (MENINGITEC et MENJUGATE)**, l'immunogénicité du vaccin NIMENRIX vis-à-vis de la valence C (% de séroprotection et MGT) est significativement supérieure à celle obtenue avec le vaccin MENINGITEC. A l'opposé, le vaccin MENJUGATE induit une réponse vaccinale (% de séroprotection) comparable mais les MGT sont supérieures à celles obtenues avec le vaccin NIMENRIX. Aucune donnée comparative n'est disponible avec le vaccin NEISVAC.

**En comparaison avec le vaccin tétravalent conjugué MENACTRA** commercialisé aux Etats-Unis, la réponse vaccinale à 1 mois (% de séroprotection) est significativement plus forte avec le vaccin NIMENRIX pour les valences A, W et Y. La réponse vaccinale est comparable entre les deux vaccins pour la valence C. Aucune donnée comparative n'est disponible avec le vaccin MENVEO. Lors de la précédente évaluation du vaccin MENVEO par le HCSP, aucune donnée comparant l'immunogénicité du vaccin MENVEO avec le vaccin NIMENRIX ou avec des vaccins polysidiques monovalents C conjugués n'était disponible.

### **Données disponibles chez les nourrissons**

**Chez les nourrissons, au cours de l'étude MenACWY-TT-083<sup>9,10</sup>, la première dose a été administrée à l'âge de 6 à 12 semaines**, la deuxième après un intervalle de 2 mois, et une troisième dose (de rappel) administrée à l'âge de 12 mois environ. Un vaccin DTCaP-HepB/Hib et un vaccin pneumococcique conjugué 10-valent ont été coadministrés. NIMENRIX a induit des titres rSBA et hSBA contre les quatre groupes de méningocoques. La réponse contre le groupe C a été non inférieure à celle induite par les vaccins enregistrés MenC-CRM et MenC-TT en termes de pourcentage de séroprotection (activité bactéricide du sérum en présence de complément de lapereau [rSBA]  $\geq$  1:8) à 1 mois après l'administration de la seconde dose.

Les données issues de cette étude étayaient l'extrapolation des données d'immunogénicité et de posologie aux nourrissons âgés de 12 semaines à moins de 6 mois.

Pour rappel, au cours de l'étude **MenACWY-TT-087**, les nourrissons ont reçu soit une dose unique de primovaccination à 6 mois suivie d'une dose de rappel entre 15 et 18 mois (le vaccin DTCaP-Hib et le vaccin pneumococcique conjugué 10-valent étaient coadministrés au moment des deux vaccinations), soit trois doses de primovaccination à 2, 4 et 6 mois suivies d'une dose de rappel entre 15 et 18 mois. La dose unique de primovaccination administrée à 6 mois a induit des titres rSBA élevés pour les quatre groupes de méningocoques, mesurés par le pourcentage des sujets ayant des titres rSBA  $\geq$  1:8, qui ont été comparables aux réponses observées après la dernière dose du schéma de primovaccination à 3 doses. Une dose de rappel a induit une forte réponse contre les quatre sérogroupes de méningocoques, qui a été comparable entre les deux schémas de primovaccination. La mesure des titres hSBA était un critère secondaire dans l'étude MenACWY-TT-087. Bien que des réponses similaires aient été observées pour les sérogroupes A et C avec les deux schémas de vaccination, une dose unique de primovaccination chez les nourrissons âgés de 6 mois a été associée à des titres hSBA plus faibles pour les sérogroupes W et Y, mesurées par le pourcentage des patients dont les titres hSBA étaient  $\geq$  1:8 [87,2 % (IC 95 % : 74,3, 95,2) et 92,3 % (IC 95 % : 81,5, 97,9), respectivement] comparativement aux 3 doses de primovaccination administrées à 2, 4 et 6 mois [100 % (IC 95 % : 96,6, 100) et 100 % (IC 95 % : 97,1, 100), respectivement]. Après une dose de rappel, les titres hSBA pour les quatre groupes de méningocoques ont été comparables entre les deux schémas vaccinaux.

**Chez les enfants en bas-âge, âgés de 12 à 23 mois**, dans les études cliniques **MenACWY-TT-039 et MenACWY-TT-040**, une dose unique de NIMENRIX a induit des titres SBA contre les 4 groupes de méningocoques, avec des titres rSBA du séro groupe C comparables à ceux induits par un vaccin enregistré MenC-CRM en termes de pourcentage de sujets avec des titres rSBA  $\geq$  1:8.

Dans l'étude **MenACWY-TT-104**, avec la première dose administrée chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 14 mois, NIMENRIX a induit des titres rSBA contre les quatre sérogroupes de méningocoques après une ou deux doses administrées à 2 mois d'intervalle qui étaient similaires en termes de pourcentage de sujets avec un titre rSBA  $\geq$  1:8 et des MGT. Dans cette étude, les titres hSBA ont été mesurés comme critère secondaire. NIMENRIX a induit des titres hSBA contre les sérogroupes W et Y qui ont été supérieurs en termes de pourcentage de sujets avec un titre hSBA  $\geq$  1:8 après l'administration de deux doses, comparativement à une dose. NIMENRIX a induit des titres hSBA contre les sérogroupes A et C qui ont été similaires en termes de pourcentage de sujets avec un titre hSBA  $\geq$  1:8 après l'administration de deux doses, comparativement à une dose. Les titres rSBA et hSBA ont été déterminés sur une période de 10 ans chez les enfants primo vaccinés avec une dose de NIMENRIX ou de MENJUGATE à l'âge de 12 à 23 mois dans l'étude MenACWY-TT-027. La persistance des titres SBA a été évaluée au cours de deux études d'extension : MenACWYTT-032 (jusqu'à 5 ans) et MenACWY-TT-100 (jusqu'à 10 ans).

L'étude **MenACWY-TT-100** a également évalué la réponse à une dose de rappel unique de NIMENRIX administrée 10 ans après la primovaccination avec NIMENRIX ou MENJUGATE.

<sup>9</sup> Merino Arribas JM *et al.* Safety and immunogenicity of the quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W and Y tetanus toxoid conjugate vaccine coadministered with routine childhood vaccines in european infants. an open, randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(4):e98-e107.

<sup>10</sup> Dbaibo G *et al.* Immunogenicity and safety of MenACWY-TT, a meningococcal conjugate vaccine, co-administered with routine childhood vaccine in healthy infants: a phase III, randomized study. *Vaccine* 2018;36(28):4102-11.

### Immunogénicité chez les enfants âgés de 2 à 10 ans

Dans l'étude **MenACWY-TT-081**, la non-infériorité d'une dose unique de NIMENRIX par rapport à un autre vaccin enregistré, MENJUGATE, a été démontrée en termes de réponse vaccinale pour le groupe C [94,8% (IC 95% : 91,4 ; 97,1) et 95,7% (IC 95% : 89,2 ; 98,8), respectivement]. Les MGT ont été inférieures dans le groupe NIMENRIX [2795 (IC 95% : 2393 ; 3263)] versus le vaccin MENJUGATE [5292 (IC 95% : 3815 ; 7340)].

Dans l'étude **MenACWY-TT-038**, la non-infériorité d'une dose unique de NIMENRIX par rapport au vaccin enregistré ACWY-PS a été démontrée en termes de réponse vaccinale pour les 4 groupes de méningocoques.

#### ► Tolérance

La tolérance de NIMENRIX repose sur deux ensembles de données issus d'études cliniques comme suit :

- Une analyse combinée de données provenant de 9 621 sujets ayant reçu une dose unique de NIMENRIX. Ce total incluait 3 079 enfants en bas-âge (12 mois à 23 mois), 909 enfants âgés de 2 à 5 ans, 990 enfants âgés de 6 à 10 ans, 2 317 adolescents (11 à 17 ans) et 2 326 adultes (de 18 à 55 ans).
- Des données issues d'une étude menée chez des nourrissons âgés de 6 à 12 semaines au moment de l'administration de la première dose (étude MenACWY-TT-083), au cours de laquelle 1 052 sujets ont reçu au moins une dose d'une première série de 2 ou 3 doses de NIMENRIX et 1 008 sujets ont reçu une dose de rappel environ à l'âge de 12 mois.

Des données de sécurité ont également été évaluées dans une étude distincte, au cours de laquelle une dose unique de NIMENRIX a été administrée à 274 sujets âgés de 56 ans et plus.

#### Effets indésirables locaux et généraux

Dans les tranches d'âges 6-12 semaines et 12-14 mois, après l'administration de 2 doses de NIMENRIX à 2 mois d'intervalle, les première et seconde dose ont été associées à une réactogénicité locale et systémique similaire.

Le profil des effets indésirables locaux et généraux d'une dose de rappel de NIMENRIX administrée à des sujets âgés de 12 mois à 30 ans après une primovaccination avec NIMENRIX ou d'autres vaccins méningococciques polysidiques conjugués ou non conjugués était similaire au profil des effets indésirables locaux et généraux observé après une primovaccination avec NIMENRIX, à l'exception de symptômes gastro-intestinaux (incluant diarrhées, vomissements et nausées), qui étaient très fréquents chez les sujets âgés de 6 ans et plus.

#### ► Discussion

**Au total, les données disponibles chez les nourrissons âgés de 6 semaines à 12 mois ont montré une bonne immunogénicité du vaccin NIMENRIX, 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 NIMENRIX sur la morbi-mortalité contre les infections invasives à méningocoques A, C, W et Y.**

**En conséquence, NIMENRIX, contre les infections invasives à méningocoques A, C, W 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

Nom de l'étude	Schéma de l'étude
----------------	-------------------

MenACWY-TT-104 (C0921003)	Persistance de la réponse immunitaire de Nimenrix coadministré avec Prevenar-13 versus l'administration seule de Nimenrix.
---------------------------	--

## 6.2.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

# 07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 est recommandé tous les 5 ans.

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 sérogroupe 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 sérogroupe 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 NIMENRIX, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y dans la stratégie thérapeutique :**

La Commission de la Transparence considère que NIMENRIX (vaccin méningococcique groupe A, C, W 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 6 semaines.

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

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

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NIMENRIX reste important dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe A, C, W et Y, des sujets à partir de l'âge de 12 mois, uniquement dans les populations recommandées par la HAS de mars 2021.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de NIMENRIX (vaccin méningococcique groupe A, C, W 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 sérogroupe A, C, W et Y, des sujets à partir de l'âge de 12 mois, uniquement dans les populations recommandées par la HAS de mars 2021 et aux posologies de l'AMM.

#### ► **Extension d'indication pédiatrique**

► Les infections invasives à méningocoque (IIM) sont des infections transmissibles graves qui se manifestent principalement sous forme de méningite ou de méningococcémie, la forme la plus sévère étant le *purpura fulminans*.

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

► Son rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important.

► Il existe une alternative vaccinale contre les sérogroupe A, C, W<sub>135</sub>, Y pour les adultes et les enfants de plus de 2 ans (vaccin tétravalent conjugué MENVEO), les enfants de plus de 12 mois (vaccin tétravalent conjugué MENQUADFI).

Chez les enfants de 6 semaines à 12 mois, aucun autre vaccin tétravalent ne dispose d'une AMM.

► NIMENRIX (vaccin méningococcique groupe A, C, W<sub>135</sub>, Y) peut être utilisé selon son AMM et dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- du nombre limité de cas observés en France (459 cas d'IIM notifiés en 2019, soit un taux d'incidence de 0,76 / 100 000 habitants) mais en raison de la sévérité de leur pronostic (taux de létalité de 12 % en 2019) et de leur contagiosité,
  - de l'objectif de santé publique visant à réduire la morbidité et la mortalité de cette infection,
  - du fait que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les IIM et ses complications,
  - du besoin médical à étoffer l'offre vaccinale contre les IIM de sérogroupe A, C, W et Y,
  - d'un impact attendu de la spécialité NIMENRIX sur la réduction de l'incidence des IIM ACWY et sur la morbi-mortalité associée au vu des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles,
  - d'un impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins,
- NIMENRIX, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NIMENRIX est important dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe A, C, W et Y, des sujets âgés de 6 semaines à 12 mois, uniquement dans les populations recommandées par la HAS de mars 2021.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de NIMENRIX (vaccin méningococcique groupe A, C, W 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 et Y, des sujets âgés de 6 semaines à 12 mois, 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

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

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 12 mois et plus dans les populations recommandées par la HAS en 2021.

► **Extension d'indication pédiatrique**

Compte tenu :

- du besoin médical à étoffer l'offre vaccinale contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe A, C, W et Y notamment chez les nourrissons,
- de l'immunogénicité induite par NIMENRIX (vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y) contre les souches méningococciques de séro groupe A, C, W et Y chez les enfants à partir de 6 semaines,
- du profil de tolérance favorable,
- du fait que NIMENRIX est actuellement le seul vaccin méningococcique tétravalent conjugué disposant d'une AMM chez les nourrissons âgés de 6 semaines à 12 mois,

la Commission de la Transparence considère que NIMENRIX, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W 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 et Y chez les enfants âgés de 6 semaines à 12 mois.

## 08.3 Population cible

La population cible de NIMENRIX, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y, est représentée par les sujets âgés à **partir de 6 semaines** contre les infections invasives à méningocoques dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W 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'eculizumab en 2019<sup>11</sup>. 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 maximum<sup>12</sup>, 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<sup>13,14,15,16</sup>.
- 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 allogéniques<sup>17</sup>.

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

Aussi, la population cible susceptible de recevoir en pratique le vaccin NIMENRIX 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.

Aussi, aucune donnée ne permet de quantifier la proportion de sujets âgés chez les nourrissons âgés de 6 semaines à 1 an parmi la population cible, mais celle-ci est vraisemblablement très réduite. **Ainsi, l'extension d'indication chez les nourrissons de 6 semaines à 1 an ne modifie pas la population cible de NIMENRIX.**

**Au total, la population cible relevant de la stratégie vaccinale actuelle et pouvant recevoir une vaccination par NIMENRIX reste restreinte et difficilement évaluable, malgré la prise en compte des nouvelles recommandations et de l'extension d'indication pédiatrique.**

---

<sup>11</sup> Données PMSI SOLIRIS.

<sup>12</sup> 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](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202655/fr/ultomiris-ravulizumab)

<sup>13</sup> 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](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)

<sup>14</sup> 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.

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

<sup>16</sup> OMÉDIT région centre. Commission des anti-infectieux. Prévention des infections chez le splénectomisé et asplénie fonctionnelle. [www.omedit.fr](http://www.omedit.fr).

<sup>17</sup> 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 sérogroupe A, W135 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* : 15 octobre 2019 Date d'examen et d'adoption : 6 octobre 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>NIMENRIX, poudre et solvant pour solution injectable</u> B/1 flacon en verre et 1 seringue préremplie en verre avec 2 aiguilles (CIP : 3400922253930) B/1 flacon en verre et 1 seringue préremplie en verre (CIP : 3400922253701)
Demandeur	Laboratoire PFIZER
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20 avril 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	J J07 J07A J07AH J07AH08 Anti-infectieux généraux à usage systémique Vaccins Vaccins bactériens Vaccins antiméningococciques 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