



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

10 octobre 2007

**M-M-RVAXPRO, poudre et solvant pour suspension injectable. Vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux (vivant)**

B/1 : flacon (poudre) et seringue préremplie (solvant) avec 2 aiguilles, CIP 373 282-1

B/1 : flacon (poudre) et flacon (solvant), CIP 373 278-4

B/10 : flacon (poudre) et seringue préremplie (solvant) avec 2 aiguilles, CIP 567 030-8

Sanofi Pasteur MSD

Liste I

Date de l'AMM : 05/05/2006, rectificatif 25/06/2007.

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (B/1) et Collectivités (B/1 et B/10).

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

### 1.1. Principe actif

M-M-RVAXPRO est un vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux.

Après reconstitution, une dose contient :

- Virus de la rougeole, souche Edmonston Enders (vivant, atténué) : au minimum  $1 \times 10^3 \text{DICC}_{50}^*$  ;
- Virus des oreillons, souche Jeryl Lynn (niveau B) (vivant, atténué) : au minimum  $12,5 \times 10^3 \text{DICC}_{50}^*$  ;
- Virus de la rubéole, souche Wistar RA 27/3 (vivant, atténué) : au minimum  $1 \times 10^3 \text{DICC}_{50}^*$ .

*\* Il est à noter que ces valeurs correspondent aux titres à péremption pour chacune des valences.*

*DICC<sub>50</sub> : dose infectant 50% des cultures cellulaires.*

### 1.2. Originalité

M-M-RVAXPRO a la même composition qualitative et quantitative en souches rougeole, oreillons et rubéole que le vaccin ROR VAX actuellement commercialisé.

En revanche, l'albumine humaine sérique, utilisée lors de la fabrication et comme excipient du ROR VAX, a été remplacée par de l'albumine humaine recombinante dans le processus de fabrication et supprimée de la composition finale du vaccin (selon les recommandations de l'EMA<sup>1</sup>).

Par ailleurs, le titre de la valence oreillons a été exprimé « à péremption » ( $4,1 \log_{10} \text{DICC}_{50}$  soit  $12,5 \times 10^3 \text{DICC}_{50}$ )

### 1.3. Indication

M-M-RVAXPRO est indiqué pour la prévention conjointe de la rougeole, des oreillons et de la rubéole chez les sujets âgés de 12 mois ou plus.

Pour une utilisation lors d'épidémies de rougeole, ou pour la vaccination en post-exposition, ou pour une utilisation chez les enfants âgés de plus de 12 mois non encore vaccinés au préalable qui sont en contact de femmes enceintes « réceptives » et pour les personnes pouvant être « réceptives » aux oreillons et à la rubéole, voir rubrique 5.1 du RCP.

### 1.4. Posologie

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

#### Sujets de 12 mois et plus

Les sujets âgés de 12 mois et plus doivent recevoir une dose à une date donnée. Une seconde dose peut être administrée au moins 4 semaines après la première dose conformément aux recommandations officielles. La seconde dose est destinée aux sujets n'ayant pas répondu à la première dose quelle qu'en soit la cause.

#### Enfants âgés de 6 mois à moins de 12 mois

Il n'existe pas à l'heure actuelle de données d'efficacité et de tolérance relatives à l'administration de M-M-RVAXPRO à des enfants de moins de 12 mois<sup>2</sup>.

Les enfants âgés de 6 à 12 mois recevant un vaccin contenant la valence rougeole lors d'épidémies de rougeole ou vaccinés à cet âge conformément aux recommandations officielles peuvent ne pas répondre au vaccin en raison de la présence d'anticorps circulants d'origine maternelle. Ces enfants doivent être revaccinés entre 12 et 15 mois et recevoir une dose additionnelle de vaccin contenant la valence rougeole conformément aux recommandations officielles.

<sup>1</sup> EMA, Position Statement on Creutzfeld-Jacob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal product, 2004.

<sup>2</sup> Lire dans la rubrique posologie du RCP du flacon : « 12 mois » au lieu de « 12 ans »

## Mode d'administration

M-M-RVAXPRO doit être injecté par voie intramusculaire ou par voie sous-cutanée.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2007)

J : ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE  
J07 : VACCINS  
J07B : VACCINS VIRALUX  
J07BD : VACCINS CONTRE LA ROUGEOLE  
J07BD52 : Rougeole en association aux oreillons et à la rubéole, virus vivants atténués

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison

- ROR VAX, poudre et solvant pour suspension injectable
- PRIORIX, poudre et solvant pour solution injectable.

#### 2.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Vaccins monovalents :

- ROUVAX, poudre et solvant pour suspension injectable, vaccin atténués contre la rougeole.
- RUDIVAX, poudre et solvant pour suspension injectable, vaccin rubéoleux atténué.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1 Immunogénicité

Le dossier clinique comporte 2 études :

- **Etude 007** (étude préalable à l'étude principale 009) comparant la réponse immunitaire de 3 vaccins trivalents contenant de l'albumine humaine sérique (rougeole, oreillons et rubéole) ne différant que par le titre de la valence oreillons.
- **Etude 009** comparant la réponse immunitaire des enfants vaccinés avec M-M- RVAXPRO (fabriqué avec de l'albumine humaine recombinante) à celle des enfants vaccinés avec ROR VAX (fabriqué et contenant de l'albumine humaine sérique).

## I - Etude 007

L'étude 007 de non-infériorité, randomisée, en double aveugle, réalisée aux Etats-Unis entre février 1999 et juillet 2001 chez 1997 enfants âgés de 12 à 18 mois, a comparé la réponse immunitaire de 3 vaccins trivalents (rougeole, oreillons et rubéole) ne différant que par le titre de la valence oreillons qui est d'au moins :

- Groupe 1 :  $3,8 \log_{10} \text{DICC}_{50}$  à péremption (N = 663)
- Groupe 2 :  $4,1 \log_{10} \text{DICC}_{50}$  à péremption (N = 662)
- Groupe 3 :  $4,8 \log_{10} \text{DICC}_{50}$  à libération (correspond à l'actuel vaccin ROR VAX) (N = 672).

Les vaccins utilisés dans les 3 groupes comportaient de l'albumine humaine sérique.

**Critère principal de jugement :** pourcentage d'enfants préalablement séronégatifs (titre en anticorps  $<1:16$  avant la vaccination) ayant développé des anticorps neutralisants contre le virus des oreillons (titre  $\geq 1:64$ ) six semaines après la vaccination (= taux de séroconversion). Les titres en anticorps neutralisants sont quantifiés par la méthode PRN (Plaque Reduction Neutralization).

Le taux de séroconversion était considéré comme acceptable si la borne inférieure de l'IC à 95% du taux de séroconversion observée était supérieure à 90%.

La non infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'IC 90% de la différence taux de séroconversion estimée du groupe traitement - taux de séroconversion estimée du groupe contrôle était supérieure à - 5%.

### Résultats en population per protocole :

**Tableau 1 : Taux de séroconversion pour la valence oreillons (6 semaines après la vaccination)**

Titre de la valence oreillons	Taux de séroconversion observée (n/n*)	Taux de séroconversion estimée <sup>3</sup>	Différence estimée avec le groupe contrôle : $4,8 \log_{10} \text{DICC}_{50}$
	IC 95%		IC 90%
<b><math>3,8 \log_{10} \text{DICC}_{50}</math></b> (N=663)	89,3% (410/459) [86,1% ; 92,0%]	89,4%	-2,9% [-6,1% ; 0,3%]
<b><math>4,1 \log_{10} \text{DICC}_{50}</math></b> (N=662)	93,3% (404/433) [90,5% ; 95,5%]	93,4%	1,2% [-1,8% ; 4,1%]
<b>Groupe contrôle : <math>4,8 \log_{10} \text{DICC}_{50}</math></b> (N=672)	92,2% (403/437) [89,3% ; 94,6%]	92,2%	/

N : nombre de sujets vaccinés ; n : nombre de sujets qui ont développé une séroconversion (méthode PRN) ; n\* : nombre de sujets initialement séronégatifs.

Seul le vaccin dont le titre à péremption de la valence oreillons est de  $4,1 \log_{10} \text{DICC}_{50}$  a apporté une réponse immunitaire « acceptable ». Par ailleurs, la non infériorité de ce vaccin ( $4,1 \log_{10} \text{DICC}_{50}$ ) a été établie par rapport au vaccin dont le titre à libération de la valence oreillons était de  $4,8 \log_{10} \text{DICC}_{50}$  (hypothèse de non infériorité : IC 90% de la différence [-1,8% ; 4,1%] ; seuil  $\delta = -5\%$ ).

## II - Etude 009

L'étude 009 de non-infériorité, randomisée, en double aveugle, réalisée aux Etats-Unis entre décembre 2001 et décembre 2002 chez 1279 enfants âgés de 12 à 18 mois, a comparé la réponse immunitaire, en termes de séroconversion, après vaccination par les vaccins :

<sup>3</sup> La séroconversion estimée est obtenue après ajustement sur les centres.

- M-M-RVAXPRO (N = 641)
  - fabriqué avec de l'albumine humaine recombinante,
  - titre à péremption de la valence oreillons égal à  $4,1 \log_{10} \text{DICC}_{50}$ .
- ROR VAX (N = 638)
  - fabriqué et contenant de l'albumine humaine dans les excipients,
  - titre à libération de la valence oreillons égal à  $4,8 \log_{10} \text{DICC}_{50}$ .

**Critère principal de jugement :** pourcentage d'enfants préalablement séronégatifs ayant développés des anticorps contre la rougeole, les oreillons et la rubéole six semaines après la vaccination (= taux de séroconversion). Les anticorps sont détectés par la méthode ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay).

Le taux de séroconversion était considéré comme acceptable si la borne inférieure de l'IC 95% du taux de séroconversion observée était supérieure à 90%.

La non infériorité était établie si, pour chaque valence, la borne inférieure de l'IC 90% de la différence taux de séroconversion estimée M-M-RVAXPRO - taux de séroconversion estimée ROR VAX était supérieure à - 5%.

### Résultats en population per protocole :

- Acceptabilité :

Les intervalles de confiance à 95% des taux de séroconversion observée du vaccin M-M-RVAXPRO sont :

- [96,8% ; 99,2%] pour la valence rougeole,
- [98,5% ; 99,9%] pour la valence oreillons,
- [98,7% ; 100%] pour la valence rubéole.

La réponse immunitaire du vaccin M-M-RVAXPRO est donc acceptable.

- Analyse de non infériorité :

**Tableau 2 : Taux de séroconversion des vaccins M-M-RVAXPRO et ROR VAX  
(6 semaines après la vaccination)**

		M-M-RVAXPRO (N=641)		ROR VAX (N=638)		Différence estimée entre M-M- RVAXPRO et ROR VAX (IC à 90%)
Anticorps	Réponse (Méthode ELISA)	n/n*	Taux de séroconversion estimée <sup>4</sup>	n/n*	Taux de séroconversion estimée <sup>4</sup>	
Rougeole	% ≥ 120 mUI/ml	522/531	98,3 %	492/498	98,8 %	-0,5 % [-1,9% ; 0,8%]
Oreillons	% ≥ 10 Unité d'anticorps ELISA par ml	560/563	99,4 %	522/533	97,9 %	1,5 % [0,4% ; 2,8%]
Rubéole	% ≥ 10 mUI/ml	570/572	99,6 %	541/543	99,6 %	0,0 % [-0,8% ; 0,8%]

N : nombre de sujets vaccinés ;

n : nombre de sujets qui ont développé un taux d'anticorps ≥ 120 mUI/mL pour la valence rougeole, ≥ 10 Unité d'anticorps ELISA par ml pour la valence oreillons et ≥ 10 mUI/ml pour la valence rubéole ;

n\* : nombre de sujets initialement séronégatifs.

L'étude 009 a montré la non-infériorité du M-M-RVAXPRO par rapport à ROR VAX sur les taux de séroconversion estimée pour chacune des 3 valences.

<sup>4</sup> La séroconversion estimée est obtenue après ajustement sur les centres.

### 3.2 Tolérance

Au cours des essais cliniques, M-M-RVAXPRO a été administré chez 1965 enfants.

Chez les enfants ayant reçu M-M-RVAXPRO, les effets indésirables liés au vaccin, sont mentionnés ci-dessous en fonction de leur fréquence :

- Très fréquents ( $\geq 1/10$ ) : Fièvre ( $38,5^{\circ}\text{C}$  ou plus) ; érythème, douleur et œdème au site d'injection ;
- Fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ) : éruption morbilliforme ou autre éruption ; ecchymose au site d'injection.

La tolérance générale du vaccin M-M-RVAXPRO administré par voie SC a été comparable à celle du vaccin ROR VAX.

Par ailleurs, la tolérance générale du vaccin M-M-RVAXPRO administré par voie IM a été comparable à celle du vaccin M-M-RVAXPRO administré par voie SC. Les réactions aux sites d'injection ont été moins fréquentes dans le groupe IM (15,8%) par rapport au groupe SC (25,8%).

La fréquence de symptômes évocateurs d'hypersensibilité notamment urticaire, râle sibilant et œdème de Quincke ( $<3\%$ ), éruption non localisée au site d'injection (éruption maculo-papuleuse, éruption érythémateuse généralisée :  $<10\%$ ) et collapsus a été comparable dans les 2 groupes M-M-RVAXPRO et ROR VAX (étude 009).

Comparativement à la première dose, une seconde dose de M-M-RVAXPRO n'a pas été associée à une augmentation de l'incidence et de la sévérité des symptômes cliniques y compris les symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité. Il est à noter qu'aucun anticorps anti-albumine humaine recombinante n'a été détecté dans les six semaines suivant l'administration de la première et de la seconde dose dans l'étude 009 (et extension).

Cependant, en raison d'un risque théorique de réaction de sensibilisation à l'albumine humaine recombinante, une étude post-AMM a été demandée pour recueillir les données de 3 000 sujets recevant 2 doses de M-M-RVAXPRO.

### 3.3 Conclusion

La réponse immunitaire induite par le vaccin M-M-RVAXPRO a été non inférieure à celle du vaccin ROR VAX en termes de taux de séroconversion six semaines après la vaccination.

La tolérance a été comparable à celle du vaccin ROR VAX.

Dans une étude incluant des enfants ayant reçu une seconde dose de M-M-RVAXPRO aucune sensibilisation à l'albumine humaine recombinante n'a été observée. Cependant, un risque théorique et peu fréquent d'hypersensibilité à l'albumine humaine recombinante ne peut-être exclu.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

La rougeole, la rubéole et les oreillons sont des maladies généralement bénignes mais qui conservent un caractère potentiel de gravité par leurs complications.

En l'absence de traitement spécifique, seule la vaccination est rapidement et durablement efficace pour prévenir ces maladies et leurs complications. Elle répond à des objectifs de santé publique et est intégrée dans le calendrier vaccinal 2007.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Le vaccin M-M-RVAXPRO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au vaccin ROR VAX.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Concernant la place de ce vaccin dans la stratégie de prise en charge, la Commission se range à l'avis du Haut conseil de la santé publique (BEH n° 31-32:/2007 : Calendrier Vaccinal 2007).

#### **4.4. Population cible**

La population cible de la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, définie par les recommandations du calendrier vaccinal de 2007 élaboré par le Haut Conseil de la santé publique, est représentée par :

- l'ensemble des enfants âgés de 12 mois (soit environ 790 000 enfants correspondant à la cohorte d'enfants nés en 2006<sup>5</sup>),
- l'ensemble des enfants âgés de 13 à 24 mois (soit environ 770 000 enfants correspondant à la cohorte d'enfants nés en 2005).

Les populations n'ayant pas reçu une deuxième dose ou n'ayant jamais été vaccinées doivent également être vaccinées. Ces populations sont difficilement quantifiables et sont les suivantes (cf. Calendrier Vaccinal en vigueur) :

- les enfants entre 24 mois et 15 ans en 2007 (doivent avoir reçu 2 doses de vaccin trivalent),
- les personnes âgées de 16 à 27 ans (nées entre 1980 et 1991) n'ayant jamais été vaccinées contre la rougeole
- les femmes nées avant 1980, non vaccinées pour qui la vaccination contre la rubéole est recommandée,
- les femmes dont la sérologie prénatale est négative ou inconnue,
- les personnes de plus de 25 ans, non vaccinées et sans antécédent de rougeole (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, qui exercent les professions de santé en formation, à l'embauche ou en poste en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de rougeole grave.

En conséquence, la population cible peut être estimée à environ 1 560 000 personnes.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics selon les recommandations du calendrier vaccinal actuellement en vigueur.

4.5.1. Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65 %

---

<sup>5</sup> données INSEE au 1<sup>er</sup> janvier 2007