



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

**RECOMMANDATION
VACCINALE**

Stratégie de vaccination pour
la prévention des infections
invasives à méningocoques :
Le sérogroupe B et la place
de TRUMENBA®

Document n'ayant pas fait l'objet d'une relecture orthographique
et typographique

Validé par le Collège le 3 juin 2021

Table des figures

Figure 1. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoques liées aux principaux sérogroupes, France entière, 2000 à 2019.	16
Figure 2. Nombre de cas d'infections invasives à méningocoques et taux d'incidence corrigé pour la sous-notification, France métropolitaine, 1985-2019.	23
Figure 3. Proportion de cas d'infections invasives à méningocoques par séro groupe, France entière, 2000-2019.	24
Figure 4. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoques liées aux principaux sérogroupes, France entière, 2000-2019.	24
Figure 5. Proportion de cas par séro groupe et par classe d'âge, France entière, 2019.	25
Figure 6. Taux de déclaration et nombre de cas d'infections invasives à méningocoques par département de résidence (après standardisation sur l'âge), France, 2019.	26
Figure 7. Répartition des cas d'infections invasives à méningocoques notifiées selon les principaux complexes clonaux (Multi Locus Sequence Type) et les sérogroupes identifiés par le CNR des méningocoques et <i>Haemophilus influenzae</i> , France entière, 2019.	28
Figure 8. Courbes de distribution cumulative inverse pour chacune des souches primaires - Population d'immunogénicité évaluable.	40
Figure 9. Courbes de distribution cumulative inverse pour chacune des souches primaires - Population d'immunogénicité évaluable.	42
Figure 10. Pourcentages de participants ayant obtenu des titres hSBA \geq LLOQ pour chacune des 4 souches primaires par point temporel au cours de l'étape de persistance. Les barres d'erreur représentent des IC 95 %.	47
Figure 11. Pourcentages de participants ayant obtenu des titres hSBA \geq LLOQ et des MGT pour chacune des 4 souches primaires par point dans le temps pendant la phase de rappel. Les barres d'erreur représentent des IC 95%.	48
Figure 12. L'incidence des IIM par 100 000 causées par le séro groupe B en France.	63

Table des tableaux

Tableau 1. Les réductions récentes du nombre de cas des IIM B et des décès attribuables dans la population générale en France, par année.	17
Tableau 2. Le calendrier de l'autorisation accordée à TRUMENBA®.	21
Tableau 3. Recommandations actuelles en France contre le méningocoque de type B ou dans le cadre de situations spécifiques.	22
Tableau 4. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoques par classe d'âge et par séro groupe, France entière, 2019.	25
Tableau 5. Létalité rapportée pour les cas d'infections invasives à méningocoques par groupe d'âge et par séro groupe, France entière, 2019.	27
Tableau 6. Grappes de cas des IIM B déclarées en France en 2019.	29
Tableau 7. Nombre de cas des IIM déclarés entre le 1er avril et le 30 novembre, France 2018 à 2020 (données provisoires pour l'année 2020*)	30

Tableau 8. Recommandations internationales actuelles du vaccin TRUMENBA®.	35
Tableau 9. Schéma vaccinal de l'étude B1971009.....	38
Tableau 10. Analyse primaire d'immunogénicité - Sujets ayant obtenu une multiplication par 4 du titre hSBA par rapport à l'inclusion et une réponse composite un mois après la 3ème vaccination pour les souches primaires – population d'immunogénicité évaluable.....	38
Tableau 11. Analyse primaire d'uniformité des lots - Comparaison de la moyenne géométrique des titres (MGT) du sérum un mois après la 3ème vaccination pour les souches primaires – population d'immunogénicité évaluable.....	39
Tableau 12. Schéma vaccinal de l'étude B1971016.....	41
Tableau 13. Analyse primaire d'immunogénicité - Patients ayant obtenu une multiplication par 4 du titre de hSBA par rapport à l'inclusion et une réponse composite un mois après la 3ème vaccination pour les souches primaires – population d'immunogénicité évaluable.....	41
Tableau 14. Schéma vaccinal de l'étude B1971012.....	43
Tableau 15. Proportion de sujets avec un titre hSBA \geq limite inférieure de quantification pour chacune des souches primaires, un mois après la dernière dose de TRUMENBA® - population d'immunogénicité évaluable.....	43
Tableau 16. Proportion de sujets avec un titre hSBA multiplié par 4 par rapport à l'inclusion pour les quatre souches dans groupes 1, 3 et 4 – population évaluable.	44
Tableau 17. Proportion de sujets avec un titre hSBA multiplié par 4 par rapport à l'inclusion pour les quatre souches dans chaque groupe – population évaluable.	44
Tableau 18. Les MGT induites pour les quatre antigènes du HPV.	45
Tableau 19. Résumé des événements indésirables survenus au cours de la phase de vaccination - participants ayant reçu au moins une dose de TRUMENBA® selon un calendrier de 0, 2 et 6 mois.	51
Tableau 20. Résumé des événements indésirables et des événements indésirables graves survenus au cours de la phase de vaccination - participants ayant reçu au moins une dose de TRUMENBA® selon un calendrier de 0, 2 et 6 mois.	52
Tableau 21. Taux d'événements indésirables rapportés et taux rapportés dans six essais cliniques après la vaccination avec TRUMENBA®.....	56
Tableau 22. Schémas de vaccination évalués dans le modèle médico-économique.....	63
Tableau 23. Les RDCR concernant l'utilisation de TRUMENBA® chez des adolescents de différents groupes d'âge pour différents niveaux d'incidence des IIM B en France, en supposant une couverture vaccinale de 75 % et en utilisant l'ensemble de paramètres le plus optimal pour le vaccin.....	65

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le séro groupe B et la place de TRUMENBA® Document n'ayant pas fait l'objet d'une relecture orthographique et typographique
Méthode de travail	Procédure RECOVAC, groupe de travail
Objectif(s)	Définir la place du vaccin TRUMENBA® dans la stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques
Cibles concernées	Professionnels de santé, décideurs publics
Demandeur	Pfizer
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Dominic THORRINGTON
Recherche documentaire	Aurélien DANCOISNE, Sylvie LASCOLS
Auteurs	Dominic THORRINGTON
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 3 juin 2021
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – juin 2021 – ISBN :

Sommaire

Préambule	8
Synthèse	9
Introduction	13
1. Rationnel et objectifs de la recommandation	18
1.1. Saisine	18
1.2. Feuille de route	18
1.3. Objectifs de la recommandation	18
2. Contexte	20
2.1. Informations sur le vaccin TRUMENBA®	20
2.1.1. Calendrier d'autorisation	21
2.2. Le calendrier de vaccination actuel contre les infections à méningocoques, séro groupe B	22
2.3. L'épidémiologie des infections invasives à méningocoques, les souches du séro groupe B	22
2.3.1. Distribution des cas et évolution des taux de déclaration par séro groupe	23
2.3.1.1. Evolution par séro groupe	23
2.3.1.2. Evolution par classe d'âge et séro groupe	25
2.3.2. Distribution des cas par région de résidence	26
2.3.3. Gravité et pronostic de la maladie	26
2.3.4. Confirmation du diagnostic et caractérisation des souches	27
2.3.5. Situations inhabituelles et grappes de cas liées au séro groupe B	28
2.3.5.1. Hyperendémie des IIM B en Vendée	28
2.3.5.2. Grappes de cas des IIM B	29
2.3.6. Spécificité de l'année 2020	29
2.3.7. Conclusion	30
2.4. Méthodes d'évaluation de l'immunogénicité des vaccins contre le méningocoque de séro groupe B	31
2.4.1. Le système de typage de l'antigène méningococcique (MATS)	31
2.4.2. Le test cytométrique de flux de l'expression de surface de l'antigène méningococcique (MEASURE)	31
2.4.3. Le schéma de type de séquence d'antigène de BEXSERO® (BAST)	32
2.4.4. Le système de typage génétique de l'antigène méningococcique (gMATS)	32
2.5. Choix méthodologiques pour l'évaluation du vaccin TRUMENBA® avant l'autorisation de mise sur le marché	32
2.5.1. Choix des critères d'évaluation de l'immunogénicité	32
2.5.2. Choix des souches d'essai	33

3. Revue de la littérature	35
3.1. Recommandations internationales	35
3.1.1. Les États-Unis	35
3.1.2. Canada	36
3.1.3. Australie	36
3.2. Immunogénicité et persistance des anticorps	37
3.2.1. Étude B1971009	37
3.2.2. Étude B1971016	40
3.2.3. Étude B1971012	42
3.2.4. Étude B1971010	44
3.2.5. Étude B1971011	45
3.2.6. Étude B1971015	45
3.2.7. Étude B1971042	45
3.2.8. Étude B1971003	46
3.2.9. Étude B1971004	46
3.2.10. Étude B1971005	46
3.2.11. Étude B1971033	47
3.2.12. Conclusion des données sur l'immunogénicité	49
3.3. Efficacité en vie réelle : « effectiveness »	49
3.4. L'impact sur le portage	49
3.5. Sécurité et tolérance	50
3.5.1. Résumé des données de base sur la sécurité	50
3.5.2. Étude B1971009	53
3.5.3. Étude B1971014	53
3.5.4. Étude B1971016	54
3.5.5. Étude B1971010	54
3.5.6. Étude B1971011	54
3.5.7. Étude B1971015	54
3.5.8. Étude B1971004	54
3.5.9. Étude B1971005	55
3.5.10. Autres études	55
3.5.11. Conclusion des données sur la sécurité et la tolérance	56
3.6. Couverture des souches	57
3.6.1. Conclusion des données sur la couverture de souches	57
3.7. Interchangeabilité avec BEXSERO®	58
3.8. Acceptabilité	58
3.8.1. Conclusion des données d'acceptabilité	59
3.9. Rapport coût-efficacité	60
4. Analyse coût-efficacité	62

4.1. Situation et objectifs	62
4.2. Résumé du modèle médico-économique	62
4.3. Données et hypothèses	62
4.3.1. Incidence des infections des IIM B	63
4.3.2. Des schémas de vaccination et paramètres vaccinaux	63
4.3.3. Les analyses de sensibilité	64
4.4. Résultats	65
4.4.1. Le scénario le plus optimiste	65
4.4.2. Les analyses de sensibilité	65
4.4.2.1. Réduction du coût du vaccin	65
4.4.2.2. Couverture des souches moins qu'optimale	65
4.4.2.3. Taux de séroconversion et taux de diminution de la protection inférieur à l'optimum	66
4.5. Conclusion	66
4.5.1. Limites de cette évaluation économique	66
4.5.2. Comparaison avec d'autres évaluations économiques	67
5. Recommandations	68
Références bibliographiques	70
Participants	74
Abréviations et acronymes	75

Préambule

Conformément à sa note de cadrage (1) et à la procédure RECOVAC, la Haute Autorité de santé (HAS) s'est appuyée sur un groupe de travail pour élaborer ces recommandations ; une version provisoire de ces recommandations a été examinée par la Commission Technique des vaccinations (CTV) lors de sa séance plénière du 19 janvier 2021 puis proposée à la consultation publique du 29 janvier 2021 au 28 février 2021 sur le site de la HAS, cinq contributions ont été reçues ; l'ensemble des contributions a été analysé afin d'établir la version du document examinée par la CTV lors de sa séance plénière le 20 avril 2021 ; la version finale a été validée par le Collège de la HAS le 3 juin 2021.

L'ensemble des annexes à ce rapport sont publiées dans un document complémentaire :

- La soumission du dossier en mars 2017 (Annexe 1) ;
- Les termes de recherche utilisés dans la recherche documentaire (Annexe 2) ;
- Les méthodes et les résultats de l'analyse coût-efficacité (Annexe 3) ;
- Le compte-rendu d'audition du Centre national de référence des méningocoques et *Haemophilus influenzae* à l'Institut Pasteur (Annexe 4) ;
- Les détails de la consultation publique et ses résultats (Annexe 5).

Synthèse

Introduction

Le vaccin TRUMENBA® a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en 2017 pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de sérotype B. Ce vaccin n'a pas encore été recommandé en France.

Pour rappel, le vaccin TRUMENBA® est le second vaccin indiqué dans la prévention des IIM B, le premier vaccin disponible étant le vaccin BEXSERO® qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en 2013 puis a été recommandé en France la même année chez les personnes présentant un risque accru d'infection à méningocoques et pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques (cas groupés, épidémie, hyperendémie).

Cette recommandation considère la place de TRUMENBA® dans le calendrier vaccinal français.

Sur le plan épidémiologique

Les infections invasives à méningocoques du sérotype B (IIM B) sont majoritaires. Elles affectent plus particulièrement les nourrissons et les enfants, chez lesquelles elles représentent plus de 70 % des IIM.

Le taux de déclaration des IIM B est à son niveau le plus faible et relativement stable depuis 5 ans environ, après une période de décroissance, en particulier chez les enfants de moins d'un an. L'incidence moyenne pour l'ensemble de la population en 2019 était de 0,36 pour 100 000 habitants, alors qu'au cours de la période 2003 à 2011, elle était d'environ 0,60 pour 100 000. La raison de cette baisse n'est pas claire. L'évolution de la situation épidémiologique depuis les travaux du HCSP est la raison principale de la décision de la Haute Autorité de santé (HAS) de ne pas mettre en place une recommandation généralisée pour la population indiquée.

Recommandations internationales

Trois pays ont des recommandations pour des populations spécifiques. Les États-Unis, le Canada et l'Australie recommandent une série de 3 doses pour les personnes appartenant à des groupes à risque d'infection à méningocoques, et 2 doses pour les personnes qui ne présentent pas un risque élevé. Les trois recommandations estiment que TRUMENBA® n'est pas interchangeable avec BEXSERO®.

Immunogénicité

L'étude de phase II montre que la réponse immunitaire provoquée par TRUMENBA® dépend du calendrier d'administration du vaccin. La réponse immunitaire pour un schéma à 2 doses à 6 mois d'intervalle semble équivalente à celle des schémas à 3 doses. Un court intervalle de temps entre les deux premières doses entraîne une réponse plus faible.

En cas d'épidémie, un schéma rapide de 0, 1-2, 5-6 mois fournit une réponse immunitaire protectrice précoce puis une protection maximale avec la dose finale.

Les principaux objectifs des études de phase III ont été atteints pour toutes les souches, pour les résultats d'immunogénicité et l'uniformité des lots.

Les études évaluant l'impact sur la réponse immunitaire lors de coadministrations vaccinales montrent peu de changement dans la réponse pour tous les vaccins étudiés.

Efficacité

En raison de la faible incidence des infections invasives à méningocoques causées par le sérotype B, les études d'efficacité ne sont pas réalisables.

Aucune étude sur l'efficacité en vie réelle n'a été incluse dans le dossier.

Portage

Aucune donnée n'a été soumise par le laboratoire concernant l'impact éventuel de TRUMENBA® sur le portage rhinopharyngé des méningocoques. Les études publiées pour évaluer l'impact de TRUMENBA® dans les épidémies nord-américaines des IIM B n'ont pas montré d'impact sur le portage des méningocoques.

Sécurité et tolérance

Les événements indésirables les plus fréquemment observés étaient les suivants : céphalées, diarrhée, nausées, douleurs musculaires, douleurs articulaires, fatigue, frissons, ainsi que douleurs, gonflements et rougeurs au site d'injection. La plupart des manifestations locales étaient légères ou modérées et se sont résolues dans les 1 à 3 jours suivant la vaccination.

Il n'a pas été observé d'aggravation des réactions lors de l'administration de doses successives de TRUMENBA®. Les profils de sécurité et de tolérance étaient semblables chez les sujets âgés de 11 à 18 ans ayant reçu soit 2 ou 3 doses de TRUMENBA®.

Dans les huit études où un groupe de contrôle a été utilisé, il n'y avait pas de différence dans la proportion des participants qui ont signalé l'apparition d'une maladie auto-immune ou d'une affection neuro-inflammatoire. Les études de suivi 48 mois après l'administration de la dose finale d'un schéma à 3 doses n'ont révélé aucun autre problème de sécurité.

Couverture des souches

TRUMENBA® a une bonne couverture des souches de méningocoques du sérotype B circulant en France, en particulier les souches qui ont été isolées à la suite des épidémies de ces dernières années. À partir de données du CNR non publiées la couverture des souches serait supérieure à 89 % en France.

Interchangeabilité avec le vaccin BEXSERO®

Aucune étude n'a examiné l'impact d'un changement de vaccin après le début d'un programme de vaccination.

Il convient de rappeler que la composition des deux vaccins est différente.

Acceptabilité

Le manque de données spécifiques à la situation épidémiologique en France ne permet pas d'apprécier l'acceptabilité des parents et des adolescents français vis-à-vis d'un nouveau vaccin contre les IIM B et ses déterminants. Dans ce contexte, les données étrangères sont difficilement transposables.

Analyse médico-économique

Les résultats de l'analyse médico-économique menée en France et les résultats de celle menée au Canada suggèrent qu'une stratégie de vaccination ciblant tous les adolescents de différents groupes d'âge aurait un ratio élevé de coût par QALY dans les deux pays. Une troisième analyse réalisée aux États-Unis, qui envisageait une vaccination générique contre des IIM B chez les étudiants universitaires, a également montré des rapports coût-bénéfice très élevés.

Recommandations

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'autorisation de mise sur le marché du vaccin TRUMENBA® ;
- La gravité des IIM B en termes de mortalité et de séquelles chez l'adolescent et l'adulte ;
- L'évolution épidémiologique des IIM B marquée par une relative stabilité de l'incidence en France depuis 2014 à son niveau le plus faible, après une période de décroissance ;
- Les données concernant l'immunogénicité du vaccin et la persistance des anticorps après la vaccination ;
- L'absence de données concernant l'efficacité en vie réelle ;
- L'absence d'impact démontré sur le portage du méningocoque de séro groupe B ;
- Les données concernant la couverture des souches de méningocoques du séro groupe B circulant en France ;
- L'absence de données sur l'interchangeabilité entre les 2 vaccins contre les IIM B et la composition différente des vaccins ;
- Les recommandations vaccinales provenant de l'étranger et l'utilisation du vaccin dans d'autres pays ayant connu des épidémies des IIM B ;
- Les résultats de l'analyse coût-efficacité de programmes de vaccination systématique des adolescents ;
- Ainsi que les éléments soulevés par la consultation publique et lors des auditions des parties prenantes sollicitées par la CTV.

La HAS considère que le vaccin TRUMENBA® doit être intégré à la stratégie de vaccination dans le cadre de son AMM, pour des groupes de population et des circonstances spécifiques.

Pour rappel la vaccination est recommandée dans les deux situations suivantes :

- ➔ grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas des IIM B :
 - dans une même collectivité ou un même groupe social ;
 - dans un délai \leq à 4 semaines ;
 - et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin TRUMENBA® ou ne pouvant être différenciées.
- ➔ situations épidémiques :
 - définies par les critères d'alerte épidémique;
 - et liées à une souche couverte par le vaccin TRUMENBA®.

La HAS recommande également que la vaccination soit envisagée par un groupe multidisciplinaire d'experts au niveau national ou local dans les situations suivantes :

- ➔ grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas des IIM B :
 - dans une même collectivité ou un même groupe social ;
 - dans un intervalle de temps $>$ à 4 semaines et \leq à 3 mois ;
 - rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin TRUMENBA® ou ne pouvant être différenciées.
- ➔ situations d'hyperendémie, correspondant à l'installation progressive et potentiellement durable d'un clone dans une zone géographique, le plus souvent infra-départementale : des critères d'alerte ont été proposés par Santé publique France et ont fait l'objet d'une validation par la Direction générale de la santé, puis d'une intégration dans une version actualisée de l'instruction de la Direction générale de la santé.

La HAS recommande que le vaccin TRUMENBA® soit mis à la disposition des groupes de population suivants, selon les indications présentées dans l'autorisation européenne de mise sur le marché :

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;
- les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5 notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (SOLIRIS®) ou ravulizumab (ULTOMIRIS®). Les personnes vaccinées dans le cadre d'une affection médiée par le complément doivent faire l'objet d'une surveillance post vaccinale du fait de la survenue possible d'une hémolyse;
- les personnes porteuses d'un déficit en properdine ;
- les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques
- l'entourage familial des personnes à risque élevé des IIM listées plus haut ;
- les enfants de plus de 10 ans, les adolescents et les adultes présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique recevront une injection de rappel tous les 5 ans.

La HAS recommande aux personnes qui ont commencé un programme de vaccination avec TRUMENBA® de le poursuivre avec TRUMENBA®, les vaccins BEXSERO® et TRUMENBA® n'étant pas interchangeables.

Enfin, dans le respect de leurs AMM respectives, il n'y a pas d'éléments permettant de privilégier le vaccin TRUMENBA® ou BEXSERO® dans le cadre des présentes recommandations. Une recommandation préférentielle entre les deux vaccins pourrait être envisagée à l'occasion d'une situation d'hyperendémie en relation avec une souche clonale hypervirulente qui ne serait couverte que par l'un des deux vaccins.

Il est à noter enfin que la récente baisse importante d'incidence des IIM observée pour tous les sérogroupes en 2020 est attribuée aux mesures barrière prises en France pour la prévention de la transmission du virus pandémique SARS-CoV-2. Elle est donc considérée comme conjoncturelle. Cette évolution récente n'a pas été prise en considération pour cette recommandation. Il est attendu une reprise des phénomènes épidémiques touchant, entre autres, les IIM en France à la reprise d'une vie sociale normale. La rapidité, l'importance, l'évolutivité et la distribution en termes de sérogroupes d'une telle reprise épidémique est à ce jour, inconnue. La surveillance épidémiologique étroite et réactive effectuée par Santé publique France et le CNR permettra de réexaminer rapidement ces recommandations et le cas échéant de les faire évoluer.

Introduction

Des vaccins de nature polysaccharidique (ciblant le polyside capsulaire) contre les infections invasives à méningocoques sont disponibles depuis les années 1970 et 1980 vis-à-vis de plusieurs sérogroupes de méningocoques, notamment A, C, W et Y, mais le développement de vaccins de cette nature pour le séro groupe B n'est pas possible. En effet, la similitude antigénique des composants de la capsule polysaccharidique B avec des structures (résidus glycosyl) présentes sur certaines protéines cellulaires du cerveau humain expose au risque théorique de provoquer une réaction auto-immune s'ils étaient utilisés dans une stratégie de vaccination. Récemment, des vaccins protéiques composés d'un choix de protéines sélectionnées pour leurs qualités d'expression, d'immunogénicité et d'induction de protection potentielle vis-à-vis des principales souches virulentes du séro groupe B ont été développés. Ces protéines sont exprimées par de nombreuses souches, indépendamment du séro groupe capsulaire, ce qui permet d'envisager une protection vaccinale non seulement contre plusieurs souches invasives du séro groupe B, mais également contre d'autres sérogroupes. Deux vaccins de ce type, BEXSERO® et TRUMENBA®, de composition différente, ont été développés et autorisés dans plusieurs pays.

Le vaccin protéique BEXSERO® a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en janvier 2013 pour l'immunisation active des personnes âgées de 2 mois et plus contre les infections invasives à méningocoques causées par *Neisseria meningitidis* du groupe B. Le vaccin TRUMENBA®, qui a obtenu une AMM en 2017 pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de séro groupe B, ce vaccin n'a pas encore été recommandé en France.

Les deux vaccins, de composition différente, ont le potentiel de réduire le fardeau de la maladie causée par les méningocoques de séro groupe B.

Cette recommandation considère la place de TRUMENBA® dans le calendrier vaccinal français.

Une recommandation spécifique conduite en parallèle précise la place du vaccin BEXSERO® dans le calendrier des vaccinations.

Les infections invasives à méningocoques

Agent pathogène

Le méningocoque, *Neisseria meningitidis*, est une bactérie Gram-négative très fragile qui ne survit pas dans le milieu extérieur. Elle est retrouvée exclusivement chez l'être humain, le plus souvent comme espèce bactérienne commensale du rhinopharynx (portage). Il existe une grande diversité de souches de méningocoques, classées en sérogroupes selon la structure antigénique du polysaccharide capsulaire. Parmi les douze sérogroupes décrits, les souches des sérogroupes A, B, C, W et Y sont les plus répandues dans les infections invasives à méningocoque (IIM). Les sérogroupes sont eux-mêmes divisés en sérotypes et séro-sous-types, selon les structures antigéniques de protéines de la membrane externe (porines). Des méthodes de génotypage permettent de grouper les souches de méningocoques en complexes clonaux (cc). Les souches considérées comme « hyperinvasives » (fréquemment impliquées dans des IIM et des épidémies), appartiennent à un nombre limité de complexes clonaux. Les souches de ces complexes possèdent des facteurs de virulence essentiels impliqués dans le « pouvoir invasif » de *Neisseria meningitidis*.

Transmission

La transmission est uniquement directe, interhumaine, par voie aérienne à partir des sécrétions rhinopharyngées (gouttelettes de Flügge) du fait de contacts proches et répétés. Le risque de transmission

est fonction de la nature et de la durée de l'exposition : on estime que la transmission nécessite une exposition à courte distance, à moins d'un mètre, en face à face et que la probabilité de transmission, hors contact intime, augmente avec la durée du contact. Bien que rare, la transmission sexuelle est possible.

L'infection par le méningocoque débute par l'acquisition d'une souche au niveau du rhinopharynx. L'acquisition conduit le plus souvent à un portage asymptomatique avec colonisation du rhinopharynx. Le portage pharyngé du méningocoque est fréquent et concerne 5 à 10 % de la population générale à un instant donné. Les souches isolées de malades diffèrent génotypiquement et phénotypiquement des souches isolées du portage asymptomatique. A l'occasion du portage successif de différentes souches, le sujet développe des anticorps spécifiques de ces souches dans les 10 jours. Il acquiert ainsi une protection durable et croisée envers d'autres souches de méningocoques génétiquement proches. Plusieurs situations augmentent le portage : entourage immédiat d'un cas des IIM, promiscuité et vie en collectivité fermée (internat, casernes, prisons, etc.), tabagisme, précarité.

Le risque de développer une IIM existe dans les 10 premiers jours d'acquisition du portage d'une souche virulente, avec plusieurs étapes :

- Translocation de la bactérie de la muqueuse rhino-pharyngée vers le sang ;
- Résistance aux défenses de l'organisme et multiplication dans le sang ;
- Traversée de la barrière hémato-méningée et multiplication dans le liquide cérébro-spinal (LCS).

On considère que la période de contagiosité débute dix jours avant l'hospitalisation et se termine après la première administration parentérale de ceftriaxone ou 24 h après l'administration d'un autre antibiotique efficace sur le portage.

Symptômes

Les infections invasives à méningocoques sont dominées par les méningites et les méningococcémies (bactériémies à méningocoques) aiguës, dont le *purpura fulminans*.

Les méningites associent classiquement un syndrome infectieux et un syndrome méningé. Le tableau clinique peut être atypique chez le nourrisson et le petit enfant.

Le purpura fulminans associe un syndrome infectieux sévère avec choc septique et un purpura rapidement extensif et nécrotique.

D'autres formes cliniques plus rares peuvent s'observer : arthrites septiques, péricardites septiques, pneumonies, atteintes digestives avec troubles gastro-intestinaux aigus (nausées, vomissements et/ou douleurs abdominales) associés ou suivis de diarrhée (en particulier lors des IIM dues au sérotype W).

Evolution, pronostic

En France, la létalité des IIM est comprise entre 9% et 12%, stable depuis 2013. En 2019, la létalité la plus faible était observée pour les IIM B (7 %) et la plus élevée pour les IIM W (27 %). Environ 6% des cas ont présenté des séquelles précoces.

Les séquelles attribuables aux IIM B ont été mesurées dans une étude cas-contrôle menée au Royaume-Uni chez 245 enfants âgés de 1 mois à 13 ans (2). L'étude a évalué les conséquences physiques, psychologiques, neurocognitives et éducatives de l'infection à méningocoque B. Près de 10 % des enfants ont eu des séquelles majeures entraînant un handicap physique ou neurologique important. Ces séquelles comprenaient des amputations majeures (1%), un QI très bas, des crises d'épilepsie (2%), une perte auditive bilatérale modérément grave (≥ 40 dB) et une perte auditive majeure (≥ 90 dB) (2%). Un peu plus d'un tiers des enfants présentaient des séquelles mineures telles que des troubles psychologiques, un QI marginal, des amputations des doigts, une perte auditive mineure

ou unilatérale et des déficits de communication mineurs. Dans l'ensemble, les enfants qui avaient eu une IIM B avaient une fonction cognitive nettement moins bonne que les enfants du groupe témoin.

Diagnostic

Le diagnostic des IIM repose sur :

- L'isolement bactériologique de méningocoques ou une PCR positive à partir d'un site normalement stérile (sang, LCS, liquide articulaire, pleural, péritonéal, péricardique) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique ;
- Ou la présence de diplocoques Gram négatif à l'examen microscopique direct du LCS ;
- Ou l'examen d'un LCS évocateur d'une méningite purulente bactérienne (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) et présence d'éléments purpuriques cutanés ;
- Ou la présence d'un purpura fulminans non attribué à une autre étiologie.

La détermination du sérotype d'un méningocoque isolé chez un patient atteint des IIM est indispensable.

La culture du méningocoque à partir des prélèvements biologiques reste difficile (positive dans environ 70 % des cas en l'absence d'antibiothérapie précoce) du fait de la fragilité de ces bactéries, de la nécessité de conditions de transport et de conservation contraignantes ainsi que de l'antibiothérapie précoce de plus en plus pratiquée en cas de suspicion de méningococcie. Les méthodes moléculaires (PCR) permettent désormais un diagnostic, même en cas d'échec de la culture, avec indication du sérotype. Le Centre national de référence (CNR) des méningocoques et *Haemophilus influenzae* a mis au point une technique de diagnostic direct sur produit pathologique permettant d'établir l'étiologie lorsque la culture a échoué. Cette technique est utilisable par tout laboratoire disposant des compétences et installations pour le diagnostic par PCR. Cette technique permet de détecter la présence de l'ADN du méningocoque et de déterminer les groupes les plus fréquents dans les IIM (A, B, C, Y, W et X).

La PCR ne remplace pas la mise en culture qui est indispensable pour la réalisation de l'antibiogramme permettant d'étudier la sensibilité du germe aux antibiotiques.

Traitement

La suspicion d'une IIM impose le transfert en urgence en milieu hospitalier.

Le traitement curatif repose sur une antibiothérapie en urgence, faisant appel à la classe des céphalosporines de 3^{ème} génération injectables : ceftriaxone ou céfotaxime.

En cas de suspicion clinique de purpura fulminans, cette antibiothérapie doit être administrée en pré-hospitalier.

Facteurs de risque

En dehors des facteurs de risque d'acquisition du portage, les facteurs de risque pour développer une IIM sont :

- Une altération de la muqueuse respiratoire par une infection concomitante (grippe, autre virose) ;
- Une altération des défenses immunitaires : déficit en fraction terminale du complément, personnes recevant un traitement anti-C5A, porteurs d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

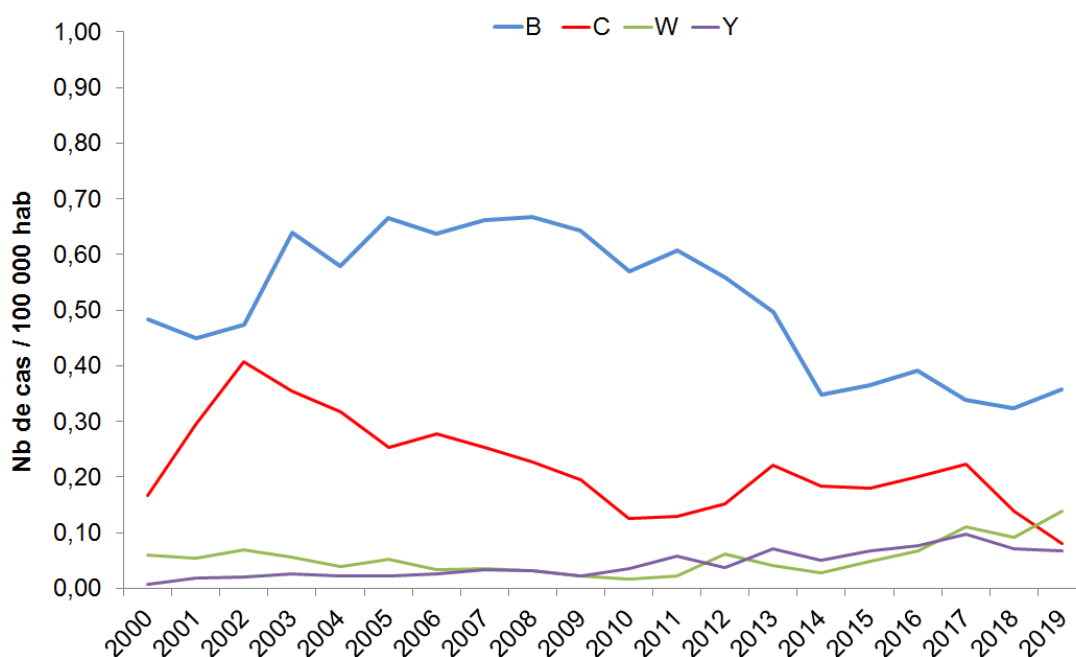
L'évolution récente de l'épidémiologie des IIM B en France

Les infections invasives à méningocoques sont à déclaration obligatoire (DO) en France. Elles sont déclarées par les cliniciens et les biologistes aux Agences régionales de santé (ARS) qui mettent en

œuvre les mesures de prophylaxie pour les contacts proches. La surveillance des IIM repose sur les données cliniques et épidémiologiques recueillies par la DO et sur les données de caractérisation des souches par le Centre National de Référence (CNR). L'organisation du dispositif de surveillance et les tendances épidémiologiques et microbiologiques observées entre 2006 et 2015 ont été décrites par ailleurs (3).

Les IIM B constituent la majorité des IIM déclarés en France depuis plusieurs années, les IIM B représentaient 53 % des IIM de sérotype connu en 2019, soit une proportion stable par rapport aux années précédentes. L'incidence de la maladie, après avoir atteint son apogée il y a plus de dix ans, a diminué pour atteindre un plateau stable, tant dans la population générale (Figure 1) que dans les groupes d'âge les plus touchés par la maladie (les nourrissons, les adolescents et les personnes âgées).

Figure 1. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoques liées aux principaux sérogroupes, France entière, 2000 à 2019.



(4)

On observe une réduction du nombre de cas par an et, par conséquent, une réduction du nombre de décès dans la population générale attribuables aux IIM B (Tableau 1).

Tableau 1. Les réductions récentes du nombre de cas des IIM B et des décès attribuables dans la population générale en France, par année.

Année	La population générale	
	Nombre de cas	Nombre de décès
2005	418	43
2006	403	38
2007	421	42
2008	427	38
2009	414	39
2010	369	39
2011	395	28
2012	366	19
2013*	326	23
2014*	230	24
2015*	242	19
2016*	261	20
2017*	226	11
2018*	217	14
2019*	240	16

1. Rationnel et objectifs de la recommandation

1.1. Saisine

Dans le cadre de la procédure d'accès au marché sollicité par le laboratoire Pfizer, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi le 29 mars 2017 la Haute Autorité de santé (HAS) afin d'émettre des recommandations sur la place du vaccin TRUMENBA® dans la stratégie actuelle de prévention des IIM.

L'évaluation de la place de ce vaccin dans le calendrier vaccinal français devrait faire partie d'une révision de la stratégie globale de prévention des IIM pour tous les sérogroupes méningococciques.

La demande initiale était d'envisager l'utilisation du vaccin TRUMENBA® pour les personnes âgées d'au moins 10 ans, par suite de l'AMM accordée le 24 mai 2017 par l'Agence européenne du médicament (EMA).

1.2. Feuille de route

Une feuille de route a été élaborée par le Service d'évaluation économique et de santé publique (SEESP) pour évaluer la pertinence et la faisabilité de l'évaluation proposée, la disponibilité de la littérature, la définition des paramètres de l'évaluation, la méthodologie et le calendrier envisagé.

La feuille de route comprenait des informations sur l'évaluation en cours d'un deuxième vaccin déjà utilisé en France pour la protection contre le même séro groupe B de méningocoques - BEXSERO®. Les recommandations pour la vaccination par BEXSERO® ont ciblé les personnes âgées d'au moins 2 mois à risque élevé des IIM, et l'évaluation d'un nouveau schéma vaccinal est en cours à la HAS. Le schéma en cours d'évaluation fait double emploi avec le schéma proposé pour TRUMENBA® chez les adolescents et les jeunes adultes.

Cette feuille de route a été validée le 17 juillet 2018 par la Commission Technique des Vaccinations (CTV) et le 25 avril 2019 par le Collège de la HAS, et mise en ligne sur le site de la HAS le 25 juin 2019 (1).

1.3. Objectifs de la recommandation

Afin d'établir la recommandation pour la place de TRUMENBA® dans le calendrier vaccinal français pour la protection contre les infections invasives à méningocoques causées par le séro groupe B, les questions suivantes ont été identifiées :

1. Quel est l'état des lieux des recommandations vaccinales internationales portant sur TRUMENBA® et quels sont les arguments principaux ayant conduit à la recommandation (ou à la non recommandation) ?
2. Quelle est l'évolution de l'épidémiologie récente des IIM en France et notamment le taux de couverture théorique des souches invasives de séro groupe B par le vaccin TRUMENBA®?
3. Quelle est l'immunogénicité conférée par la vaccination avec TRUMENBA® selon un schéma de deux doses à six mois d'intervalle, et avec le schéma accéléré de trois doses ?
4. Quelle est la durée de protection conférée par la vaccination par TRUMENBA® ?
5. Quel est l'âge optimal pour recevoir la vaccination, compte tenu de l'épidémiologie actuelle des IIM B et des données d'immunogénicité ou d'efficacité disponibles?

6. Quelles sont les données disponibles concernant l'efficacité clinique et l'impact du vaccin TRUMENBA® sur l'incidence des IIM en population ?
7. Quelles sont les données disponibles concernant la tolérance de TRUMENBA®?
8. Quelles sont les données disponibles concernant une immunité et une efficacité croisée contre les IIM de sérogroupe non B et les infections à gonocoque ?
9. Quel est le rapport coût/efficacité de la vaccination contre les IIM avec le vaccin TRUMENBA® en fonction des différentes tranches d'âge de la population vaccinée?
10. Quelle est la place de TRUMENBA® par rapport à BEXSERO®, tous deux indiqués chez l'adolescent, en termes d'efficacité, de tolérance, et d'efficience dans cette population ?
11. Quelle est l'acceptabilité du vaccin TRUMENBA® par les professionnels de santé et les parents ?
12. Comment le vaccin TRUMENBA® sera-t-il utilisé dans des situations de cas groupés ou d'épidémies ?

2. Contexte

Des vaccins de nature polysaccharidique (ciblant le polysaccharide capsulaire) sont disponibles depuis les années 1970 et 1980 contre plusieurs sérogroupes, notamment A, C, Y et W, mais le développement de vaccins de ce type pour le séro groupe B n'est pas envisageable. En effet, la similitude antigénique des composants de la capsule polysaccharidique B avec des structures (résidus glycosyl) présentes sur certaines protéines cellulaires du cerveau humain expose au risque théorique de provoquer une réaction auto-immune s'ils étaient utilisés dans une stratégie de vaccination.

Pour surmonter ces problèmes, des vaccins de nature protéique ont été élaborés. Les premiers vaccins dits "protéiques" étaient constitués de vésicules extraites d'une suspension bactérienne par déter sion (vaccins OMV pour Outer Membrane Vesicle). Ils contiennent de fait, de multiples molécules : protéines de membrane externe de différentes classes telles qu'une porine A de classe 1, une porine B de classe 3, la protéine de classe 4 et la protéine oligo-proanthocyanidines (OPC) de classe 5 C. La protéine (PorA) est considérée comme la plus importante en termes de protection. Il existe en outre une quantité variable de lipopolysaccharides (pro-inflammatoires) suite au traitement par déter sion mais à un faible niveau (inférieur à 9%). Selon ce mode de préparation, le choix des antigènes vaccinaux n'est pas possible. La conséquence est que les protéines ainsi sélectionnées gardent une spécificité pour la souche choisie pour la préparation du vaccin. Ces vaccins « sur mesure » n'ont donc comme ambition que de protéger contre une souche particulière et n'ont été utilisés que dans des pays dans lesquels une seule souche clonale hyper endémique sévissait comme Cuba et plus récemment la Nouvelle Zélande (vaccin Men-ZB®), la Norvège et la France (vaccin MenBvac®) où ils ont donné de bons résultats en termes de maîtrise des foyers épidémiques (5, 6).

Récemment, des vaccins protéiques composés d'un choix de protéines sélectionnées pour leurs qualités d'expression, d'immunogénicité et d'induction de protection potentielle vis-à-vis des principales souches virulentes de séro groupe B ont été développés. Ces protéines sont exprimées par de nombreuses souches, indépendamment du séro groupe capsulaire, ce qui permet d'envisager une protection vaccinale non seulement contre plusieurs souches invasives de séro groupe B, mais également d'autres sérogroupes. TRUMENBA® est le second vaccin autorisé de ce type.

2.1. Informations sur le vaccin TRUMENBA®

TRUMENBA® (rLP2086 bivalent, MenB-fHbp) est un vaccin recombinant à base de protéines ciblant le séro groupe B de *Neisseria meningitidis*. Il contient un variant de chacune des deux sous-familles identifiées de la protéine liant le facteur H à la surface du méningocoque (fHbp), A (sous-famille A05) et B (sous-famille B01). L'immunisation par TRUMENBA® est destinée à stimuler la production d'anticorps bactéricides capables de reconnaître le fHbp exprimé par les méningocoques.

Le vaccin est administré en doses de 0,5 ml, contenant chacune :

- 60µg de fHbp de la sous-famille A de *Neisseria meningitidis* de séro groupe B ;
- 60µg de fHbp de la sous-famille B de *Neisseria meningitidis* de séro groupe B.

Il est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans avec 2 schémas de primovaccination :

- 2 doses administrées à 6 mois d'intervalle ;
- 2 doses administrées à au moins 1 mois d'intervalle, suivies d'une troisième dose administrée au moins 4 mois après la deuxième dose.

Le vaccin est contre-indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité aux substances actives (lipoprotéine recombinante fHbp produite dans des cellules *d'Escherichia coli* par la technique de l'acide désoxyribonucléique (ADN) recombinant, et phosphate d'aluminium) ou aux excipients du vaccin (chlorure de sodium, histidine, polysorbate 80 (E433), eau pour préparations injectables).

Définitions des concepts clés

fHbp : Protéine de liaison au facteur H codée par *Neisseria meningitidis*

LP2086 : Antigène présent dans le candidat vaccin (exprimé sous forme de lipoprotéine recombinante appelée rLP2086)

Sous-famille : Les 2 principaux groupements phylogénétiques et immunologiques (A et B) des séquences d'acides aminés de la fHbp

Sous-groupe : Groupes de séquences d'acides phylogénétiques aminés dans chaque sous-famille (par exemple, N4/N5, N6, N1C1, N2C2, etc.)

Variante : Séquence spécifique d'acides aminés fHbp dans un sous-groupe (par exemple, A05, B44, etc.)

Souche : Isolat clinique individuel des IIM B exprimant une variante de fHbp (par exemple, PMB#####).

2.1.1. Calendrier d'autorisation

Tableau 2. Le calendrier de l'autorisation accordée à TRUMENBA®.

Année	Détails
2008	Le premier avis (EMEA/H/SA/1162/1/2008/III) concerne l'autorisation du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA d'utiliser la réponse immunitaire mesurée par le titre d'anticorps bactéricides sériques (hSBA) pour apprécier l'efficacité du vaccin. Le CHMP a validé ainsi que la mesure de l'expression de la protéine de surface LP2086 est un facteur prédictif essentiel du pouvoir immunogène sur un isolat clinique de méningocoque B.
2009	Le CHMP a émis des recommandations (EMEA/H/SA/1162/1/FU/1/2009/II) pour améliorer la pertinence du programme de développement clinique pour la population pédiatrique et confirmer la stratégie de développement initial chez les personnes âgées de 11 à 25 ans, puis l'expansion dans le groupe d'âge de 2 à 10 ans, la taille de la base de données de sécurité, et une proposition pour démontrer la cohérence clinique dans le but de la production de lots à l'échelle commerciale pour la substance active et le produit fini en phase III.
2010	Le CHMP a rendu un avis positif (EMEA/H/SA/1162/1/FU/2/2010/III) sur le schéma de l'étude de tolérance (B1971014) et a validé la cohérence de la base de données associée.
2011	Un avis favorable a été rendu (EMEA/H/SA/1162/FU/3/2011/II) concernant l'ajout de souches allemandes et espagnoles pathogènes de la méningite du séro groupe B pour créer une « bibliothèque » étendue pour la sélection de souches pour les tests hSBA de la méningite du séro groupe B. C'est à cette date que les 4 premières souches de test primaires, deux de la sous-famille A et deux de la sous-famille B ont été proposées pour les évaluations en phase III.
2012	Le CHMP a validé les 4 souches primaires (PM80 A22, PMB2001 A56, PMB2948 B24 et PMB2707 B44 dans l'avis EMEA/H/SA/1162/1/FU/4/2012/II).
2014	La première autorisation de mise sur le marché de TRUMENBA® été accordée le 29 Octobre 2014 aux Etats-Unis sur la base des données cliniques de Phase II selon une procédure d'évaluation accélérée (21 CFR Subpart E sec. 601.40 et 601.41). Les études de Phase III ont été terminées et ont été soumises aux

	autorités de santé américaines et intégrées au dossier d'AMM soumis à l'EMA. Le vaccin a été commercialisé.
2015	Le laboratoire a présenté en 2015 la version finalisée des tests de stabilité et des critères d'acceptation pour la substance active et le produit fini; (EMEA/H/SA/1162/1/FU/5/2015/l) pour laquelle le CHMP a rendu un avis positif global.
2017	L'AMM européenne a été accordée le 24 mai 2017.

2.2. Le calendrier de vaccination actuel contre les infections à méningocoques, sérogroupe B

La vaccination contre les IIM de sérogroupe B est recommandée pour des populations cibles dans le cadre de situations spécifiques notamment épidémique et d'hyperendémie (Tableau 3). Elle n'est pas recommandée pour les sujets contacts des cas sporadiques des IIM B en sus de la chimioprophylaxie qui représente le moyen le plus efficace de prévention des cas secondaires.

La vaccination n'est recommandée qu'avec le vaccin BEXSERO® pour tous les groupes d'âge cibles.

Tableau 3. Recommandations actuelles en France contre le méningocoque de type B ou dans le cadre de situations spécifiques.

Tranche d'âge	Schéma	Vaccin
Nourrissons (vaccination initiée entre 2 et 3 mois)	Trois doses, en respectant un intervalle minimal d'un mois entre les doses de primovaccination et une dose de rappel entre 12 et 15 mois en respectant un délai d'au moins six mois entre la dernière dose de primovaccination et la dose de rappel	BEXSERO®
Nourrissons (vaccination initiée entre 3 et 5 mois)	Deux doses, en respectant un intervalle minimal de deux mois entre les doses de primovaccination et une dose de rappel entre 12 et 15 mois en respectant un délai d'au moins six mois entre la dernière dose de primovaccination et la dose de rappel	
Nourrissons âgés de 6 à 11 mois	Deux doses, en respectant un intervalle minimal de deux mois entre les doses de primovaccination et une dose de rappel en cours de la deuxième année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel	
Nourrissons âgés de 12 à 23 mois	Deux doses, en respectant un intervalle minimal de deux mois entre les doses de primovaccination et une dose de rappel un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel	
Enfants âgés de 2 à 10 ans	Deux doses, en respectant un intervalle minimal d'un mois entre les doses de primovaccination. La nécessité d'une dose de rappel n'est pas établie	
A partir de 11 ans	Deux doses, en respectant un intervalle minimal d'un mois entre les doses de primovaccination. La nécessité d'une dose de rappel n'est pas établie	

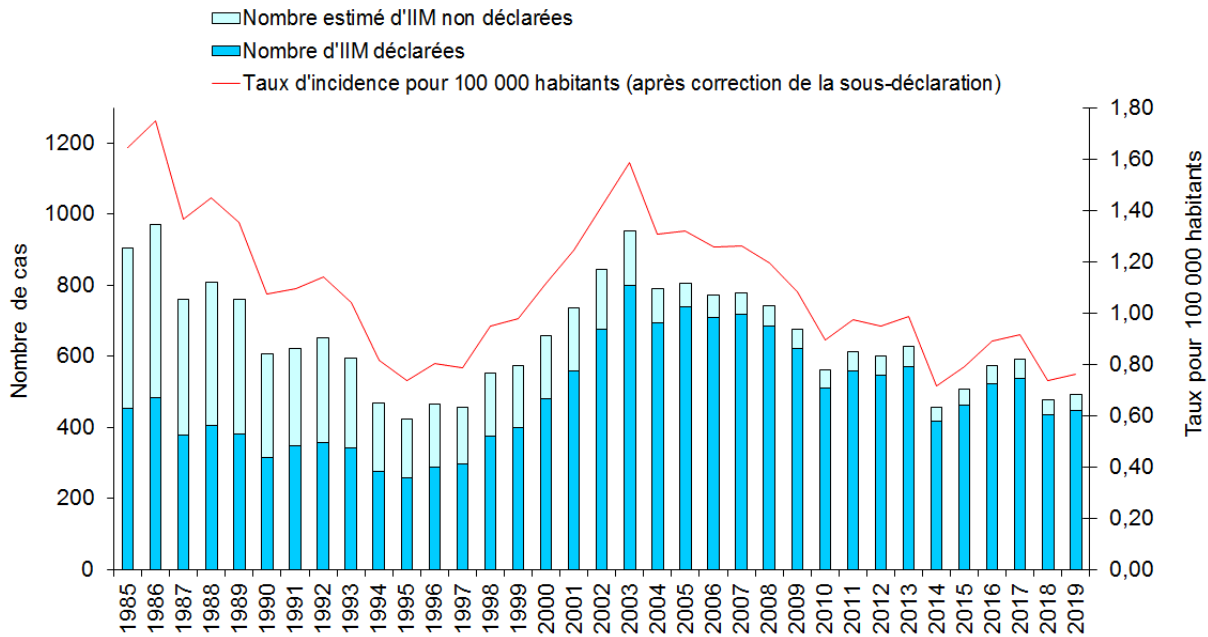
2.3. L'épidémiologie des infections invasives à méningocoques, les souches du sérogroupe B

Les infections invasives à méningocoques sont à déclaration obligatoire (DO) en France. Elles sont déclarées par les cliniciens et les biologistes aux Agences régionales de santé (ARS) qui mettent en œuvre les mesures de prophylaxie pour les contacts proches. La surveillance des IIM repose sur les données cliniques et épidémiologiques recueillies par la DO et sur les données de caractérisation des souches par le Centre National de Référence (CNR). L'organisation du dispositif de surveillance et les

tendances épidémiologiques et microbiologiques observées entre 2006 et 2015 ont été décrites par ailleurs (3).

En 2019, 459 cas des IIM ont été notifiés dont 448 en France métropolitaine et 11 dans les départements d'outre-mer (DOM). Le taux de déclaration était de 0,69 / 100 000 habitants pour la France entière. En France métropolitaine, le taux d'incidence après correction pour la sous-déclaration était estimé à 0,76 / 100 000 habitants, soit un taux stable par rapport à 2018 (0,74 / 100 000 habitants) (Figure 2).

Figure 2. Nombre de cas d'infections invasives à méningocoques et taux d'incidence corrigé pour la sous-notification, France métropolitaine, 1985-2019.



(4)

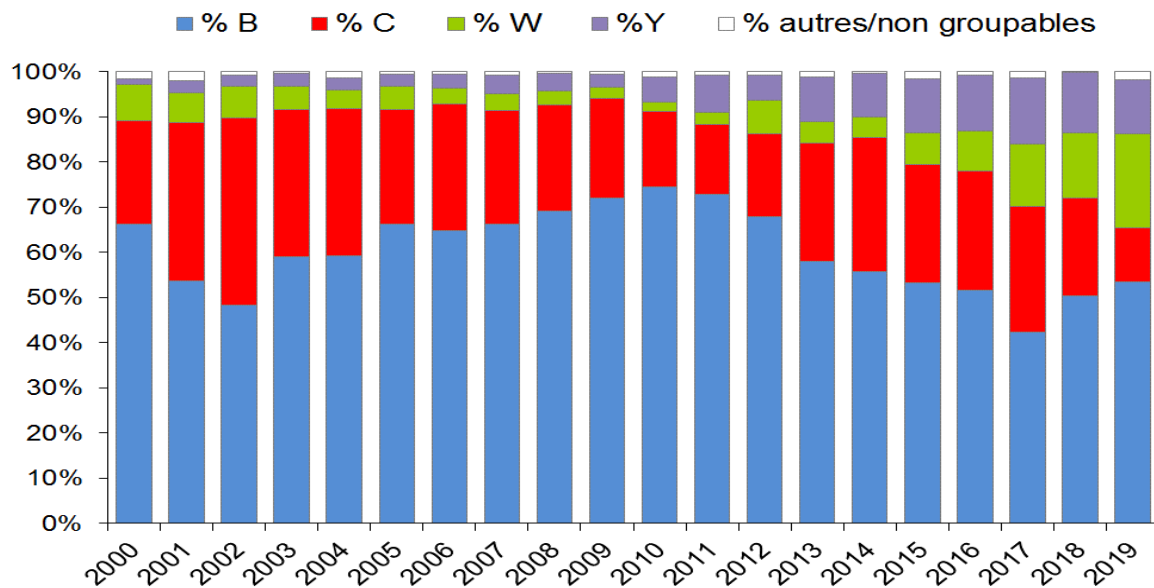
2.3.1. Distribution des cas et évolution des taux de déclaration par séro groupe

2.3.1.1. Evolution par séro groupe

Parmi les 459 cas, le séro groupe a été caractérisé pour 449 cas (98 %) : 240 cas du séro groupe B, 93 cas du séro groupe W, 54 cas du séro groupe C et 54 cas du séro groupe Y. Sept cas étaient liés au séro groupe X et un cas au séro groupe 29E.

Les IIM B représentaient 53 % des IIM de séro groupe connu en 2019, soit une proportion stable par rapport aux années précédentes. La part des IIM C a diminué en comparaison des années précédentes (12 % en 2019, contre 22 % en 2018). En revanche, les IIM W représentaient 21 % des cas en 2019 (contre 14 % en 2018) et les IIM Y représentaient 12% des cas (contre 13 % en 2018) (Figure 3).

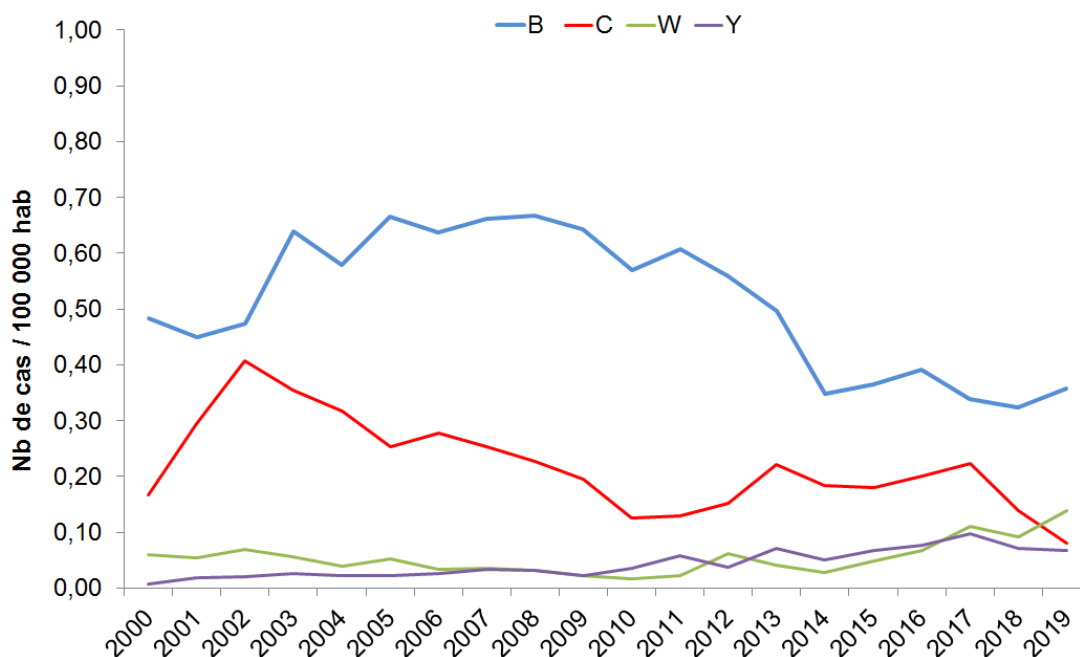
Figure 3. Proportion de cas d'infections invasives à méningocoques par séro groupe, France entière, 2000-2019.



(4)

En 2019, le taux de déclaration pour 100 000 habitants était de 0,36 pour les IIM B, 0,14 pour les IIM W, 0,08 pour les IIM C, et 0,08 pour les IIM Y. Le taux de déclaration des IIM B est assez stable depuis 2014. Concernant les IIM C, le nombre de cas des IIM C a diminué de 68 % entre 2017 et 2019 : il est passé de 149 cas en 2017 (soit 0,22 / 100 000 habitants) à 54 cas en 2019 (soit 0,08 / 100 000 habitants). Les IIM W étaient de nouveau en hausse en 2019 avec une augmentation relative de 50% par rapport à 2018. Enfin, le nombre de cas des IIM Y était stable entre 2018 et 2019 (Figure 4).

Figure 4. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoques liées aux principaux sérogroupes, France entière, 2000-2019.

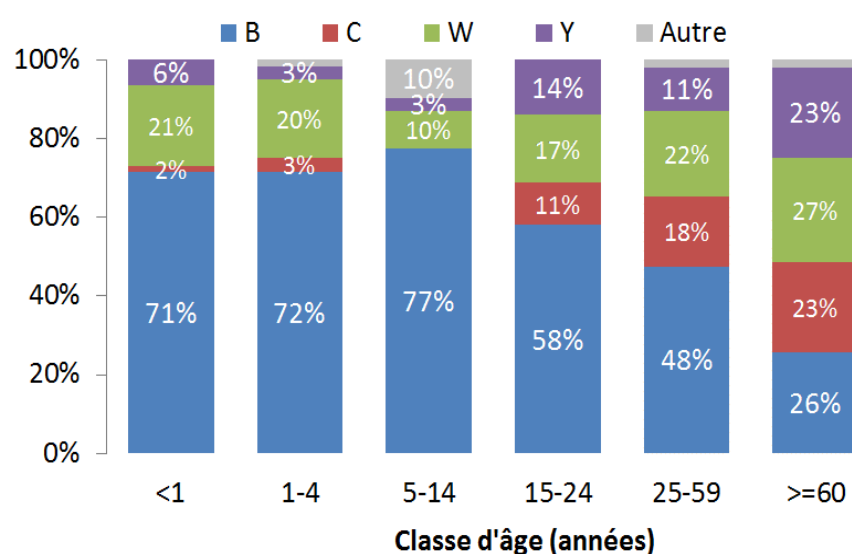


(4)

2.3.1.2. Evolution par classe d'âge et sérotype

La distribution des sérotypes variait selon la classe d'âge (Figure 5). Chez les nourrissons et les enfants, plus de 70 % des cas étaient dus au sérotype B alors que cette proportion était plus faible chez les personnes plus âgées. Le sérotype W était le deuxième sérotype le plus fréquent quelle que soit la classe d'âge : il représentait de 10 % des cas chez les 5-14 ans à 27 % des cas chez les personnes âgées de 60 ans et plus. En 2019, le sérotype C'était rare chez les nourrissons, les enfants et adolescents. En revanche il représentait 11 % des cas chez les 15-24 ans, 18 % chez les 25-59 ans et 23 % chez les personnes âgées de 60 ans et plus. Enfin, le sérotype Y était peu fréquent globalement mais la part des IIM Y était plus élevée chez les personnes âgées de 60 ans et plus (23 %).

Figure 5. Proportion de cas par sérotype et par classe d'âge, France entière, 2019.



(4)

Les taux d'incidence par sérotype et par classe d'âge sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoques par classe d'âge et par sérotype, France entière, 2019.

Taux de déclaration / 100 000 personnes					
Classe d'âge	B	C	W	Y	Total IIM
< 1 an	6,32	0,14	1,83	0,56	9,13
1-4 ans	1,42	0,07	0,40	0,07	2,05
5-14 ans	0,29	-	0,04	0,01	0,40
15-24 ans	0,69	0,13	0,20	0,17	1,18
25-59 ans	0,16	0,06	0,07	0,04	0,35
≥ 60 ans	0,15	0,13	0,15	0,13	0,58
Total	0,36	0,08	0,14	0,08	0,69

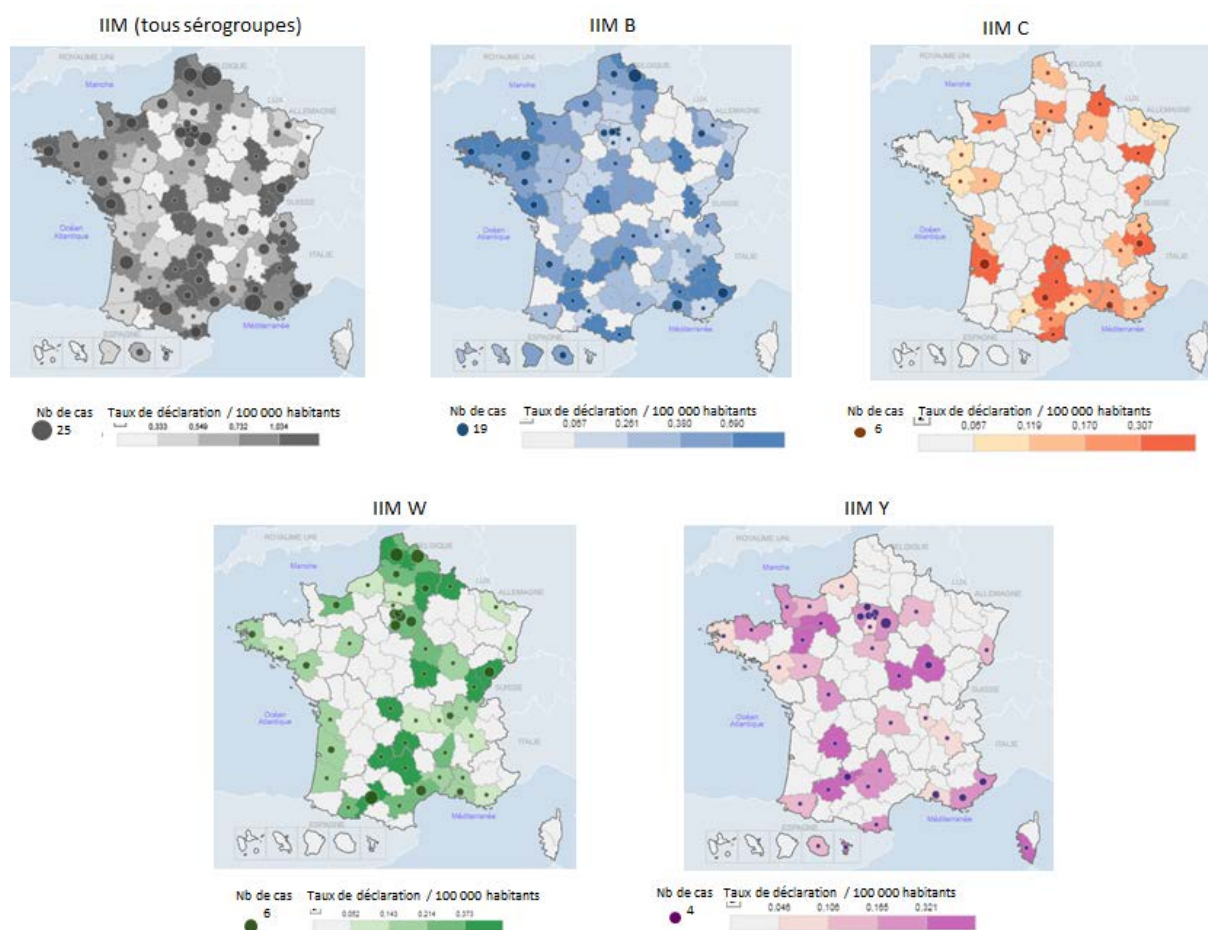
(4)

2.3.2. Distribution des cas par région de résidence

Les taux départementaux de déclaration des IIM variaient selon le sérotype (Figure 6). En ne considérant que les régions métropolitaines, les régions présentant un taux de déclaration standardisé supérieur ou égal au 90ème percentile étaient les suivantes :

- IIM B (90e percentile : 0,56) : Bretagne avec un taux de 0,79 / 100 000 habitants et Provence-Alpes Côte d'Azur (PACA) avec un taux de 0,57 / 100 000 habitants ;
- IIM C (90e percentile : 0,16) : Occitanie avec un taux de 0,18 / 100 000 habitants et PACA avec un taux de 0,16 cas / 100 000 habitants
- IIM W (90e percentile : 0,28) : Bourgogne Franche Comté avec un taux de 0,30 / 100 000 habitants et Hauts de France avec un taux de 0,28 / 100 000 habitants
- IIM Y (90e percentile : 0,13) : Ile-de-France avec un taux de 0,14 / 100 000 habitants
- Pour aucune de ces régions et aucun des sérotypes, ces taux de déclaration ne représentaient une alerte en l'absence de regroupements spatio-temporels de cas.

Figure 6. Taux de déclaration et nombre de cas d'infections invasives à méningocoques par département de résidence (après standardisation sur l'âge), France, 2019.



Cartes disponibles sur GÉODES, l'observatoire cartographique de Santé publique France (<https://geodes.santepubliquefrance.fr>) (4)

2.3.3. Gravité et pronostic de la maladie

Parmi les 459 cas notifiés, la notion de *purpura fulminans* était rapportée dans la fiche de DO pour 92 cas (20 %). Cette proportion variait selon le sérotype : 25 % pour les IIM B, 13 % pour les IIM C, 19 % pour les IIM W et 7 % pour les IIM Y ($p=0,02$).

L'évolution clinique était renseignée pour 409 cas (89 %). La proportion de données manquantes pour l'évolution clinique était de 11 % alors qu'elle était inférieure à 2 % les années précédentes. Cette diminution de la complétude pour l'évolution clinique est à mettre en relation avec les difficultés à recueillir rétrospectivement cette information lors de la validation des données en 2020 dans le contexte de l'épidémie de COVID-19. En considérant que les décès surviennent dans un délai court après l'hospitalisation des cas, et que ces épisodes sont le plus probablement rapportés dès le signalement aux ARS, la létalité a été calculée en considérant comme guéris les cas ayant une évolution clinique non renseignée pour avoir des données comparables aux années précédentes.

En 2019, 55 (12 %) décès ont été rapportés et 24 cas ont présenté des séquelles précoces (diagnostiquées en phase aiguë et notifiées sur la fiche de DO). La létalité était comparable à celle observée les années précédentes (létalité comprise entre 9 et 12 % depuis 2013).

Comme les années précédentes, la létalité était plus importante en présence (23 %) qu'en l'absence (9 %) de *purpura fulminans* ($p < 0,001$). Les données de létalité par âge et par séro-groupe sont présentées dans le Tableau 5. La létalité la plus faible était observée pour les IIM B (7 %) et la plus élevée pour les IIM W (27 %).

Tableau 5. Létalité rapportée pour les cas d'infections invasives à méningocoques par groupe d'âge et par séro-groupe, France entière, 2019.

	IIM (tous séro-groupe)		IIM B		IIM C		IIM W		IIM Y	
	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)
<1 an	65	6 (9%)	45	1 (2%)	1	-	13	4 (31%)	4	1
1-4ans	62	4 (6%)	43	2 (5%)	2	-	12	2 (17%)	2	-
5-14 ans	33	1 (3%)	24	-	0	-	3	1	1	-
15-24 ans	93	4 (4%)	54	-	10	1 (10%)	16	3 (19%)	13	-
25-59 ans	104	16 (15%)	48	5 (10%)	18	3 (17%)	22	8 (36%)	11	-
60 ans et +	102	24 (23%)	26	8 (31%)	23	3 (13%)	27	7 (26%)	23	6 (26%)
Total	459	55 (12%)	240	16 (7%)	54	7 (13%)	93	25 (27%)	54	7 (13%)

(4)

NB 1 : 50 cas avec évolution non renseignée considérés comme guéris dans les calculs de létalité

NB 2 : la létalité n'est calculée que pour les catégories dans lesquelles le dénominateur est supérieur à 10

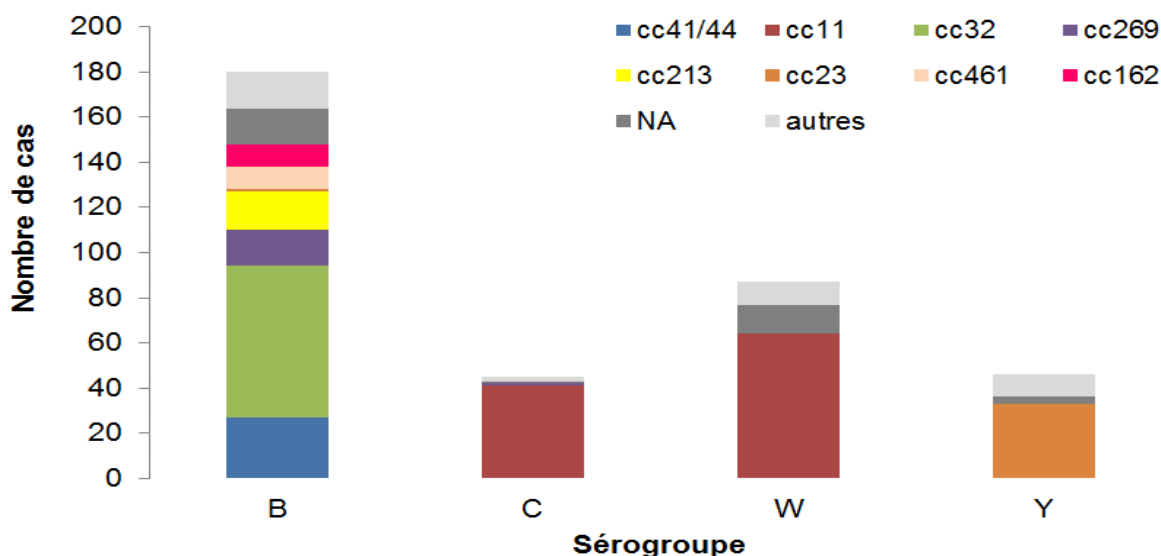
2.3.4. Confirmation du diagnostic et caractérisation des souches

En 2019, 454 cas ont été confirmés biologiquement dont 448 (98 %) par culture et/ou PCR. La culture (associée ou non à une PCR) a été réalisée pour 365 cas soit 80 % des cas déclarés.

Les complexes clonaux (cc) des méningocoques invasifs ont été déterminés à partir des données de séquençage du génome entier par le CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae* pour 358 cas (78 %), correspondant aux cas pour lesquels un isolat, un extrait d'ADN ou un échantillon positif lui ont été transmis. Les complexes clonaux les plus fréquents en 2019 étaient le cc11 (29 %), le cc32

(19 %), le cc41/44 (7,5 %) et le cc23 (9,5 %). Les souches du sérotype B étaient hétérogènes et appartenait à plusieurs complexes clonaux alors que les souches des autres sérotypes étaient plus homogènes et dominées par un complexe clonal majoritaire (Figure 7). Comme les années précédentes, les méningocoques B appartenait quasiment exclusivement aux cc32, cc41/44, cc269, cc213, cc461, cc162. Les souches de sérotype C et W appartenait en majorité au cc11, et les souches Y au cc23.

Figure 7. Répartition des cas d'infections invasives à méningocoques notifiées selon les principaux complexes clonaux (Multi Locus Sequence Type) et les sérotypes identifiés par le CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae*, France entière, 2019.



(4)

2.3.5. Situations inhabituelles et grappes de cas liées au sérotype B

En 2019, plusieurs regroupements spatio-temporels de cas ont fait l'objet d'investigations par les ARS, le CNR des méningocoques et Santé publique France.

Pour rappel, lors de ces situations inhabituelles, les investigations épidémiologiques et microbiologiques permettent de conduire une analyse du risque et orientent les mesures de gestion à mettre en place dans la population concernée. Des seuils et critères sont définis dans l'instruction N° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 et sont utilisés pour la prise de décision pour la mise en place d'actions de vaccination élargies (7). Ces seuils permettent de caractériser les épisodes en fonction du taux d'incidence dans la population dans la zone géographique considérée, du nombre de cas et du délai entre les cas. Pour les IIM B, un algorithme décisionnel est utilisé pour évaluer l'opportunité de la vaccination par le vaccin BEXSERO® selon des critères définis par le Haut conseil de santé publique (8). Ainsi, le vaccin BEXSERO® n'est pas recommandé autour des cas sporadiques mais il est recommandé pour certaines situations inhabituelles (foyers de cas, épidémie, hyperendémie localisée) selon l'évaluation du risque effectuée par les autorités sanitaires et si la souche est couverte par BEXSERO®.

2.3.5.1. Hyperendémie des IIM B en Vendée

Huit cas des IIM B ont été rapportés en Vendée entre les mois d'avril et décembre 2019, soit un nombre nettement supérieur à celui observé les années précédentes (entre 0 et 4 cas par an entre 2010 et 2018). Cette situation de sur-incidence observée en 2019 semblait être liée à deux types de transmission distincts : un phénomène clonal en Centre Vendée lié à l'implantation de souches du ST-7460 (3

cas), auquel s'ajoutaient d'autres cas non reliés à ce foyer (4 souches non ST-7460 et différentes entre elles). Pour un cas, le génotype n'a pas pu être déterminé.

Les cas ont concerné des jeunes enfants, des adolescents, des jeunes adultes et un adulte plus âgé (50-60 ans). Cette situation répondait aux critères définis pour caractériser les foyers d'hyperendémie des IIM B avec un taux d'incidence supérieur à 3 / 100 000 habitants et au moins 4 cas des IIM B liés à des souches identiques ou non différenciables dans un délai de 8 mois. Une réunion d'expertise multidisciplinaire a été organisée pour discuter de l'éventualité d'une vaccination par BEXSERO®. En raison des caractéristiques microbiologiques des souches, présentant une diversité clonale et ayant une couverture variable par BEXSERO®, la situation n'a pas donné lieu à l'organisation d'une campagne de vaccination dans la population. Aucun nouveau cas des IIM B n'a été rapporté en Vendée depuis le mois de décembre 2019.

Les souches du ST-7460 semblent être en expansion en France ces dernières années. Le nombre de cas du ST-7460 est passé de 11 cas en 2015 à 38 cas en 2019. Les régions de l'ouest de la France sont plus particulièrement concernées.

2.3.5.2. Grappes de cas des IIM B

Les grappes de cas correspondent à la survenue de deux cas ou plus, rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées, anormalement rapprochés dans le temps, dans une même collectivité ou groupe social.

Deux grappes de cas des IIM B ont été déclarées en 2019. Chaque grappe comprenait 2 cas. Le contexte de survenue de ces cas est précisé dans le Tableau 6.

Tableau 6. Grappes de cas des IIM B déclarées en France en 2019.

Département	Liens ou collectivité	Délai entre les cas	Sérogroupe (complexe clonal)	Mesures de gestion
Finistère	Foyer familial	3 jours	B (cc 60)	Antibioprophylaxie pour les membres de la famille
Pyrénées-Orientales	Foyer familial	<1 jour	B (cc 269)	Antibioprophylaxie pour les sujets contacts

(4)

2.3.6. Spécificité de l'année 2020

Les données préliminaires pour l'année 2020 montrent une chute du nombre de cas des IIM à partir du mois d'avril 2020 par rapport aux années précédentes : 87 cas ont été déclarés entre les mois d'avril et novembre 2020 (vs. 239 cas pour la même période en 2018, 269 cas en 2019). La diminution concerne l'ensemble des sérogroupe (Tableau 7) et est particulièrement marquée pour le sérogroupe W, avec une rupture nette de l'augmentation des IIM W qui était observée jusqu'en 2019. Cette diminution est le plus probablement liée au confinement instauré en France entre les mois de mars et de mai 2020, ainsi qu'au maintien des mesures recommandées à la population pour lutter contre l'épidémie de COVID-19 (distanciation, gestes barrières, port du masque) ayant un effet sur la transmission des autres pathogènes respiratoires. Cette évolution entraîne des incertitudes sur la situation épidémiologique future et sur les modifications de la stratégie vaccinale qu'elle ferait envisager.

Tableau 7. Nombre de cas des IIM déclarés entre le 1er avril et le 30 novembre, France 2018 à 2020 (données provisoires pour l'année 2020*)

Année	Nb total de cas des IIM	Nb total de cas séro-groupés	IIM B	IIM C	IIM W	IIM Y
2018	239	234	123	48	33	30
2019	269	261	144	27	53	29
2020*	87	81	57	10	7	4

Santé publique France

2.3.7. Conclusion

En 2019, 459 cas des IIM ont été déclarés en France, dont 449 avec un séro-groupe caractérisé : 240 (53 %) cas de séro-groupe B, 93 (21 %) cas de séro-groupe W, 54 (12 %) cas de séro-groupe C, 54 (12 %) cas de séro-groupe Y, et 8 (2 %) cas dus à un autre séro-groupe. Avec 55 décès, la létalité était de 12%, comparable aux années précédentes.

L'incidence se situe dans les fluctuations observées les années précédentes. Toutefois les tendances sont différentes selon le séro-groupe.

Depuis 5 ans environ, on ne note pas d'évolution des déclarations des IIM B (Figure 4, page 24). L'incidence de la maladie pour 100 000 habitants depuis 2014 est plus faible que l'incidence observée entre les années 2003 et 2011. L'incidence moyenne pour l'ensemble de la population en 2019 était de 0,36 pour 100 000 habitants, alors qu'au cours de la période 2003 à 2011, elle était d'environ 0,60 pour 100 000. La raison de cette baisse n'est pas claire. Le séro-groupe B est resté toutefois majoritaire globalement et a continué à affecter plus particulièrement les jeunes enfants (88 cas en 2019 chez des enfants âgés de moins de 5 ans). Seize décès liés aux IIM B ont été déclarés dont 3 chez des enfants de moins de 5 ans. Par ailleurs, un foyer d'hyperendémie des IIM B a été identifié en Vendée en 2019 avec à la fois un phénomène de transmission clonale de souches du ST-7460 et d'autres cas non reliés à ce foyer. Les données génomiques montrent toute l'importance de la caractérisation des souches par le CNR pour mieux comprendre les transmissions. De plus, l'analyse de la couverture des souches par le vaccin BEXSERO® a été importante dans l'évaluation : du fait d'une couverture incomplète des souches, il a été décidé de ne pas conduire de vaccination élargie en Vendée. Aucun nouveau cas des IIM B n'a été rapporté dans ce département en 2020, mais il n'est pas possible de savoir si cela est lié à l'évolution naturelle du phénomène d'hyperendémie ou à l'effet du confinement instauré en France à partir du mois de mars 2020 qui a entraîné une diminution de la transmission d'autres pathogènes respiratoires.

Le nombre de cas des IIM C a chuté en 2019, dans toutes les tranches d'âge, avec une baisse surtout remarquable chez les nourrissons et les jeunes enfants, témoignant de l'impact direct de l'obligation vaccinale mise en œuvre en 2018. On note également une diminution de la mortalité liée aux IIM C (7 décès liés à des IIM C rapportés en 2019 contre 21 en 2017 et 11 en 2018).

L'année 2019 est également marquée par une reprise de l'augmentation des IIM W, qui devient donc le deuxième séro-groupe le plus fréquent en France. L'augmentation observée depuis 2015 est particulièrement notable chez les jeunes enfants (y compris les nourrissons âgés de moins d'un an), les jeunes adultes et les personnes âgées de 65 ans et plus. La létalité associée aux IIM W restait élevée en 2019 (25 décès, soit 27 %) et bien supérieure à celle observée pour les autres séro-groupes.

Concernant les IIM Y, l'incidence était comparable aux années précédentes avec une prédominance de cas rapportés parmi les personnes âgées.

Enfin 7 cas des IIM dus au sérotype X ont été rapportés en 2019 (vs. entre 0 et 3 cas les années précédentes). Ce sérotype est assez rare en France mais est plus fréquent dans les pays d'Afrique subsaharienne.

La diminution des IIM en 2020 est probablement liée à l'ensemble des mesures de lutte contre l'épidémie de COVID-19 ayant un effet sur la transmission des autres pathogènes respiratoires. Cette évolution est donc conjoncturelle et entraîne des incertitudes sur la situation épidémiologique future.

Au total, parmi les infections invasives à méningocoques, les IIM B sont majoritaires, leur létalité est la plus faible. Elles affectent plus particulièrement les nourrissons et les enfants. Toutefois, le taux de déclaration des IIM B est à son niveau le plus faible et relativement stable depuis 5 ans environ, après une période de décroissance, en particulier chez les enfants de moins d'un an. L'incidence moyenne pour l'ensemble de la population en 2019 était de 0,36 pour 100 000 habitants, alors qu'au cours de la période 2003 à 2011, elle était d'environ 0,60 pour 100 000. La raison de cette baisse n'est pas claire. L'évolution de la situation épidémiologique depuis les travaux du HCSP et la publication des recommandations n'est pas en faveur d'une évolution de ces recommandations.

2.4. Méthodes d'évaluation de l'immunogénicité des vaccins contre le méningocoque de sérotype B

2.4.1. Le système de typage de l'antigène méningococcique (MATS)

Ce test a été développé en 2010 pour estimer la couverture des souches des IIM B par le vaccin BEXSERO®. Il s'agit d'une méthode spécifique à BEXSERO® qui combine trois ELISA spécifiques à l'antigène mesurant à la fois la réactivité croisée immunologique et la quantité des antigènes pour la fHbp, NadA et NHBA, ainsi que des informations de génotypage et de phénotypage pour PorA, afin de fournir une estimation de la sensibilité des isolats de souches représentatives du sérotype B à la destruction par les anticorps induits par BEXSERO® (9).

En raison de la nature évolutive des souches de sérotype B, la couverture du vaccin BEXSERO® est susceptible de varier dans le temps et les prévisions MATS doivent être réévaluées périodiquement.

Les MATS étant spécifiques à l'évaluation du vaccin BEXSERO®, elles ne peuvent pas être utilisées pour évaluer la couverture de la souche d'autres vaccins.

Cette méthode a été considérée comme un prédicteur conservateur de la couverture de la souche par le vaccin BEXSERO® chez les nourrissons et les adolescents (10).

2.4.2. Le test cytométrique de flux de l'expression de surface de l'antigène méningococcique (MEASURE)

Le test MEASURE a été développé en 2010 pour évaluer la couverture de la souche du vaccin TRUMENBA®. Le test évalue l'expression de surface du phtalate de sodium sur des bactéries fixées intactes par cytométrie de flux en utilisant l'anticorps monoclonal MN86-994-11-1 à réaction largement croisée à une concentration qui a démontré la saturation des variantes des sous-familles A et B. L'anticorps monoclonal se lie à un épitope conservé des variantes du phtalate de sodium des deux sous-familles et peut donc être utilisé pour quantifier le niveau d'expression de surface du phtalate de sodium sur *Neisseria meningitidis* (11).

2.4.3. Le schéma de type de séquence d'antigène de BEXSERO® (BAST)

Le BAST est un schéma basé sur la séquence du génome entier pour évaluer l'association de la lignée génétique avec les composants de l'antigène BEXSERO® et les MATS (9). On considère qu'une souche des IIM B est couverte par le vaccin lorsque la séquence des antigènes codés correspond à l'ensemble des données phénotypiques de l'antigène. La BAST permet de prédire la couverture du vaccin dans les cas cultivés et non cultivés, et elle tient compte d'autres variations en plus des composants du vaccin. La couverture est estimée par l'examen des séquences de peptides d'antigènes présents dans le vaccin et un ensemble de données épidémiologiques et une modélisation génotype-phénotype.

2.4.4. Le système de typage génétique de l'antigène méningococcique (gMATS)

Le gMATS utilise le génotypage des antigènes pour prédire la couverture vaccinale spécifique à BEXSERO®. Les gènes codant pour la fHbp et la NHBA sont amplifiés par PCR et séquencés. Leurs séquences sont extraites de la séquence complète du génome lorsqu'elles sont disponibles. La couverture des souches est définie par l'identification des ID de peptides associés de manière significative à la couverture (ou non couverture) par les MATS pour cet antigène. Les MATS peuvent sous-estimer la couverture des souches et ne tiennent pas compte des événements de coopération entre les antigènes, ni de la contribution de l'antigène NadA ou des composants OMV mineurs de BEXSERO®.

2.5. Choix méthodologiques pour l'évaluation du vaccin TRUMENBA® avant l'autorisation de mise sur le marché

2.5.1. Choix des critères d'évaluation de l'immunogénicité

En 2012, l'EMA a accepté les paramètres primaires d'immunogénicité du test hSBA à appliquer aux 2 études de phase 3 chez les adolescents (B1971009) et les jeunes adultes (B1971016) pour soutenir l'AMM(EMEA/H/SA/1162/1/FU/4/2012/II). Ces paramètres ont été définis comme biologiquement pertinents et reflètent les réponses induites par le vaccin qui confèrent une large protection contre les souches de méningocoques du sérogroupe B.

Cinq paramètres coprimaires ont été utilisés pour l'évaluation de l'immunogénicité : 4 paramètres coprimaires étaient basés sur une augmentation ≥ 4 fois le titre hSBA pour chacune des 4 souches primaires de méningocoques de sérogroupe B (défini comme la proportion de sujets ayant obtenu une augmentation d'au moins 4 fois le titre hSBA entre le début de l'étude et un mois après la troisième dose). Le cinquième paramètre coprimaire est un paramètre composite défini comme la proportion de sujets présentant des titres hSBA supérieurs ou égaux aux LLOQ du test pour chacune des 4 souches primaires de méningocoques du sérogroupe B combinées 1 mois après la troisième dose. Les réponses quadruplées sont définies sur la base du niveau de référence du titre hSBA, comme suit :

- Pour les sujets ayant un titre hSBA de base inférieur à la limite de détection (LOD ou un titre hSBA de $<1:4$), une réponse quadruple est définie comme un titre hSBA de $\geq 1:16$ ou la LLOQ (le titre le plus élevé des deux) ;
- Pour les sujets ayant un titre hSBA de base \geq LOD (c'est-à-dire un titre hSBA de $\geq 1:4$) et $<$ LLOQ, une réponse quadruple est définie comme un titre hSBA ≥ 4 fois le LLOQ ;
- Pour les sujets ayant un titre hSBA de base \geq LLOQ, une réponse quadruple est définie comme un titre hSBA de ≥ 4 fois le titre de base.

2.5.2. Choix des souches d'essai

L'épidémiologie de la fHbp a été étudiée à l'aide d'une collection d'isolats de *Neisseria meningitidis* de maladies invasives recueillis dans des laboratoires de référence de méningocoques au Royaume-Uni, en Norvège, en République tchèque, en France, aux États-Unis, en Allemagne et en Espagne, entre 2000 et 2006, définis comme le "pool de souches étendues de méningocoques du sérotype B SBA". Toutes les souches du pool de souches SBA étendues du méningocoque de sérotype B possédaient le gène complet de la fHbp, sauf une. La majorité des isolats du pool de souches (77 %) expriment l'un des variants B24, B16, A22, B03, B44, B09, A19, A12, A05 et A07 de la fHbp. En général, la fréquence des souches de la sous-famille A exprimant le méningocoque du sérotype B était inférieure à la fréquence des souches de la sous-famille B, mais chez les jeunes enfants de moins d'un an et les personnes plus âgées ≥ 65 ans, l'expression de la sous-famille A était plus élevée que dans les autres groupes d'âge.

Le niveau d'expression de surface de la fHbp a été mesuré avec le test MEASURE. Une expression de fHbp supérieure à la limite de détection a été détectée dans > 95 % des souches étudiées, mais a montré une grande variation. Le niveau d'expression de la fHbp était un facteur important déterminant la sensibilité des souches B aux anticorps bactéricides sériques induits par la rLP2086. À des niveaux d'expression de la fHbp inférieurs à 1100 MFI, le risque qu'une souche ne soit pas sensible augmente. Le test bactéricide sur sérum humain (hSBA) avec le complément humain a été utilisé pour mesurer la quantité d'anticorps induits par le vaccin dans le sérum capable d'initier une activité bactéricide dépendante du complément. Dans une collection de souches contemporaines de méningocoques de sérotype B récemment collectées au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, au Canada et aux États-Unis (collectées entre 2011 et 2014), les variants de fHbp les plus répandus (11 variants représentant 79 % des souches) étaient similaires aux variants les plus répandus dans le pool de souches SBA étendu du méningocoque de sérotype B. Les souches issues des récentes épidémies en France et aux États-Unis présentaient également, pour la plupart, des variantes et des complexes clonaux de la phtalmie bovine fossiles similaires aux variantes les plus répandues dans le pool de souches du SBA étendu du sérotype B du méningocoque, à l'exception de deux nouvelles variantes (B153 et B228).

Les taux de portage du méningocoque de sérotype B différaient de 14 à 27% chez les adolescents et les jeunes adultes au Royaume-Uni, en Espagne, aux Pays-Bas et au Canada. La distribution de la sous-famille de fHbp parmi les isolats porteurs différait de celle des isolats invasifs : parmi les isolats porteurs, la majeure partie était de type A, tandis que parmi les isolats invasifs, la majeure partie appartient au type B. Les variants de fHbp les plus répandus parmi les isolats porteurs, A22 et A05, figurent également parmi les isolats cliniques les plus répandus dans le pool de souches SBA du méningocoque de sérotype B étendu.

Dans les tests hSBA sur 27 souches de test de méningocoques de sérotype B utilisant le sérum de sujets adolescents ou jeunes adultes provenant de plusieurs études cliniques, le pourcentage de sujets ayant le titre hSBA $\geq 1:4$ après 3 vaccinations a varié approximativement de 55 à 100%, la plupart des valeurs se situant entre 70% et 100%. Ces souches comprenaient les souches tests primaires (testées lors des études cliniques de phase 2/3) et plusieurs des souches tests secondaires. Contre les souches provenant de foyers en France et aux États-Unis, parmi lesquelles les souches test primaires A22, B24 et B44 et la souche test secondaire B03, le pourcentage de sujets ayant le titre hSBA $\geq 1:4$ parmi les sérums d'adolescents et de jeunes adultes provenant de plusieurs études cliniques était compris entre 47 et 93 % après 2 vaccinations et entre 55 et 100 % après 3 vaccinations. Les données montrent que la réponse immunitaire est accrue avec les doses ultérieures contre toutes les souches épidémiques incluses.

Les quatre principales souches à tester, exprimant A22, A56, B24 et B44, ont été sélectionnées selon un processus de sélection par étapes basé sur une sélection aléatoire tenant compte de la distribution de la sous-famille et du niveau d'expression de la fHbp. Les taux de séroprotection obtenus à partir de sérums d'adolescents ou de jeunes adultes ayant participé à plusieurs études cliniques contre les quatre souches primaires à tester étaient de 3 à 35 % au départ et de 81 à 100 % après trois vaccinations. Pour les souches d'essai secondaires, dix souches exprimant A06, A07, A12, A15, A19, A29, B03, B09, B15 et B16 ont été sélectionnées.

3. Revue de la littérature

3.1. Recommandations internationales

Trois pays ont des recommandations pour des populations spécifiques (Tableau 8). Les États-Unis, le Canada et l'Australie recommandent une série de 3 doses pour les personnes appartenant à des groupes à risque d'infection à méningocoques, et 2 doses pour les personnes qui ne présentent pas un risque élevé. Les trois recommandations estiment que TRUMENBA® n'est pas interchangeable avec BEXSERO®.

Tableau 8. Recommandations internationales actuelles du vaccin TRUMENBA®.

Pays	Tranche d'âge	Posologie	Recommandation
États-Unis	≥10 ans	Séries de 2 ou 3 doses (0 et 6 mois, ou 0, 1-2 et 6 mois)	Les groupes à risques
Canada	≥10 ans	Séries de 2 ou 3 doses (0 et 6 mois, ou 0, 1-2 et 6 mois)	Les groupes à risques
Australie	≥10 ans	Séries de 2 ou 3 doses (0 et 6 mois, ou 0, 1-2 et 6 mois)	Les groupes à risques

3.1.1. Les États-Unis

Le groupe de travail du Comité consultatif américain sur les pratiques d'immunisation (ACIP) sur les vaccins contre le méningocoque a examiné les données sur la sécurité et l'immunogénicité de neuf essais cliniques de TRUMENBA® réalisés en 2015. Le groupe de travail a également évalué la documentation publiée évaluée par des pairs et les données non publiées sur l'épidémiologie des méningococcies aux États-Unis. Au même moment, le groupe de travail a également examiné les mêmes données pour BEXSERO®.

Lors de l'examen des données sur l'innocuité et l'immunogénicité, le groupe de travail a tenu compte des personnes à risque élevé de méningococcie (celles dont le complément est déficient, les personnes présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, les microbiologistes régulièrement exposés aux isolats de *Neisseria meningitidis* et celles identifiées à un risque élevé lors d'épidémies de méningococcie du séro groupe B).

L'ACIP a recommandé que les personnes à risque élevé de méningococcie âgées de 10 ans et plus reçoivent trois doses de TRUMENBA® (12). Il n'était pas recommandé pour les personnes qui voyagent ou résident dans des pays où la méningococcie est hyperendémique ou épidémique parce que le risque de méningococcie dans ces pays n'est généralement pas causé par le séro groupe B. Le vaccin n'était pas recommandé pour les étudiants de première année des collèges vivant en résidence universitaire, les recrues militaires ou les adolescents, mais des recommandations pour une utilisation plus large seraient considérées séparément dans le futur.

Des recommandations mises à jour ont été publiées en 2017 (13) pour inclure le schéma à 2 doses pour les adolescents en bonne santé âgés de 16 à 23 ans qui ne présentent pas un risque élevé de maladie méningococcique. Des données sur la persistance des anticorps étaient disponibles lors de ce deuxième examen, ainsi que des données supplémentaires sur l'immunogénicité et sur la sécurité.

L'ACIP estime que TRUMENBA® n'est pas interchangeable avec un autre vaccin méningococcique du séro groupe B, BEXSERO®. Si un programme de vaccination a commencé avec TRUMENBA®, il doit être complété avec le même vaccin (12, 13).

3.1.2. Canada

Le Comité consultatif national de l'immunisation (NACI) recommande la vaccination par TRUMENBA® dans les circonstances suivantes (14) :

- ➔ lors de flambées de méningocoques du sérotype B ou avec l'émergence de souches de méningite hyperendémiques qui devraient être sensibles au vaccin (2 dose schéma);
- ➔ pour les personnes qui sont en contact étroit avec un cas de méningococcie invasive causée par la méningite du sérotype B (2 dose schéma);
- ➔ pour les personnes présentant des troubles médicaux sous-jacents qui les exposeraient à un risque plus élevé de méningococcie que la population générale (3 dose schéma) ;
- ➔ pour les individus présentant un risque plus élevé d'exposition à des isolats de méningocoques du sérotype B que la population générale (2 dose schéma).

Le groupe de travail n'a pu trouver aucune étude publiée sur l'interchangeabilité du TRUMENBA® et de l'autre vaccin autorisé pour la protection contre les IIM B, le BEXSERO®. Le NACI recommande donc aux personnes qui ont commencé un schéma de vaccination avec un vaccin de continuer à le terminer.

Le groupe de travail a trouvé plusieurs évaluations économiques différentes utilisant différents modèles mathématiques, mais aucune des évaluations économiques n'était spécifique au TRUMENBA®. Le NACI n'a pas effectué d'évaluation économique spécifique au Canada, mais a plutôt déduit des résultats potentiels en comparant les analyses effectuées dans des groupes d'âge plus jeunes vaccinés avec BEXSERO® avec une plus grande incidence des IIM B, concluant qu'il est peu probable que TRUMENBA® soit coût-efficace au Canada en raison du niveau plus faible d'incidence des IIM B pour le groupe d'âge en question, ainsi que le coût du vaccin aussi élevé que celui de BEXSERO®, qui n'est pas considéré comme coût-efficace au Canada..

Le NACI recommande également que le vaccin puisse être envisagé comme une option pour les personnes âgées de 10 à 25 ans qui ne sont pas plus exposées à la maladie à méningocoque que la population générale, mais qui souhaitent réduire leur risque de maladie invasive à méningocoques du sérotype B.

3.1.3. Australie

Le groupe consultatif technique australien sur la vaccination (ATAGI) recommande TRUMENBA® pour les groupes de population suivants (15) :

- ➔ Adolescents en bonne santé âgés de 15 à 19 ans (schéma à 2 doses) ;
- ➔ Travailleurs de laboratoire qui manipulent fréquemment *Neisseria meningitidis* (schéma à 2 doses) ;
- ➔ Tous les autochtones et les habitants des îles du Torres Strait âgés de 10 à 19 ans (schéma à 2 doses) ;
- ➔ Adolescents et jeunes adultes vivant dans des collectivités closes (dortoirs et baraquements militaires) (schéma à 2 doses) ;
- ➔ Adolescents et jeunes adultes qui fument actuellement (schéma à 2 doses) ;
- ➔ Personnes atteintes d'affections médicales qui augmentent leur risque de méningococcie invasive (schéma à 3 doses).

Il n'y a pas de recommandation préférentielle pour BEXSERO® ou TRUMENBA®, mais les recommandations indiquent que les deux vaccins ne sont pas interchangeables. Le même vaccin doit être utilisé pour toutes les doses de vaccin.

3.2. Immunogénicité et persistance des anticorps

La mesure de l'activité bactéricide des anticorps utilisant le complément humain (hSBA) est largement acceptée comme marqueur de substitution de la protection contre les infections à méningocoques (16). Pour le test hSBA, le seuil de protection accepté est un titre de 4 (17), confirmé par l'expérience acquise après l'homologation des vaccins MenC au Royaume-Uni (18, 19), et actuellement extrapolée à d'autres sérogroupes pour appuyer l'homologation des vaccins conjugués multivalents (20).

Quatre souches issues de méningites du séro groupe B exprimant différentes quantités de fHbp ont été utilisées comme souches d'essai pour représenter les sous-familles de fHbp A et B (21, 22), afin d'indiquer l'ampleur de la réponse immunitaire induite. Ces souches ont été choisies par Pfizer, en consultation avec l'Agence européenne des médicaments et le « Center for Biologics Evaluation and Research » aux Etats-Unis. Ils ont sélectionné 4 souches primaires de méningocoques du séro groupe B pour les évaluations d'immunogénicité de phase 3 : 2 souches exprimant des variants de la sous-famille A de la fHBP (PMB80 [A22] et PMB2001 [A56]) et 2 souches exprimant des variants de la sous-famille B de la fHBP (PMB2948 [B24] et PMB2707 [B44]). Les souches du test sont génétiquement diverses et sont utilisées pour mesurer la réponse anticorps fonctionnelle induite, mais ne sont pas représentatives de l'étendue de la couverture.

Plusieurs études évaluant l'immunogénicité du vaccin ont été soumises dans le dossier clinique :

➔ Études pivotales de phase III

- B1971009, chez les adolescents âgés de 10 à 18 ans ;
- B1971016, chez les adolescents et jeunes adultes âgés de 18 à 25 ans ;
- B1971033, chez les adolescents âgés de 11 à 18 ans ;

➔ Études de phase II

- B1971010, chez les adolescents âgés de 11 à 18 ans, en co-administration avec le vaccin REPEVAX® ;
- B1971011, chez les adolescents âgés de 10 à 18 ans, en co-administration avec le vaccin GARDASIL® ;
- B1971012, chez les adolescents âgés de 10 à 18 ans
- B1971015, chez les adolescents âgés de 10 à 12 ans, en co-administration avec les vaccins MENACTRAC® et ADACEL® ;
- B1971042, chez les travailleurs de laboratoire âgés de 18 à 65 ans ;

➔ Premières études (phase I ou I/II)

- B1971003, chez les adultes âgés de 18 à 40 ans ;
- B1971004, chez les adultes âgés de 18 à 40 ans ;
- B1971005, chez les adolescents âgés de 11 à 18 ans.

3.2.1. Étude B1971009

L'étude B1971009 était un essai randomisé, contrôlé en aveugle pour les observateurs, réalisé dans plusieurs pays où les participants âgés de 10 à 18 ans recevaient soit TRUMENBA® soit un produit contrôle (vaccin HAV ou solution saline) (23). Le calendrier vaccinal était de 3 doses de 120 µg bivalent rLP2086 administrées à 0, 2 et 6 mois (Tableau 9). Des visites de prise de sang étaient prévues aux mois 0, 3 et 7.

Tableau 9. Schéma vaccinal de l'étude B1971009.

	Vaccination 1	Vaccination 2	Post-Vaccination 2 Blood Draw	Vaccination 3	Post-Vaccination 3 Blood Draw	Final Contact
Visit	1	2	3	4	5	6
Approximate month	0	2	3	6	7	12
Group 1 (1500 subjects)	rLP2086 Lot 1	rLP2086 Lot 1		rLP2086 Lot 1		Telephone call
Group 2 (600 subjects)	rLP2086 Lot 2	rLP2086 Lot 2		rLP2086 Lot 2		Telephone call
Group 3 (600 subjects)	rLP2086 Lot 3	rLP2086 Lot 3		rLP2086 Lot 3		Telephone call
Group 4 (900 subjects)	HAV	saline		HAV		Telephone call
Blood draw (all subjects)	~20 mL		~20 mL		~20 mL	

(23)

L'objectif principal était de mesurer la réponse immunitaire par dosage de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain (hSBA) réalisé avec 4 souches primaires du séro groupe B de *Neisseria meningitidis* (2 sous-familles LP2086 A et 2 sous-familles LP2086 B), évalué un mois après la troisième vaccination. Un deuxième objectif principal visait à démontrer l'uniformité des lots entre les trois calendriers de vaccination.

La proportion de sujets ayant obtenu une multiplication par ≥ 4 du titre hSBA ≥ 4 fois est plus élevée dans le groupe 1 (Tableau 10). L'objectif principal de l'étude a été atteint parce que la limite inférieure de l'IC à 95 % était supérieure au seuil de limite inférieure préétabli pour chacune des souches primaires.

Tableau 10. Analyse primaire d'immunogénicité - Sujets ayant obtenu une multiplication par 4 du titre hSBA par rapport à l'inclusion et une réponse composite un mois après la 3ème vaccination pour les souches primaires – population d'immunogénicité évaluable.

Souche (variant)	Groupe vacciné : Groupe 1 Trumenba® Lot 1			Borne inférieure Seuil ^d
	N ^a	n ^b (%)	(IC 95%) ^c	
Titre de hSBA augmenté de 4 fois par rapport à l'inclusion^e				
PMB80 (A22)	1225	1019 (83,2)	(81,0 ; 85,2)	75%
PMB2001 (A56)	1128	1018 (90,2)	(88,4 ; 91,9)	85%
PMB2948 (B24)	1235	985 (79,8)	(77,4 ; 82,0)	65%
PMB2707 (B44)	1203	1033 (85,9)	(83,8 ; 87,8)	60%
Réponse composite de hSBA (titre de hSBA \geq limite inférieure de quantification)				
Pour les 4 souches primaires	1170	977 (83,5)	(81,3 ; 85,6)	75%
a Nombre de sujets avec des titres de hSBA valides et déterminés pour la souche donnée au point de mesure et à l'inclusion ou pour les 4 souches dans le cadre de la réponse composite. b Nombre de sujets qui ont atteint un titre de hSBA 4 fois supérieur à l'inclusion pour la souche donnée ou pour les 4 souches qui ont obtenu un titre de hSBA \geq limite inférieure de quantification. c Intervalle de confiance bilatéraux (IC) basé sur la proportion de sujets observée en utilisant la méthode de Clopper et Pearson. d Si la borne inférieure de l'IC à 95% est supérieure au seuil correspondant, l'objectif d'immunogénicité était atteint. e L'inclusion est définie par un prélèvement sanguin avant la 1 ^{ère} vaccination.				

(23)

Concernant l'uniformité des lots, le deuxième objectif a été atteint parce que les ratios de moyenne géométrique des titres (MGT) se situaient dans l'intervalle prédéfini (0,5 ; 2,0) pour les deux souches primaires étudiées (Tableau 11).

Tableau 11. Analyse primaire d'uniformité des lots - Comparaison de la moyenne géométrique des titres (MGT) du sérum un mois après la 3ème vaccination pour les souches primaires – population d'immunogénicité évaluable.

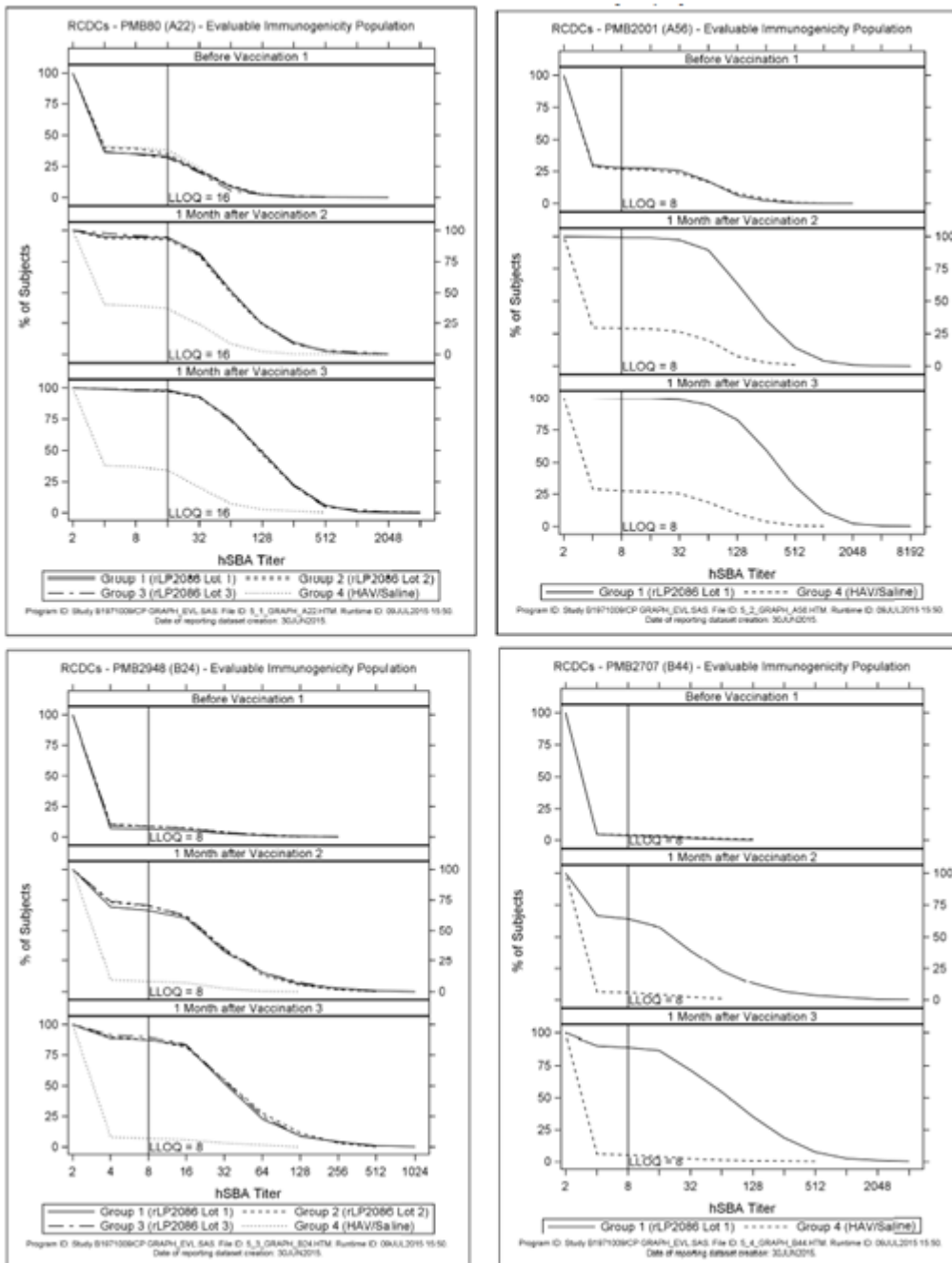
Souche (variant)	Groupes vaccinés									Ratio des moyennes géométriques (RMG) ^d (IC à 95%) ^e		
	Groupe 1 Trumenba® Lot 1			Groupe 2 Trumenba® Lot 2			Groupe 3 Trumenba® Lot 3					
	n ^a	MGT ^b	(IC 95%) ^c	n ^a	MGT ^b	(IC 95%) ^c	n ^a	MGT ^b	(IC 95%) ^c	Lot 1 à Lot 2	Lot 1 à Lot 3	Lot 2 à Lot 3
PMB80 (A22)	1266	86,8	(82,29 ; 91,50)	518	84,3	(77,54 ; 91,68)	492	85,1	(78,26 ; 92,47)	1,03 (0,93 ; 1,14)	1,02 (0,92 ; 1,13)	0,99 (0,88 ; 1,12)
PMB2948 (B24)	1250	21,1	(22,70 ; 25,48)	516	25,3	(23,08 ; 27,72)	479	25,2	(23,03 ; 27,58)	0,95 (0,85 ; 1,06)	0,95 (0,86 ; 1,06)	1,00 (0,88 ; 1,14)

a Nombre de sujets avec des titres hSBA valides et déterminés pour la souche donnée, au prélèvement sanguin post-vaccination.
b MGT (moyenne géométrique des titres) calculée à partir de tous les sujets avec des titres de hSBA valides et déterminés au point de mesure.
c Intervalle de confiance (IC) basé sur la distribution de Student pour la moyenne logarithmique des concentrations ou la moyenne du ratio.
d Ratio de MGT
e Objectif d'uniformité des lots atteint si IC à 95% pour toutes les paires de GMR entre les lots compris dans l'intervalle (0,5 ; 2) pour les 2 souches.

(23)

Les courbes de distribution cumulative inverse montrent la distribution des titres hSBA pour les quatre souches primaires (PMB80 A22, PMB2001 A56, PMB2948 B24, PMB2707 B44). Ces courbes montrent qu'une proportion substantiellement élevée de participants ont obtenu la LLOQ (1:16 pour A22, 1:8 pour A56, B24 et B44) pour chaque souche après la deuxième vaccination, et qu'une proportion plus élevée de participants ont obtenu le titre hSBA \geq LLOQ après la troisième vaccination (Figure 8).

Figure 8. Courbes de distribution cumulative inverse pour chacune des souches primaires - Population d'immunogénicité évaluable.



(23)

3.2.2. Étude B1971016

L'étude B1971016 était une autre étude de phase III dont l'objectif principal était d'évaluer la réponse immunitaire mesurée par hSBA avec 4 souches primaires (2 sous-familles LP2086 A et 2 sous-familles LP2086 B), mesurée un mois après la troisième vaccination avec TRUMENBA® (23). L'étude a été randomisée, contrôlée par placebo, en aveugle pour les observateurs et menée dans plusieurs pays. Les 3300 participants étaient des adultes âgés de 18 à 25 ans, ils ont reçu le vaccin TRUMENBA® (ou solution saline) à 0, 2 et 6 mois et ils ont eu des visites de prise de sang à 0, 3 et 7 mois (Tableau 12).

Tableau 12. Schéma vaccinal de l'étude B1971016.

	Vaccination 1	Vaccination 2	Post-Vaccination 2 Blood Draw	Vaccination 3	Post-Vaccination 3 Blood Draw	12-Month Final Telephone Contact
Visit number	1	2	3	4	5	6
Approximate month	0	2	3	6	7	12
Group 1 (N=2475)	rLP2086	rLP2086		rLP2086		Telephone Contact
Group 2 (N=825)	Saline	Saline		Saline		Telephone Contact
Blood draw	~20 mL		~20 mL		~20 mL	
Blood draw (subset)	~20 mL		~20 mL		~100 mL	

(23)

La proportion de participants qui ont obtenu une multiplication par un facteur > 4 du titre hSBA pour chaque souche après 3 doses est indiquée dans le Tableau 13. L'objectif principal de l'étude a donc été atteint parce que la limite inférieure de l'IC à 95 % était supérieure au seuil de la limite inférieure préétablie pour chaque souche.

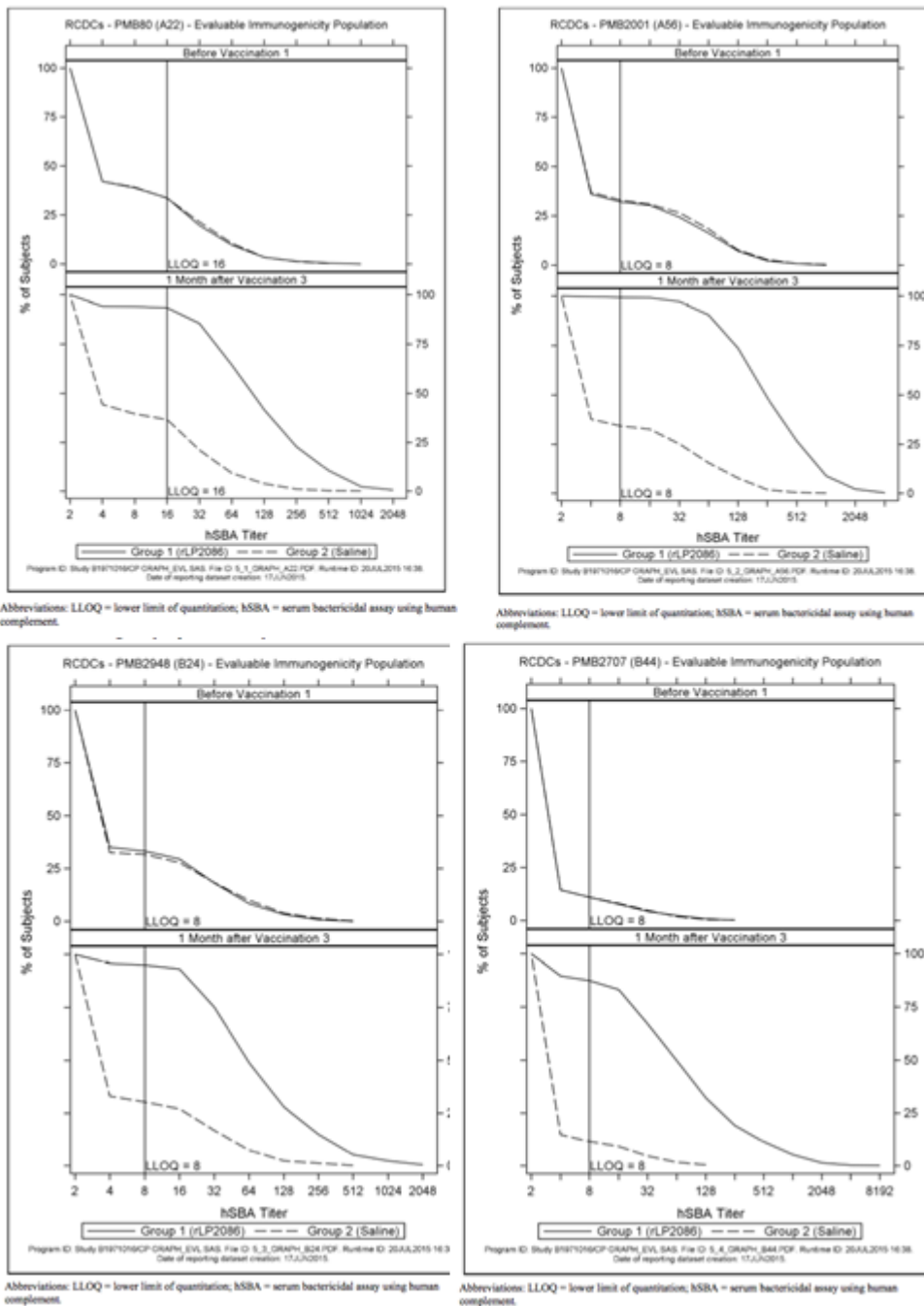
Tableau 13. Analyse primaire d'immunogénicité - Patients ayant obtenu une multiplication par 4 du titre de hSBA par rapport à l'inclusion et une réponse composite un mois après la 3ème vaccination pour les souches primaires – population d'immunogénicité évaluable.

Souche (variant)	Groupe vacciné : Groupe 1 Trumenba® Lot 1			Borne inférieure Seuil ^d
	N ^a	n ^b (%)	(IC 95%) ^c	
Titre hSBA augmenté de 4 fois par rapport à l'inclusion^e				
PMB80 (A22)	1695	1365 (80,5)	(78,6 ; 82,4)	55%
PMB2001 (A56)	1642	1477 (90,0)	(88,4 ; 91,4)	85%
PMB2948 (B24)	1675	1328 (79,3)	(77,3 ; 81,2)	50%
PMB2707 (B44)	1696	1350 (79,6)	(77,6 ; 81,5)	60%
Réponse composite de hSBA (titre de hSBA ≥ LIQ)				
Pour les 4 souches primaires	1664	1413 (84,9)	(83,1 ; 86,6)	60%
<p>a Nombre de sujets avec des titres hSBA valides et déterminés pour la souche donnée au point de mesure et à l'inclusion ou pour les 4 souches dans le cadre de la réponse composite.</p> <p>b Nombre de sujets qui ont atteint un titre hSBA au moins 4 fois supérieur à l'inclusion pour la souche donnée ou pour les 4 souches qui ont obtenu un titre de hSBA ≥ limite inférieure de quantification.</p> <p>c Intervalle de confiance bilatéraux (IC) basé sur la proportion de sujets observés en utilisant la méthode de Clopper et Pearson.</p> <p>d Si la borne inférieure de l'IC à 95% est supérieure au seuil correspondant, l'objectif d'immunogénicité était atteint.</p> <p>e L'inclusion est définie par un prélèvement sanguin avant la 1ère vaccination.</p>				

(23)

Les courbes de distribution cumulative inverse montrent la distribution des titres hSBA pour les quatre souches primaires (PMB80 A22, PMB2001 A56, PMB2948 B24, PMB2707 B44). Ces courbes montrent qu'une proportion substantiellement élevée de participants ont obtenu la LLOQ (1:16 pour A22, 1:8 pour A56, B24 et B44) pour chaque souche après la troisième vaccination (Figure 9).

Figure 9. Courbes de distribution cumulative inverse pour chacune des souches primaires - Population d'immunogénicité évaluable.



(23)

3.2.3. Étude B1971012

L'étude B1971012 était une évaluation de phase II de schémas de vaccination à 2 et 3 doses chez 1713 sujets âgés de 11 à 18 ans (24). Plusieurs schémas vaccinaux différents ont été évalués (Tableau 14), et l'objectif principal de l'étude était de mesurer par hSBA la réponse immunitaire des quatre souches un mois après la dose finale de TRUMENBA®.

Tableau 14. Schéma vaccinal de l'étude B1971012.

Mois	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4
	0	1	2	6
Groupe 1 (n=365)	Trumenba [®]	Trumenba [®]	Solution saline	Trumenba [®]
Groupe 2 (n=360)	Trumenba [®]	Solution saline	Trumenba [®]	Trumenba [®]
Groupe 3 (n=371)	Trumenba [®]	Solution saline	Solution saline	Trumenba [®]
Groupe 4 (n=241)	Trumenba [®]	Solution saline	Trumenba [®]	Solution saline
Groupe 5 (n=113)	Solution saline	Solution saline	Trumenba [®]	Trumenba [®]

La solution saline est une solution de chlorure de sodium à 0,9% administrée en dose de 0,5 ml.

(24)

Les résultats des groupes 1, 2 et 3 sont présentés dans le Tableau 15. Pour les groupes 1 et 2, la limite inférieure de 97,5 % de l'IC pour la proportion de participants ayant obtenu des titres hSBA >LLOQ était supérieure à 50 % pour chaque souche ; ces schémas de vaccination ont donc atteint l'objectif principal de l'étude.

Tableau 15. Proportion de sujets avec un titre hSBA ≥ limite inférieure de quantification pour chacune des souches primaires, un mois après la dernière dose de TRUMENBA® - population d'immunogénicité évaluable.

Souche (variant)	Groupes vaccinés											
	Groupe 1 0, 1-6 mois				Groupe 2 0, 2-6 mois				Groupe 3 0-6 mois			
	N ^a	n ^b (%)	(IC 95%) ^c	P ^d	N ^a	n ^b (%)	(IC 95%) ^c	P ^d	N ^a	n ^b (%)	(IC 95%) ^c	P ^d
PMB80 (A22)	360	330 (91,4)	(87,5 ; 94,4)	<0,001	357	339 (95,0)	(91,7 ; 97,2)	<0,001	369	344 (93,2)	(89,7 ; 95,8)	<0,001
PMB2001 (A56)	362	360 (99,4)	(97,8 ; 100,0)	<0,001	359	355 (98,9)	(96,9 ; 99,8)	<0,001	370	364 (98,4)	(96,2 ; 99,5)	<0,001
PMB2948 (B24)	354	315 (89,0)	(84,7 ; 92,4)	<0,001	354	313 (88,4)	(84,1 ; 91,9)	<0,001	359	291 (81,1)	(76,0 ; 85,5)	<0,001
PMB2707 (B44)	356	315 (88,5)	(84,1 ; 92,0)	<0,001	352	303 (86,1)	(81,4 ; 90,0)	<0,001	356	276 (77,5)	(72,2 ; 82,3)	<0,001

Population d'immunogénicité évaluable.
a Nombre de sujets avec des titres de hSBA valides et déterminés pour la souche donnée.
b Nombre de sujets qui ont obtenu un titre de hSBA ≥ limite inférieure de quantification pour la souche donnée. Pour les sujets des groupes 1 et 2, le titre de hSBA était mesuré un mois après la 3^{ème} dose de Trumenba[®] administrée. Pour les sujets du groupe 3, le titre de hSBA a été mesuré un mois après la 2^{ème} dose de Trumenba[®] administrée.
c Intervalle de confiance bilatéraux (IC) basé sur la proportion de sujet observée en utilisant la méthode de Clopper et Pearson.
d Les taux de réponse sont comparés à 50% (ie : la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5% est > à 50% du taux de réponse à la limite inférieure de quantification) en utilisant le test d'intervalle unilatéral sur la distribution binomiale. p < 0,0125 est considéré comme significatif.

(24)

D'autres analyses ont comparé la réponse immunitaire de différents schémas à 2 et 3 doses (Tableau 16). La proportion de sujets ayant obtenu une réponse >4 fois le taux de base supérieure du titre hSBA pour les trois différents schémas à 2 doses indique que les réponses au vaccin sont les plus élevées pour le schéma à 0, 6 mois.

Tableau 16. Proportion de sujets avec un titre hSBA multiplié par 4 par rapport à l'inclusion pour les quatre souches dans groupes 1, 3 et 4 – population évaluable.

fHBP Variant	Percentage of Subjects (95% CI)		
	0- and 1-Month	0- and 2-Month	0- and 6-Month
≥4-Fold response			
A22	59.0 (52.0, 65.7)	73.8 (70.0, 77.3)	80.7 (76.2, 84.6)
A56	89.4 (84.4, 93.2)	91.8 (89.2, 93.9)	90.4 (86.8, 93.3)
B24	53.1 (46.1, 60.0)	56.1 (52.0, 60.2)	65.5 (60.4, 70.5)
B44	50.5 (43.5, 57.5)	57.0 (52.8, 61.1)	66.8 (61.6, 71.6)
Composite response			
Before vaccination	4.0 (1.7, 7.7)	3.6 (2.2, 5.5)	3.2 (1.6, 5.6)
After 2 doses	51.0 (43.8, 58.3)	56.8 (52.5, 61.0)	73.5 (68.5, 78.1)

Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; fHBP = factor H binding protein; hSBA = serum bactericidal assay using human complement; SCE = summary of clinical efficacy.

(24)

Enfin, le Tableau 17 montre que la réponse immunitaire au vaccin pour le schéma 0, 6 mois est similaire au schéma 0, 2, 6 mois et au schéma 0, 1, 6 mois.

Tableau 17. Proportion de sujets avec un titre hSBA multiplié par 4 par rapport à l'inclusion pour les quatre souches dans chaque groupe – population évaluable.

fHBP Variant	Percentage of Subjects (95% CI)		
	0-, 1- and 6-Month	0-, 2- and 6-Month	0- and 6-Month
≥4-Fold response			
A22	78.1 (73.4, 82.3)	84.0 (79.7, 87.6)	80.7 (76.2, 84.6)
A56	93.4 (90.2, 95.8)	94.2 (91.2, 96.4)	90.4 (86.8, 93.3)
B24	74.6 (69.8, 79.1)	75.4 (70.6, 79.8)	65.5 (60.4, 70.5)
B44	82.2 (77.8, 86.0)	81.7 (77.2, 85.6)	66.8 (61.6, 71.6)
Composite response			
Before vaccination	3.5 (1.8, 6.1)	2.4 (1.0, 4.7)	3.2 (1.6, 5.6)
After final dose	83.1 (78.6, 86.9)	81.7 (77.3, 85.7)	73.5 (68.5, 78.1)

Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; fHBP = factor H binding protein; hSBA = serum bactericidal assay using human complement.

(24)

L'étude B1971012 démontre que les bienfaits de la vaccination par TRUMENBA® dépendent du calendrier d'administration.

3.2.4. Étude B1971010

L'étude B1971010 a évalué la réponse immunitaire induite lors d'une co-administration de REPEVAX®. L'objectif principal était que la réponse au schéma de TRUMENBA® (0, 2 et 6 mois) plus une dose de REPEVAX® à mois 0 soit non inférieure à la réponse induite uniquement par REPEVAX® (25). 749 participants âgés de 10 à 18 ans ont été inclus dans l'étude. La non-infériorité a été atteinte si l'IC à 95 % inférieur pour la différence entre les deux groupes était supérieur de -10 %.

La différence dans la proportion de participants entre les deux groupes 1 mois après l'administration de REPEVAX® était de :

- 0,0 % pour l'anatoxine diphtérique (IC 95 % : -1,6 ; 1,5) ;
- 0.0 % pour l'anatoxine tétanique ;
- 0.0 % pour l'hémagglutinine filamenteuse de la coqueluche (IC 95 % : -1,1 ; 1,1) ;
- 0.0 % pour la pertactine de la coqueluche (IC 95 % : -1,1 ; 1,1) ;
- 0.0 % pour le poliovirus de type 1 (IC 95 % : -1,1 ; 1,1) ;

- 0.0 % pour le poliovirus de type 2 (IC 95 % : -1,1 ; 1,1) ;
- 0.0% pour le poliovirus de type 3 (IC 95 % : -1,1 ; 1,1) ;
- -1,3 % pour l'anatoxine pertussique (IC 95 % : -4,7 ; 1,9) ;
- -1,2 % pour l'antiglobinogène fimbrial de type 2 + 3 (IC 95 % : -3,6, 0,8).

Ces résultats démontrent que la non-infériorité a été atteinte.

3.2.5. Étude B1971011

L'étude B1971011 visait à évaluer la réponse immunitaire lors d'une co-administration avec GARDASIL® chez 2 499 participants âgés de 11 à 18 ans. Un groupe a reçu TRUMENBA® (schéma de 0, 2, 6 mois) plus GARDASIL®, un groupe a reçu TRUMENBA® (schéma de 0, 2, 6 mois) plus solution saline et un groupe a reçu GARDASIL® (schéma de 0, 2, 6 mois) plus solution saline. La réponse immunitaire aux quatre antigènes de GARDASIL® a été évaluée, et la non-infériorité serait atteinte si la limite inférieure des IC à 95 % de ratio des MGT était supérieure à 0,67 pour chacun de ces quatre antigènes des infections à papillomavirus humain (HPV).

Le Tableau 18 montre que les critères de non-infériorité ont été respectés pour tous les antigènes du HPV sauf un, l'antigène HPV-18.

Tableau 18. Les MGT induites pour les quatre antigènes du HPV.

MGT	Groupe 1	Groupe 3	Ratio, limite inférieure
HPV-6	451.8	550.3	0.72
HPV-11	892.9	1084.3	0.74
HPV-16	3695.4	4763.4	0.68
HPV-18	744.0	1047.4	0.62

3.2.6. Étude B1971015

2648 participants âgés de 10 à 12 ans ont été randomisés pour recevoir TRUMENBA® co-administré avec les vaccins MENACTRA® et ADACEL®. Les trois groupes étaient :

- TRUMENBA® à 0, 2, 6 mois plus MENACTRA® et ADACEL® à 0 mois ;
- MENACTRA® et ADACEL à 0 mois plus solution saline à 0, 2, 6 mois ;
- TRUMENBA® à 0, 2, 6 mois plus MENACTRA® et ADACEL® à 7 mois.

Lors des tests de non-infériorité, les critères étaient que la limite inférieure du rapport de l'IC MGT à 95 % était de 0,67, pour tous les antigènes. La plage de résultats était de 0,88 à 1,02 pour tous les antigènes, donc la non-infériorité a été atteinte.

3.2.7. Étude B1971042

Treize participants âgés de 24 à 62 ans ont reçu TRUMENBA® selon un schéma à 3 doses de 0, 2 et 6 mois, évaluant la réponse immunitaire des adultes à l'aide d'un petit échantillon dans une étude à un seul groupe. Six participants ont été inclus dans la population évaluable.

La réponse immunitaire a été évaluée un mois après l'administration de la troisième dose de TRUMENBA®. 6 participants sur 6 avaient un titre hSBA \geq LLOQ pour le PMB80 A22 et le PMB2948 B24. 5 participants sur 5 avaient un titre hSBA \geq LLOQ pour le PMB2001 A56 et 3 participants sur 6 avaient un titre hSBA \geq LLOQ pour le PMB2707 B44.

3.2.8. Étude B1971003

Cette étude de phase I/II a été réalisée avec 60 participants âgés de 18 à 40 ans, qui ont tous reçu TRUMENBA® selon un schéma à 3 doses (0, 1, 6 mois) (26). Les réponses immunitaires ont été évaluées à l'aide des souches suivantes : PMB1745 A05 qui est homologue à rLP2086-A05, et PMB17 B02, homologue à rLP2086-B01. La proportion de participants ayant un titre hSBA $\geq 1:4$ pour les souches testées était de 74,5 % et 69,6 % après la deuxième dose, respectivement, et de 94,3 % et 94,1 % après la troisième dose, respectivement.

3.2.9. Étude B1971004

Cette étude de phase I a randomisé 48 adultes âgés de 18 à 40 ans pour recevoir soit TRUMENBA® ou DTCoq/solution saline sur une période de 0, 2, 6 mois (27). Les participants qui ont reçu TRUMENBA® ont reçu du rLP2086 bivalent à des doses de 60 µg, 120 µg ou 200 µg. Les résultats détaillés n'ont pas été présentés dans le dossier clinique, mais il a été indiqué que des augmentations des IgG MGT ont été observées pour chaque régime, avec une augmentation des IgG MGT après chaque dose.

3.2.10. Étude B1971005

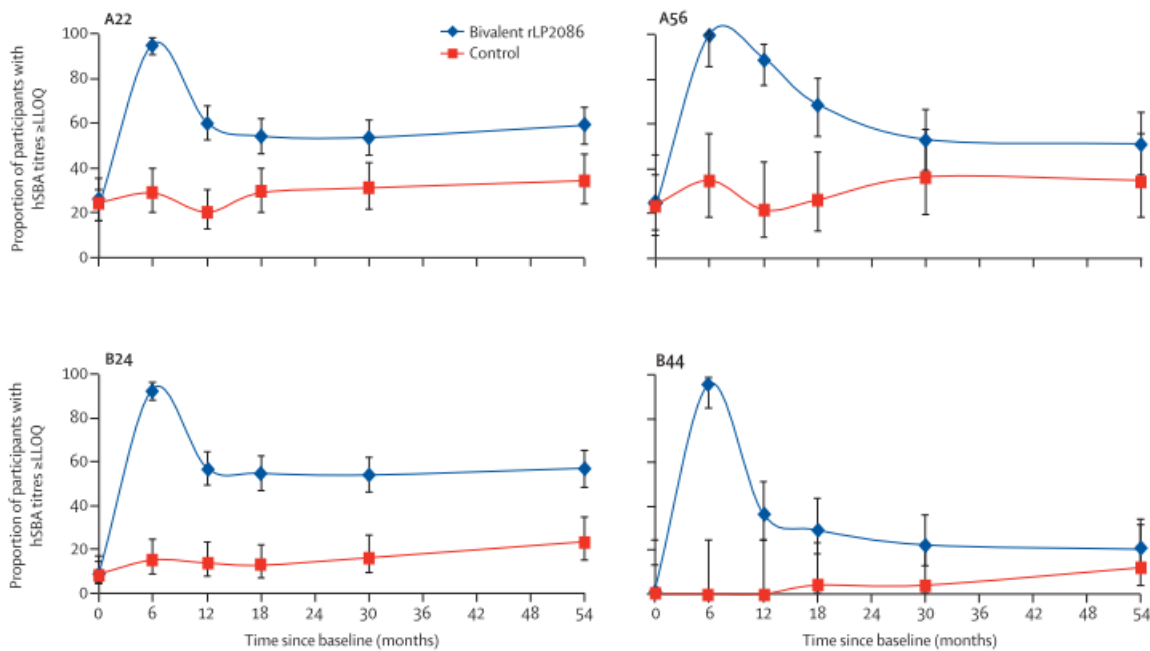
L'étude B1971005 était une étude de phase II randomisée, contrôlée par placebo, à simple insu, de phase II, visant à évaluer l'immunogénicité des schémas posologiques de TRUMENBA® à 60 µg, 120 µg et 200 µg doses selon un schéma à 3 doses (0, 2 et 6 mois) (28, 29).

511 participants âgées de 11 à 18 ans ont complété la première étape de l'étude, qui visait à évaluer l'immunogénicité des régimes vaccinaux pour les souches PMB2001 A56 et PMB2707 B44, ainsi que les souches secondaires PMB3302 A04, PMB1745 A05, PMB17 B02 et PMB1256 B03. L'objectif principal était de multiplier par 4 le titre hSBA après les doses 2 et 3. La proportion de participants qui répondaient aux critères de l'objectif principal a augmenté à mesure que la dose de rLP2086 passait de 60 µg à 120 µg, mais cela n'a pas été confirmé pour une augmentation de la dose de 120 µg à 200 µg.

Dans la deuxième étape de l'étude, 401 participants de la première étape ont subi une prise de sang 6 mois et 1 semaine après la dose finale de leur schéma pour évaluer la durée de la réponse immunitaire. Les souches utilisées dans cet essai étaient les PMB80 A22, PMB2001 A56, PMB2948 B24 et PMB2707 B44. Des tests ultérieurs ont été effectués à 12, 24 et 48 mois.

Le taux d'IgG MGT a diminué sur une période de 6 à 12 mois, selon la souche, puis est resté stable pendant 48 mois après la dose finale (Figure 10). Pour les souches PMB80 A22, PMB2001 A56 et PMB2948 B24, la proportion de sujets présentant des titres hSBA \geq LLOQ variait de 51 % à 69 % entre 12 mois et 48 mois après la dose 3. Dans le cas du PMB2707 B44, la proportion de répondants variait de 20 % à 29 %, de 12 mois à 48 mois après la dose 3.

Figure 10. Pourcentages de participants ayant obtenu des titres hSBA \geq LLOQ pour chacune des 4 souches primaires par point temporel au cours de l'étape de persistance. Les barres d'erreur représentent des IC 95 %.



(30)(32)

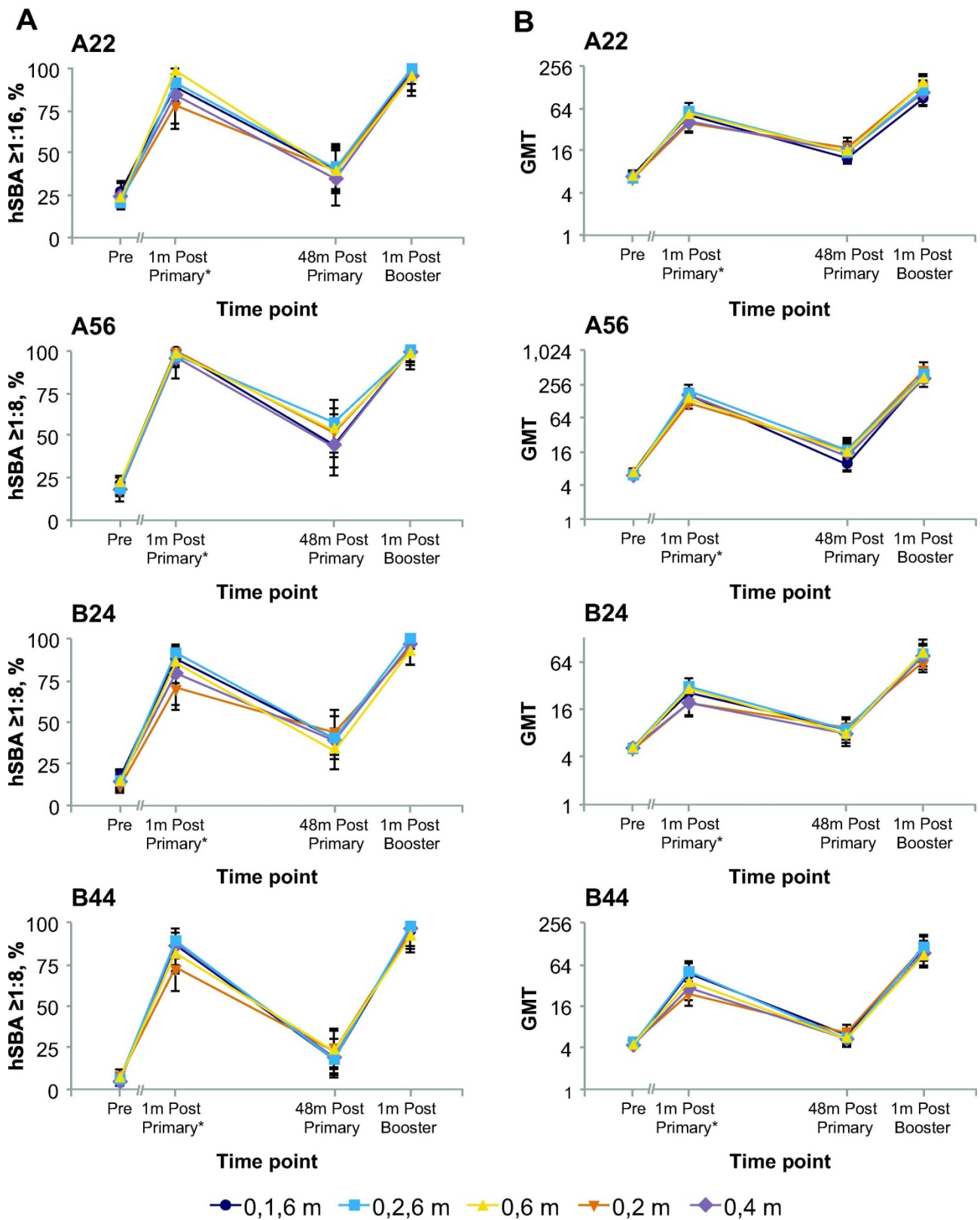
3.2.11. Étude B1971033

Une extension de l'étude B1971012, cette étude visait à évaluer la réponse immunitaire à une dose de rappel administrée 48 mois après un schéma à 2 ou 3 doses (30).

Des prises de sang ont été effectuées 1, 12 et 26 mois après l'administration de la dose de rappel. 271 participants ont été recrutés pour cette étape de l'étude (n=59 qui ont reçu un schéma à 3 doses 0, 1, 6 mois, n=59 pour 0, 2, 6 mois, n=64 pour 0, 6 mois, n=54 pour 0, 2 mois, et n=32 pour 0, 4 mois).

91,9 à 100,0 % des sujets ont obtenu l'hSBA \geq LLOQ 1 mois après le rappel. Les réponses hSBA et les MGT après l'administration d'une dose de rappel unique environ 48 mois après la primovaccination dans le groupe ayant reçu le calendrier à 2 doses n'étaient pas statistiquement différentes de celles du groupe ayant reçu le calendrier à 3 doses (Figure 11).

Figure 11. Pourcentages de participants ayant obtenu des titres hSBA \geq LLOQ et des MGT pour chacune des 4 souches primaires par point dans le temps pendant la phase de rappel. Les barres d'erreur représentent des IC 95%.



(30)

3.2.12. Conclusion des données sur l'immunogénicité

L'étude B1971012 de phase II montre que la réponse immunitaire provoquée par TRUMENBA® dépend du calendrier d'administration du vaccin. Dans cet essai de phase II, la réponse immunitaire pour un schéma à 2 doses à 6 mois d'intervalle semble équivalente à celle des schémas à 3 doses.

Un court intervalle de temps entre les deux premières doses entraîne une réponse plus faible. En cas d'épidémie, un schéma rapide de 0, 1-2, 5-6 mois fournit une réponse immunitaire protectrice précoce puis une protection maximale avec la dose finale.

Les principaux objectifs des études de phase III ont été atteints pour toutes les souches, pour les résultats d'immunogénicité et l'uniformité des lots.

Les études évaluant l'impact sur la réponse immunitaire lors de co-administrations vaccinales montrent peu de changement dans la réponse pour tous les vaccins étudiés.

3.3. Efficacité en vie réelle : « effectiveness »

Aucune étude sur l'efficacité en vie réelle n'a été incluse dans le dossier. En raison de la faible incidence des infections invasives à méningocoques causées par le sérotype B, les études d'efficacité ne sont pas réalisables.

3.4. L'impact sur le portage

Aucune donnée n'a été soumise par le laboratoire concernant l'impact éventuel de TRUMENBA® sur le portage rhinopharyngé.

Des études menées lors d'épidémies en 2015 et 2016 dans des universités américaines ont permis d'évaluer l'impact du vaccin sur le portage rhinopharyngé chez les adolescents. Aucun impact n'a été mis en évidence dans une épidémie à Rhode Island (31), les taux de portage des méningocoques du sérotype B, confirmés par la RT-PCR, restant stables pendant toute la durée du programme de vaccination.

Au cours d'une épidémie en Oregon en 2015 et 2016, un programme de vaccination et une évaluation similaire ont été réalisés (32). Cette fois, les vaccins BEXSERO® et TRUMENBA® ont été utilisés pendant l'épidémie pour vacciner les étudiants. Peu de participants ont terminé le programme de vaccination, soit 64 personnes sur une cohorte de 3802 (1,7 %). Les taux de portage des méningocoques du sérotype B sont demeurés stables pendant toute la période à l'étude, soit de 1,2 à 2,4 %. L'étude n'a pas fait état des taux de portage selon le vaccin utilisé.

Les deux études n'ont pas démontré d'impact sur le portage pendant les épidémies. Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'impact sur le portage dans des situations autres que les épidémies. Une étude qui sera menée au Royaume-Uni évaluera l'impact de BEXSERO® et TRUMENBA® sur le portage de méningocoques chez les adolescents âgés de 16 à 18 ans (33). Les données devraient être publiées en 2022.

Au total, on ne dispose pas de données actuellement en faveur d'un impact sur le portage de la vaccination par TRUMENBA®.

3.5. Sécurité et tolérance

Plusieurs études évaluant la sécurité et la tolérance du vaccin ont été soumises dans le dossier clinique :

→ Études pivotales de phase III

- B1971009, chez les adolescents âgés de 10 à 18 ans ;
- B1971014, chez les adolescents et jeunes adultes âgés de 10 à 25 ans ;
- B1971016, chez les adolescents et jeunes adultes âgés de 10 à 25 ans ;

→ Études de phase II

- B1971010, chez les adolescents âgés de 10 à 18 ans, en co-administration avec le vaccin REPEVAX® ;
- B1971011, chez les adolescents âgés de 10 à 18 ans, en co-administration avec le vaccin GARDASIL® ;
- B1971015, chez les adolescents âgés de 10 à 12 ans, en co-administration avec les vaccins MENACTRAC® et ADACEL® ;

→ Premières études (phase I ou I/II)

- B1971004, chez les adultes âgés de 18 à 40 ans ;
- B1971005, chez les adolescents âgés de 11 à 18 ans.

3.5.1. Résumé des données de base sur la sécurité

Un ensemble de données de base sur la sécurité vaccinale a été compilé, comprenant les résultats des études B1971004, B1971004, B1971005, B1971009, B1971010, B1971011, B1971014, B1971015 et B1971016. Les résultats sont présentés dans le Tableau 19 et le Tableau 20. La sécurité a été évaluée sur la base des informations relatives aux événements locaux et systémiques sollicités ainsi qu'aux événements indésirables non sollicités.

Tableau 19. Résumé des événements indésirables survenus au cours de la phase de vaccination - participants ayant reçu au moins une dose de TRUMENBA® selon un calendrier de 0, 2 et 6 mois.

	rLP2086 ^a		Control ^b	
	n/N (%)	(95% CI)	n/N (%)	(95% CI)
AE reported during the vaccination phase	5669/13284 (42.68)	(41.83, 43.52)	2296/5509 (41.68)	(40.37, 42.99)
AE reported within 30 days after Dose 1	2274/13284 (17.12)	(16.48, 17.77)	773/5509 (14.03)	(13.12, 14.98)
AE reported within 30 days after Dose 2	1767/12271 (14.40)	(13.78, 15.03)	660/5180 (12.74)	(11.84, 13.68)
AE reported within 30 days after Dose 3	1346/11441 (11.76)	(11.18, 12.37)	526/4897 (10.74)	(9.89, 11.64)
AE reported within 30 days after Dose 1 or Dose 2	3382/13284 (25.46)	(24.72, 26.21)	1262/5509 (22.91)	(21.80, 24.04)
AE reported within 30 days after any dose	4112/13284 (30.95)	(30.17, 31.75)	1563/5509 (28.37)	(27.18, 29.58)
Related AE reported during the vaccination phase	1511/13284 (11.37)	(10.84, 11.93)	336/5509 (6.10)	(5.48, 6.76)
Related AE reported within 30 days after Dose 1	1094/13284 (8.24)	(7.77, 8.72)	221/5509 (4.01)	(3.51, 4.56)
Related AE reported within 30 days after Dose 2	585/12271 (4.77)	(4.40, 5.16)	95/5180 (1.83)	(1.49, 2.24)
Related AE reported within 30 days after Dose 3	378/11441 (3.30)	(2.98, 3.65)	72/4897 (1.47)	(1.15, 1.85)
Related AE reported within 30 days after Dose 1 or Dose 2	1346/13284 (10.13)	(9.62, 10.66)	280/5509 (5.08)	(4.52, 5.70)
Related AE reported within 30 days after any dose	1502/13284 (11.31)	(10.77, 11.86)	329/5509 (5.97)	(5.36, 6.63)
Severe AE reported during the vaccination phase	432/13284 (3.25)	(2.96, 3.57)	159/5509 (2.89)	(2.46, 3.36)
Severe AE reported within 30 days after Dose 1	139/13284 (1.05)	(0.88, 1.23)	43/5509 (0.78)	(0.57, 1.05)
Severe AE reported within 30 days after Dose 2	85/12271 (0.69)	(0.55, 0.86)	34/5180 (0.66)	(0.45, 0.92)
Severe AE reported within 30 days after Dose 3	74/11441 (0.65)	(0.51, 0.81)	26/4897 (0.53)	(0.35, 0.78)
Severe AE reported within 30 days after Dose 1 or Dose 2	218/13284 (1.64)	(1.43, 1.87)	76/5509 (1.38)	(1.09, 1.72)
Severe AE reported within 30 days after any dose	287/13284 (2.16)	(1.92, 2.42)	98/5509 (1.78)	(1.45, 2.16)
Immediate AE ^c reported within 30 minutes after any dose	214/13074 (1.64)	(1.43, 1.87)	69/5376 (1.28)	(1.00, 1.62)
Immediate AE reported within 30 minutes after Dose 1	116/13074 (0.89)	(0.73, 1.06)	39/5376 (0.73)	(0.52, 0.99)
Immediate AE reported within 30 minutes after Dose 2	77/12065 (0.64)	(0.50, 0.80)	19/5053 (0.38)	(0.23, 0.59)
Immediate AE reported within 30 minutes after Dose 3	42/11240 (0.37)	(0.27, 0.50)	14/4774 (0.29)	(0.16, 0.49)
Immediate AE reported within 30 minutes after Dose 1 or Dose 2	179/13074 (1.37)	(1.18, 1.58)	56/5376 (1.04)	(0.79, 1.35)

Abbreviation: AE = adverse event; Gardasil is HPV (human papillomavirus vaccine); a quadrivalent vaccine containing HPV types 6, 11, 16, and 18);

MCV4 = meningococcal [Groups A, C, Y and W-135] polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine; Repevax is dTaP/IPV (diphtheria, tetanus, acellular pertussis/inactivated poliomyelitis virus vaccine); Tdap = tetanus, low-dose diphtheria, and low-dose acellular pertussis vaccine; HAV = hepatitis A virus vaccine.

Note: Studies B1971004, B1971005, B1971009, B1971010, B1971011, B1971014, B1971015, and B1971016 are summarized in this table.

Note: For B1971004 and B1971005, both life-threatening and severe adverse events were included as "Severe AE".

- The rLP2086 arm from B1971009 combined Group 1 (Lot 1), Group 2 (Lot 2), and Group 3 (Lot 3); the rLP2086 arm from B1971010 received Repevax at Month 0 in addition to rLP2086 at Months 0, 2, and 6; the rLP2086 arm from B1971011 combined Group 1 (both Gardasil and rLP2086 at Months 0, 2, and 6) and Group 2 (both saline and rLP2086 at Months 0, 2, and 6); the rLP2086 arm from B1971015 combined Group 1 (MCV4 and Tdap at Month 0 in addition to rLP2086 at Months 0, 2, and 6) and Group 3 (saline at Month 0 in addition to rLP2086 at Months 0, 2, and 6).
- The control arm from B1971004 received Tdap at Month 0 and saline at Months 2 and 6; the control arm from B1971010 received Repevax at Month 0 and saline at Months 0, 2, and 6; the control arm from B1971011 received Gardasil and saline at Months 0, 2, and 6; the control arm from B1971015 received MCV4, Tdap, and saline at Month 0 and saline at Months 2 and 6; the control arm from B1971009 and B1971014 received HAV vaccine at Months 0 and 6 and saline at Month 2.
- B1971004 and B1971005 were not included because adverse events start time was not recorded.

Program ID: ISS/ISE/CP SAF_AE_POOLED_8.SAS. Runtime ID: 02NOV2015 16:26. File ID: 4_001_SAF_AE_POOL_CORE_MAA.HTM.

Les événements indésirables ont été signalés dans les deux groupes avec des pourcentages semblables. Le pourcentage de participants ayant signalé des événements indésirables graves et des événements indésirables immédiats était également semblables, mais les receveurs de TRUMENBA® ont signalé plus d'événements indésirables (11,37 % vs 6,10 %) que le groupe de contrôle. La proportion de participants qui ont signalé des événements indésirables ayant entraîné leur retrait de l'étude était faible dans les deux groupes (1,05 % vs 0,51 %).

Tableau 20. Résumé des événements indésirables et des événements indésirables graves survenus au cours de la phase de vaccination - participants ayant reçu au moins une dose de TRUMENBA® selon un calendrier de 0, 2 et 6 mois.

	rLP2086 ^a		Control ^b	
	n/N (%)	(95% CI)	n/N (%)	(95% CI)
SAE reported during the vaccination phase	153/13284 (1.15)	(0.98, 1.35)	74/5509 (1.34)	(1.06, 1.68)
SAE reported within 30 days after Dose 1	29/13284 (0.22)	(0.15, 0.31)	17/5509 (0.31)	(0.18, 0.49)
SAE reported within 30 days after Dose 2	25/12271 (0.20)	(0.13, 0.30)	14/5180 (0.27)	(0.15, 0.45)
SAE reported within 30 days after Dose 3	28/11441 (0.24)	(0.16, 0.35)	8/4897 (0.16)	(0.07, 0.32)
SAE reported within 30 days after any dose	81/13284 (0.61)	(0.48, 0.76)	37/5509 (0.67)	(0.47, 0.92)
SAE reported during the follow-up phase	61/11844 (0.52)	(0.39, 0.66)	36/4986 (0.72)	(0.51, 1.00)
SAE reported prior to Dose 3 ^c	130/13284 (0.98)	(0.82, 1.16)	69/5509 (1.25)	(0.98, 1.58)
SAE reported after Dose 3 ^d	85/11441 (0.74)	(0.59, 0.92)	42/4897 (0.86)	(0.62, 1.16)
SAE reported throughout the study	213/13284 (1.60)	(1.40, 1.83)	106/5509 (1.92)	(1.58, 2.32)
Related SAE reported throughout the study	5/13284 (0.04)	(0.01, 0.09)	2/5509 (0.04)	(0.00, 0.13)
Medically attended AE ^e reported during the vaccination phase	2090/8960 (23.33)	(22.45, 24.22)	864/3627 (23.82)	(22.44, 25.24)
Medically attended AE reported within 30 days after Dose 1	505/8960 (5.64)	(5.17, 6.13)	208/3627 (5.73)	(5.00, 6.54)
Medically attended AE reported within 30 days after Dose 2	447/8268 (5.41)	(4.93, 5.92)	202/3399 (5.94)	(5.17, 6.79)
Medically attended AE reported within 30 days after Dose 3	415/7664 (5.41)	(4.92, 5.95)	181/3194 (5.67)	(4.89, 6.53)
Medically attended AE reported within 30 days after any dose	1198/8960 (13.37)	(12.67, 14.09)	511/3627 (14.09)	(12.97, 15.26)
Medically attended AE ^e reported during the follow-up phase	920/7991 (11.51)	(10.82, 12.23)	387/3276 (11.81)	(10.73, 12.97)
Medically attended AE ^e reported prior to Dose 3 ^c	1867/8960 (20.84)	(20.00, 21.69)	768/3627 (21.17)	(19.85, 22.54)
Medically attended AE ^e reported after Dose 3 ^d	1195/7664 (15.59)	(14.79, 16.42)	514/3194 (16.09)	(14.83, 17.41)
Medically attended AE ^e reported throughout the study	2514/8960 (28.06)	(27.13, 29.00)	1047/3627 (28.87)	(27.40, 30.37)
Newly diagnosed chronic medical conditions reported during the vaccination phase	79/13284 (0.59)	(0.47, 0.74)	41/5509 (0.74)	(0.53, 1.01)
Newly diagnosed chronic medical conditions reported within 30 days after Dose 1	12/13284 (0.09)	(0.05, 0.16)	6/5509 (0.11)	(0.04, 0.24)
Newly diagnosed chronic medical conditions reported within 30 days after Dose 2	18/12271 (0.15)	(0.09, 0.23)	7/5180 (0.14)	(0.05, 0.28)
Newly diagnosed chronic medical conditions reported within 30 days after Dose 3	6/11441 (0.05)	(0.02, 0.11)	8/4897 (0.16)	(0.07, 0.32)
Newly diagnosed chronic medical conditions reported within 30 days after any dose	36/13284 (0.27)	(0.19, 0.37)	21/5509 (0.38)	(0.24, 0.58)
Newly diagnosed chronic medical conditions reported during the follow-up phase	29/11844 (0.24)	(0.16, 0.35)	16/4986 (0.32)	(0.18, 0.52)
Newly diagnosed chronic medical conditions reported prior to Dose 3 ^c	75/13284 (0.56)	(0.44, 0.71)	34/5509 (0.62)	(0.43, 0.86)
Newly diagnosed chronic medical conditions reported after Dose 3 ^d	33/11441 (0.29)	(0.20, 0.40)	23/4897 (0.47)	(0.30, 0.70)
Newly diagnosed chronic medical conditions reported throughout the study	107/13284 (0.81)	(0.66, 0.97)	57/5509 (1.03)	(0.78, 1.34)
Neuroinflammatory conditions reported throughout the study	8/13284 (0.06)	(0.03, 0.12)	4/5509 (0.07)	(0.02, 0.19)
Autoimmune conditions reported throughout the study	18/13284 (0.14)	(0.08, 0.21)	6/5509 (0.11)	(0.04, 0.24)
AE leading to discontinuation from the study	140/13284 (1.05)	(0.89, 1.24)	28/5509 (0.51)	(0.34, 0.73)
Deaths	5/13284 (0.04)	(0.01, 0.09)	0/5509 (0.00)	(0.00, 0.07)

Abbreviation: AE = adverse event; Gardasil is HPV (human papillomavirus vaccine; a quadrivalent vaccine containing HPV types 6, 11, 16, and 18);

MCV4 = meningococcal [Groups A, C, Y and W-135] polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine; Repevax is dTaP/IPV (diphtheria, tetanus, acellular pertussis/inactivated poliomyelitis virus vaccine); SAE = serious adverse event; Tdap = tetanus, low-dose diphtheria, and low-dose acellular pertussis vaccine; HAV = hepatitis A virus vaccine.

Note: Studies B1971004, B1971005, B1971009, B1971010, B1971011, B1971015, and B1971016 are summarized in this table.

Note: Autoimmune and neuroinflammatory conditions were identified from a potential list of autoimmune/neuroinflammatory conditions. Confirmation was determined by the sponsor's global medical monitor after review of diagnostic testing and medical history.

- The rLP2086 arm from B1971009 combined Group 1 (Lot 1), Group 2 (Lot 2), and Group 3 (Lot 3); the rLP2086 arm from B1971010 received Repevax at Month 0 in addition to rLP2086 at Months 0, 2, and 6; the rLP2086 arm from B1971011 combined Group 1 (both Gardasil and rLP2086 at Months 0, 2, and 6) and Group 2 (both saline and rLP2086 at Months 0, 2, and 6); the rLP2086 arm from B1971015 combined Group 1 (MCV4 and Tdap at Month 0 in addition to rLP2086 at Months 0, 2, and 6) and Group 3 (saline at Month 0 in addition to rLP2086 at Months 0, 2, and 6).
- The control arm from B1971004 received Tdap at Month 0 and saline at Months 2 and 6; the control arm from B1971010 received Repevax at Month 0 and saline at Months 0, 2, and 6; the control arm from B1971009 and B1971014 received HAV vaccine at Months 0 and 6 and saline at Month 2.
- Prior to Dose 3³ = From Vaccination 1 to before Vaccination 3.
- After Dose 3³ = From Vaccination 3 through end of study.
- B1971009, B1971014, and B1971016 were included.

Program ID: ISS/ISE/CP SAF_AE_POOLED_8_SAE.SAS. Runtime ID: 02NOV2015 16:26. File ID: 4_029_SAF_SAE_MAA.HTM.

Le pourcentage de participants ayant signalé des événements indésirables graves était semblable dans les deux groupes pendant la phase de vaccination (1,15 % vs 1,34 %) et tout au long des études (1,60 % vs 1,92 %), ainsi que pendant la période précédant la troisième dose (0,98 % vs 1,25 %) et après la troisième dose (0,74 % vs 0,86 %).

Les pourcentages d'événements indésirables, d'événements indésirables immédiats, d'événements indésirables graves, d'événements indésirables sans gravité ayant fait l'objet d'une assistance médicale et de nouveaux diagnostics de maladies chroniques étaient identiques après la première dose et les doses suivantes. Aucun des 5 décès signalés n'a été considéré comme lié à TRUMENBA® (4 étaient des accidents de la route, 1 était un suicide 6 mois après que le participant s'était retiré de l'étude).

Si l'on tient compte des participants qui se sont retirés des essais cliniques, 46 personnes ayant reçu TRUMENBA® (sur un total de 13284 personnes) se sont retirées en raison de manifestations locales dans les 8 études contrôlées comportant une évaluation de l'innocuité. 2 participants qui ont reçu un produit contrôle (sur un total de 5509 personnes) se sont retirés en raison de manifestations locales.

31 participants ayant reçu TRUMENBA® se sont retirés des essais cliniques en raison d'événements systémiques, et 2 participants ayant reçu un produit témoin se sont retirés. Les événements systémiques qui ont le plus souvent mené au retrait des essais cliniques ont été les céphalées et la pyrexie.

3.5.2. Étude B1971009

Cette étude a également évalué l'immunogénicité de TRUMENBA® (23). La cohorte de l'étude de sécurité comprenait 3 590 participants qui ont tous reçu au moins une dose du vaccin à l'étude.

La plupart des événements indésirables étaient d'intensité légère ou modérée, et la proportion de participants ayant signalé des événements indésirables était semblable dans le groupe ayant reçu TRUMENBA® (40,74 %) et dans le groupe de contrôle (43,70 %).

La douleur était l'événement indésirable le plus souvent signalé, plus souvent chez les participants ayant reçu TRUMENBA® (92,6 % vs 58,8 % chez les adolescents, 89,6 % vs 18,2 % chez les jeunes adultes). Les proportions de participants ayant signalé des événements indésirables graves étaient semblables dans les deux groupes, sauf chez les jeunes adultes qui ont signalé des événements indésirables graves liés à la vaccination (0,1 % chez les participants ayant reçu TRUMENBA® contre 0 % dans le groupe de contrôle). Dans le cas des maladies chroniques nouvellement diagnostiquées, la fréquence des diagnostics signalés était semblable dans tous les groupes.

3.5.3. Étude B1971014

L'étude B1971014 était une étude de phase III dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité et la tolérance de TRUMENBA®. Les participants étaient âgés de 10 à 25 ans et ont reçu TRUMENBA® selon un schéma à 3 doses (0, 2 et 6 mois). Les participants ont été randomisés pour recevoir soit pour recevoir soit TRUMENBA®, soit un produit contrôle constitué par un vaccin HAV (M0 et M6) et une solution saline (M2). 5704 sujets ont reçu au moins une dose du vaccin à l'étude (3796 TRUMENBA®, 1908 le produit contrôle).

La plupart des événements indésirables signalés par les deux groupes étaient d'intensité légère ou modérée. Les participants qui ont reçu TRUMENBA® ont signalé plus d'événements indésirables pendant la phase de vaccination par rapport au groupe de contrôle (51,08 % vs 42,51 %, et 28,9% vs 12,74% reliés au traitement au cours de la vaccination) ; cette augmentation était attribuable à une plus grande proportion d'événements déclarés par les sujets ayant reçu TRUMENBA®, notamment une douleur au point d'injection (18,76% vs 7,81%), une fièvre (4,90% vs 0,84%) et un érythème au point d'injection (3,69% vs 0,31%). Parmi les événements indésirables reliés au traitement excluant les événements de réactogénicité, cette augmentation était liée aux nausées (1,16 % vs 0,42 %), une douleur aux extrémités (1,21 % vs 0,52 %), la chaleur du point d'injection (0,32 % vs 0 %) et la douleur (0,26 % vs 0 %).

Après la deuxième dose du vaccin, les participants qui ont reçu TRUMENBA® ont signalé des événements indésirables plus immédiats (0,54 % vs 0,06 %), mais aucune différence n'a été signalée après le premier et le troisième dose.

Le pourcentage de participants ayant présenté au moins un événement indésirable grave au cours de l'étude était plus faible dans le groupe ayant reçu TRUMENBA® (1,55 % vs 2,52 %).

Aucune différence n'a été signalée dans la proportion des participants qui ont signalé des maladies auto-immunes, des troubles neuroinflammatoires ou des maladies chroniques nouvellement diagnostiquées.

3.5.4. Étude B1971016

Cette étude a également évalué l'immunogénicité de TRUMENBA® (23). La cohorte de l'étude de sécurité comprenait 3 293 participants qui ont tous reçu au moins une dose du vaccin à l'étude.

Durant la phase de vaccination, la proportion de participants ayant signalé au moins un événement indésirable était plus élevée dans le groupe ayant reçu TRUMENBA® (88,75 % vs 68,98 %). Les événements indésirables les plus fréquents étaient la douleur au point d'injection (89,58 % vs 18,19 %), la fatigue (64,64 % vs 50,87 %), les céphalées (59,06 % vs 48,39 %) et la douleur musculaire (37,57 % vs 21,04 %). La proportion de participants ayant signalé des événements indésirables graves était semblable d'un groupe à l'autre (1,34 % vs 1,34 %).

3.5.5. Étude B1971010

Cette étude a également évalué l'immunogénicité de TRUMENBA® (25). La cohorte de l'étude de sécurité comprenait 749 participants qui ont tous reçu au moins une dose du vaccin à l'étude.

La proportion de participants ayant signalé des événements indésirables graves était semblable dans les deux groupes (3,21 % contre 2,38 %). Après chaque dose de vaccin, les manifestations locales ont été signalées par une proportion plus élevée de participants ayant reçu TRUMENBA® que de participants ayant reçu une solution saline. La douleur au point d'injection était la manifestation locale la plus souvent signalée après chaque injection. La plupart des cas de douleur, d'œdème et de rougeur au point d'injection étaient d'intensité légère ou modérée.

3.5.6. Étude B1971011

Cette étude a également évalué l'immunogénicité de TRUMENBA®. La cohorte de l'étude de sécurité comprenait 2 499 participants qui ont tous reçu au moins une dose du vaccin à l'étude.

Un participant qui avait reçu TRUMENBA® a présenté une néphropathie IgA 1 jour après sa première dose, mais étant donné le délai entre l'apparition de la maladie et la vaccination, il a été estimé peu probable qu'elle soit liée au vaccin.

Aucune différence significative n'a été signalée entre les groupes d'étude en ce qui concerne les événements indésirables.

3.5.7. Étude B1971015

Cette étude a également évalué l'immunogénicité de TRUMENBA®. La cohorte de l'étude de sécurité comprenait 2 648 participants qui ont tous reçu au moins une dose du vaccin à l'étude.

Treize participants ont fait état de maladies chroniques nouvellement diagnostiquées au cours de l'étude, mais aucune n'a été jugée liée au vaccin, sauf un syndrome de Raynaud. Il n'y avait pas de différence entre les groupes pour les événements indésirables graves.

3.5.8. Étude B1971004

Cette étude a également évalué l'immunogénicité de TRUMENBA® (27). La cohorte de l'étude de sécurité comprenait 48 participants qui ont tous reçu au moins une dose du vaccin à l'étude.

Aucun événement indésirable grave n'a été signalé au cours de cette étude. Pour les autres événements indésirables (troubles cardiaques, troubles gastro-intestinaux, troubles généraux, troubles du système immunitaire, infections et infestations), il n'y avait pas de différence dans le nombre de rapports d'événements indésirables entre les quatre groupes.

3.5.9. Étude B1971005

Cette étude a également évalué l'immunogénicité de TRUMENBA® (28, 29). La cohorte de l'étude de sécurité comprenait 539 participants qui ont tous reçu au moins une dose du vaccin à l'étude.

Les manifestations locales ont été plus souvent signalées par les participants ayant reçu TRUMENBA® que par les participants du groupe de contrôle. L'incidence et la gravité des manifestations et des événements indésirables n'ont pas augmenté avec les vaccinations ultérieures. La douleur au point d'injection était une manifestation locale le plus souvent signalée après chaque dose et était habituellement légère ou modérée. Les événements systémiques les plus fréquents pour toutes les doses étaient les céphalées, la fatigue et les douleurs musculaires. Au cours de la phase de vaccination, la fréquence des événements indésirables était semblable chez les participants ayant reçu TRUMENBA® à la dose de 120 µg (38,9 %), à la dose de 200 µg (47,2 %) ou un placebo (44,6 %). Des 24 événements indésirables graves signalés par 19 participants, trois sont survenus après l'injection d'un placebo et un seul (anaphylaxie potentielle) a été jugé lié au vaccin à l'étude.

3.5.10. Autres études

Après une campagne de vaccination de masse dans une université du Rhode Island en février 2015, 2124 étudiants ont été vaccinés avec TRUMENBA® (34). 94 % de la population cible a reçu au moins une dose du vaccin. 612 étudiants ont retourné des questionnaires détaillant leurs manifestations aux trois doses du vaccin (1736 ont retourné un questionnaire après la première dose, 1395 après la deuxième). Les résultats des questionnaires ont été comparés aux résultats des essais cliniques qui ont évalué la sécurité et la tolérance de TRUMENBA® (Tableau 21).

Les essais cliniques ont fait état de taux plus élevés de céphalées et de taux plus faibles de myalgie, mais d'autres événements indésirables ont été signalés à des taux similaires. Les investigateurs n'ont pas pu exclure la possibilité d'un biais de non-réponse et d'un biais de rappel qui aurait pu affecter leurs résultats.

Tableau 21. Taux d'événements indésirables rapportés et taux rapportés dans six essais cliniques après la vaccination avec TRUMENBA®.

Symptom per study	Dose 1			Dose 2			Dose 3		
	n/total	%	95% CI	n/total	%	95% CI	n/total	%	95% CI
Injection site pain									
Current	1347/1,736	0.78	0.76–0.80	894/1,395	0.64	0.62–0.67	433/609	0.71	0.67–0.74
Marshall et al ²⁴	55/60	0.92	0.82–0.97	52/57	0.91	0.81–0.97	51/55	0.93	0.82–0.98
Richmond et al ¹⁹	147/197	0.75	0.68–0.81	139/194	0.72	0.65–0.78	157/189	0.83	0.77–0.88
Senders et al ²²	906/985	0.92	0.90–0.94	786/907	0.87	0.84–0.89	720/846	0.85	0.83–0.87
Sheldon et al ²³	8/12	0.67	0.35–0.90	9/12	0.75	0.43–0.95	6/10	0.60	0.26–0.88
Vesikari et al ¹⁶	396/412	0.96	0.94–0.98	358/389	0.92	0.89–0.95	340/377	0.92	0.87–0.93
Reiner et al ²⁶	13/13	1.00	0.75–1.00	8/8	1.00	0.63–1.00	7/7	1.00	0.59–1.00
Fatigue									
Current	601/1,707	0.35	0.33–0.37	436/1,395	0.30	0.28–0.33	237/609	0.39	0.34–0.42
Marshall et al ²⁴	36/60	0.60	0.47–0.72	29/57	0.51	0.37–0.64	23/55	0.42	0.29–0.56
Richmond et al ¹⁹	87/197	0.44	0.37–0.51	58/194	0.30	0.24–0.37	63/189	0.33	0.27–0.41
Senders et al ²²	614/985	0.62	0.59–0.65	406/907	0.45	0.41–0.48	362/846	0.43	0.39–0.46
Sheldon et al ²³	4/12	0.33	0.10–0.65	3/12	0.25	0.05–0.57	4/10	0.40	0.12–0.74
Vesikari et al ¹⁶	261/412	0.63	0.59–0.68	204/389	0.52	0.47–0.58	179/377	0.48	0.42–0.53
Reiner et al ²⁶	5/13	0.38	0.14–0.68	4/8	0.50	0.16–0.84	2/7	0.29	0.04–0.71
Headache									
Current	278/1,725	0.16	0.14–0.17	157/1,395	0.11	0.09–0.12	95/609	0.15	0.12–0.18
Marshall et al ²⁴	37/60	0.62	0.48–0.74	27/57	0.47	0.34–0.61	27/55	0.49	0.35–0.63
Richmond et al ¹⁹	86/197	0.44	0.37–0.51	52/194	0.27	0.21–0.34	67/189	0.35	0.29–0.43
Senders et al ²²	540/985	0.55	0.52–0.58	370/907	0.41	0.38–0.44	294/846	0.35	0.32–0.38
Sheldon et al ²³	6/12	0.50	0.21–0.79	3/12	0.25	0.05–0.57	2/10	0.20	0.03–0.56
Vesikari et al ¹⁶	241/412	0.59	0.54–0.63	175/389	0.45	0.40–0.50	160/377	0.42	0.37–0.48
Reiner et al ²⁶	1/13	0.08	0.00–0.36	1/8	0.13	0.00–0.53	0/7	0	0.00–0.41
Chills									
Current	257/1,719	0.15	0.13–0.16	192/1,395	0.13	0.11–0.15	91/608	0.14	0.12–0.17
Marshall et al ²⁴	7/60	0.12	0.05–0.23	3/57	0.05	0.01–0.15	6/55	0.11	0.04–0.22
Richmond et al ¹⁹	24/197	0.12	0.08–0.18	11/194	0.06	0.03–0.10	18/189	0.10	0.06–0.15
Senders et al ²²	286/985	0.29	0.26–0.32	158/907	0.17	0.15–0.20	132/846	0.16	0.13–0.18
Sheldon et al ²³	2/12	0.17	0.02–0.48	1/12	0.08	0.00–0.38	1/10	0.10	0.00–0.45
Vesikari et al ¹⁶	96/412	0.23	0.19–0.28	66/389	0.17	0.13–0.21	63/377	0.17	0.13–0.21
Reiner et al ²⁶	2/13	0.15	0.02–0.45	3/8	0.38	0.09–0.76	1/7	0.14	0.00–0.58
Confirmed fevers									
Current	31/1,736	0.02	0.01–0.02	39/1,395	0.03	0.02–0.04	15/612	0.02	0.01–0.04
Marshall et al ²⁴	7/60	0.12	0.05–0.22	4/57	0.07	0.02–0.17	2/55	0.04	0.00–0.13
Richmond et al ¹⁹	10/197	0.05	0.02–0.09	7/194	0.04	0.01–0.07	7/189	0.04	0.02–0.07
Senders et al ²²	63/985	0.06	0.05–0.08	12/907	0.01	0.01–0.02	9/846	0.01	0.00–0.02
Sheldon et al ²³	0/12	0.00	0.00–0.26	2/12	0.17	0.02–0.48	0/10	0.00	0.00–0.31
Vesikari et al ¹⁶	16/412	0.04	0.02–0.06	9/389	0.02	0.01–0.04	10/377	0.03	0.01–0.05
Reiner et al ²⁶	0/13	0.00	0.00–0.25	0/8	0.00	0.00–0.37	0/7	0.00	0.00–0.41
Myalgia									
Current	814/1,726	0.47	0.45–0.50	519/1,395	0.37	0.34–0.40	96/609	0.15	0.13–0.19
Marshall et al ²⁴	24/60	0.40	0.28–0.53	14/57	0.25	0.14–0.38	20/55	0.36	0.24–0.50
Richmond et al ¹⁹	63/197	0.32	0.26–0.39	40/194	0.21	0.15–0.27	50/189	0.26	0.20–0.33
Senders et al ²²	418/985	0.42	0.39–0.46	277/907	0.31	0.28–0.34	261/846	0.31	0.28–0.34
Sheldon et al ²³	2/12	0.17	0.02–0.48	2/12	0.17	0.02–0.48	2/10	0.20	0.03–0.56
Vesikari et al ¹⁶	143/412	0.35	0.30–0.40	117/389	0.30	0.26–0.35	108/377	0.29	0.24–0.34
Reiner et al ²⁶	4/13	0.31	0.09–0.61	1/8	0.13	0.00–0.53	1/7	0.14	0.00–0.58

Bold indicate our study (as compared with the clinical trials)

(34)

3.5.11. Conclusion des données sur la sécurité et la tolérance

Aucune augmentation significative du risque d'événements indésirables graves n'a été observée chez les participants âgés de 10 à 25 ans dans toutes les études ayant reçu au moins une dose de TRUMENBA®. Les événements indésirables les plus fréquemment observés étaient les suivants : céphalées, diarrhée, nausées, douleurs musculaires, douleurs articulaires, fatigue, frissons, ainsi que douleurs, gonflements et rougeurs au site d'injection. La plupart des manifestations localisées étaient légères ou modérées et se sont résorbées dans les 1 à 3 jours suivant la vaccination.

Il n'a pas été observé d'aggravation des manifestations lors de l'administration de doses successives de TRUMENBA®. Les profils de sécurité et de tolérance étaient semblables chez les sujets âgés de 11 à 18 ans ayant reçu soit 2 ou 3 doses de TRUMENBA®.

A ce stade, aucune étude comparant la tolérance de TRUMENBA® et de BEXSERO® n'a été publiée.

Dans les huit études où un groupe de contrôle a été utilisé, il n'y avait pas de différence dans la proportion des participants qui ont signalé l'apparition d'une maladie auto-immune ou d'une affection neuro-inflammatoire. Les études de suivi 48 mois après l'administration de la dose finale d'un schéma à 3 doses n'ont révélé aucun autre problème de sécurité.

3.6. Couverture des souches

Une analyse publiée en 2009 a permis d'estimer le pourcentage de souches circulantes appartenant aux variantes fHbp en France. Les tests ont été effectués entre 2000 et 2006, et les souches ont été identifiées à l'aide de la méthode MLST. Sur les 244 souches identifiées, 32,4 % étaient des souches A et 67,6 % étaient des souches B. 12,7 % de ces souches étaient la souche A22, 19,7 % étaient la souche B24 et 5,7 % étaient la souche B44. Aucune n'était la souche A56 (21).

Une évaluation de l'activité bactéricide des sérums d'individus âgés de 11 à 19 ans vaccinés avec TRUMENBA® contre des isolats du séro groupe B provenant de flambées récentes en France (entre 2011 et 2015) a été publiée en 2017 (35). Les sérums ont été prélevés sur 15 participants à un essai de phase 2 (24) où ces participants ont reçu trois doses du vaccin à 0, 2 et 6 mois. Les taux de réponse ont été définis comme la proportion de sujets ayant un titre hSBA \geq 1:4. Après deux doses de vaccin, les taux de réponse allaient de 40 % (variante B24 de la fHbp) à 93 % (variante B44 de la fHbp). Après la troisième dose, les taux de réponse étaient de \geq 73% pour tous les isolats et variaient de 73% (variantes A22 et B24 de la fHbp) à 100% (variantes B03, B44 et B228 de la fHbp). Après trois doses de TRUMENBA®, 60 % et 73 % des sujets ont répondu en multipliant au moins de 4 le titre hSBA vis à vis des deux souches qui expriment la variante B24 de la fHbp.

Une publication canadienne récente a présenté la couverture des souches par TRUMENBA® contre les souches canadiennes de méningocoques (36). Cette étude n'a pas comparé les souches de méningocoques circulant au Canada à celles circulant en France, mais a plutôt examiné la sensibilité des souches du centre national de référence au Canada aux antigènes du vaccin en utilisant le test MEASURE. Au total, 276 isolats ont été utilisés dans l'étude. Au total, 91% des isolats ont exprimé la phtalmie à des niveaux qui étaient prévus pour être sensibles au vaccin TRUMENBA®.

3.6.1. Conclusion des données sur la couverture de souches

TRUMENBA® a une bonne couverture des souches de méningocoques du séro groupe B circulant en France, en particulier les souches qui ont été isolées à la suite des épidémies de ces dernières années. A partir de données du CNR non publiées la couverture des souches serait supérieure à 89 % en France.

À ce stade, aucune étude n'a été publiée pour comparer la couverture de la souche de TRUMENBA® et de BEXSERO®. Les différentes méthodes utilisées pour estimer la couverture souche des souches françaises circulantes pour chaque vaccin rendraient de toute façon toute comparaison difficile à interpréter.

3.7. Interchangeabilité avec BEXSERO®

Aucune étude n'a examiné l'impact d'un changement de vaccin après le début d'un programme de vaccination.

La composition des deux vaccins étant différente, il convient d'utiliser le même produit vaccinal pour compléter un schéma de vaccination.

3.8. Acceptabilité

Aucune donnée n'a été collectée à ce jour sur l'acceptabilité d'un programme de vaccination en France utilisant TRUMENBA®. Plusieurs études ont été menées dans différents pays pour évaluer l'acceptabilité d'un programme de vaccination contre les IIM causées par le sérotype B chez les adolescents et les adultes, et d'autres ont ciblé la même population mais considéré l'acceptabilité du vaccin BEXSERO®.

Au Minnesota, aux États-Unis, 445 parents ont reçu des questionnaires demandant s'ils connaissaient l'existence de quatre vaccins contre les IIM (TRUMENBA®, BEXSERO®, MENACTRA® et MENVEO®) (37). La majorité des parents n'étaient pas au courant de l'existence des vaccins : TRUMENBA® 82,0 % [IC 95 % : 78,1 ; 85,5], BEXSERO® 80,0 % [IC 95 % : 76,0 ; 83,6], mais la connaissance des vaccins était associée à une plus grande volonté de vacciner leurs adolescents, la population cible pour TRUMENBA® (rapport de cotes (RC) 3,8 [IC 95 % : 1,2 ; 12,2]). De plus, les participants qui étaient au moins quelque peu préoccupés par la méningococcie comparativement à ceux qui ne l'étaient pas du tout avaient plus de chances de vouloir vacciner leurs adolescents avec un vaccin contre les IIM causées par le sérotype B (RC : 3,1 [IC 95 % : 1,5 ; 6,3]).

Une campagne de vaccination dans une université américaine en 2013 a utilisé le vaccin BEXSERO®, et 51% de la population cible a reçu au moins une dose du vaccin (38). Au moment de la campagne de vaccination, BEXSERO® n'avait pas obtenu d'AMM. Après la campagne de vaccination, les chercheurs ont envoyé des questionnaires électroniques à la population cible afin d'évaluer les raisons pour lesquelles les étudiants ont été vaccinés ou non. Les trois facteurs les plus influents ayant mené à la vaccination avec au moins une dose étaient la connaissance de la sévérité de la maladie (97,4 %), la connaissance de la protection offerte par la vaccination (91,4 %) et la connaissance d'une recommandation de vaccination de l'université (91,7 %). Dans la population non vaccinée, les déterminants les plus courants étaient la perception d'un faible risque de maladie (69,3 %) et la perception qu'ils pouvaient consulter un médecin s'ils observaient les signes d'une méningococcie (56,5 %).

Une étude réalisée en Australie-Méridionale en 2012 a évalué l'acceptation par 966 parents de la vaccination de leurs enfants avec BEXSERO® (39). Les résultats sur les déterminants de la vaccination n'étaient pas disponibles spécifiquement pour les parents d'adolescents. L'intention de vacciner était élevée, 82,5 % [IC 95 % : 79,7 ; 85,4] des parents déclarant vouloir que leur enfant soit vacciné contre les IIM causée par le sérotype B. 12,2 % [IC 95 % : 9,7 ; 14,7] des parents étaient incertains. Les principales préoccupations des parents étaient les événements indésirables potentiels (41,3 % [IC 95 % : 26,7 ; 46,0]) et l'évaluation insuffisante du vaccin (11,7 % [IC 95 % : 9,4 ; 14,1]). Les parents d'enfants de plus de 4 ans étaient moins disposés à vacciner leurs enfants que les parents d'enfants plus jeunes (RC 0,45 [IC 95 % : 0,27 ; 0,76]). Les parents étaient plus enclins à accepter la vaccination sur recommandation de leur médecin de famille (RC 7.69 [IC 95 % : 4.93 ; 11.98]). Étant donné l'impossibilité d'étudier les déterminants de la vaccination chez les seuls parents d'adolescents, on ne sait pas exactement dans quelle mesure ces résultats sont pertinents pour la participation potentielle des adolescents à une campagne de vaccination utilisant TRUMENBA®.

À la suite d'une épidémie des IIM causée par le sérotype B dans une université de la Nouvelle-Écosse, au Canada, en 2015, les chercheurs ont cherché à comprendre les connaissances, attitudes, croyances et comportements des membres de la communauté universitaire concernant la maladie, le vaccin (BEXSERO®) et la campagne de vaccination (40). 404 personnes ont répondu à un sondage électronique. Les déterminants les plus influents de la vaccination étaient la sensibilisation à la gravité de la maladie, la recommandation des autorités de santé et le fait de savoir que les IIM pouvait survenir tant chez les enfants que les jeunes adultes. Le sentiment général d'antivaccination (mieux vaut une infection naturelle, les vaccins ne sont pas sûrs, trop de vaccins, les vaccins favorisent le fabricant plus que moi) était associé au fait de ne pas recevoir ou d'avoir l'intention de recevoir BEXSERO®.

Suite à une épidémie des IIM causée par le sérotype B au Saguenay-Lac-St-Jean au Québec, une campagne de vaccination avec BEXSERO® a été lancée dans la région et ciblait les personnes âgées entre 2 mois et 20 ans (41). Un sondage téléphonique a été mené pour évaluer l'opinion des parents (parents d'enfants âgés de 2 mois à 16 ans) sur l'acceptabilité du vaccin et sur l'acceptabilité du vaccin chez les adolescents vaccinés et non vaccinés. 703 parents et 184 adolescents ont répondu. La majorité (93 %) des parents ont déclaré qu'ils étaient prêts à faire vacciner leurs enfants ou l'avaient déjà fait, et qu'ils étaient motivés par une intention de protéger leurs enfants contre les IIM. L'intention de faire vacciner leurs enfants par BEXSERO® n'était pas uniformément répartie : les parents de jeunes enfants âgés de 2 mois à 4 ans ont déclaré moins souvent qu'ils avaient l'intention de vacciner leurs enfants (54,0 % [IC 95 % : 48,98 ; 60,78]) que les parents d'enfants plus âgés (90,3 % [IC 95 % : 85,85 ; 94,78]) et les parents d'adolescents (91,8 % [IC 95 % : 87,56 ; 96,13]). Une attitude générale contre la vaccination était la raison la plus courante pour les parents de ne pas avoir l'intention de vacciner leurs enfants, et les adolescents non vaccinés ont déclaré que leur principale raison pour ne pas participer à la campagne de vaccination était une faible sensibilité perçue à l'infection et une faible gravité perçue de la maladie. Une étude sur la volonté des adultes et des adolescents de payer pour des vaccins contre les IIM causées par le sérotype B a été réalisée en Australie en 2013, après la publication d'une recommandation pour BEXSERO® et avant celle d'une recommandation pour TRUMENBA® (42). L'étude était une expérience de choix discret, visant à déterminer les préférences par rapport aux caractéristiques d'un programme de santé publique auxquelles les individus attachent le plus d'importance. 2003 adultes et 502 adolescents ont répondu à l'enquête. 11,9% des adolescents ont exprimé leur préférence de ne pas se faire vacciner. Pour ce qui a été défini comme un vaccin idéal (efficacité de 90%, durée de protection de 10 ans, schéma monodose et aucun événement indésirable), l'adolescent paierait 251,60 \$ AU (156,70 €). Cette valeur a diminué lorsque les questions mentionnaient des propriétés moins favorables du vaccin, et plusieurs caractéristiques généraient chez les adolescents une volonté de voir cette vaccination remboursée (>2 vaccins requis par visite, manifestations locales, fièvre élevée, durée de protection de 3 ou 5 ans, ou efficacité de 50 %) L'efficacité du vaccin, les événements indésirables et la durée de l'immunité apparaissent comme d'importants facteurs dans la décision des parents et des adolescents de payer pour un vaccin.

3.8.1. Conclusion des données d'acceptabilité

Le manque de données spécifiques à la situation française ne permet pas d'apprécier l'acceptabilité des parents et des adolescents français vis-à-vis d'un nouveau vaccin contre les IIM B et ses déterminants. Dans ce contexte, les données étrangères sont difficilement transposables.

Aux États-Unis, les questionnaires remplis dans le contexte d'une récente épidémie des IIM ont révélé que peu de parents connaissaient les deux vaccins, et que les parents qui connaissaient ces vaccins avaient un taux élevé d'intention de vacciner leurs adolescents.

Après des épidémies aux États-Unis et au Canada, les déterminants de la vaccination comprenaient la connaissance de la gravité de la maladie et des événements indésirables liés à la vaccination. Cela confirme que les nouveaux vaccins anti-méningococciques ajoutés au calendrier de vaccination existant doivent s'accompagner de campagnes d'information sur ce vaccin et la maladie.

3.9. Rapport coût-efficacité

La modélisation mathématique permet d'estimer l'impact potentiel d'une stratégie vaccinale lorsque la quantification du poids de la maladie correspondante est difficile à déterminer et que des études interventionnelles sont inenvisageables, en particulier parce que la maladie est rare. Elle compare l'impact sanitaire attendu sur la morbidité et la mortalité, ou plus souvent sur une mesure plus globale comme celle du QALY (qui attribue à chaque année de vie un poids associé de qualité de vie, quantifié de 0 à 1). Le rapport coûts/bénéfices est alors exprimé sous la forme d'un Ratio Différentiel Coût-Résultat (RDCR) qui se mesure en milliers d'euros par QALY. Selon l'existence ou non d'un effet de la vaccination sur la transmission de l'agent infectieux (effet de protection indirecte collective), le modèle économique suit un processus dit dynamique ou statique. Il n'y a pas de seuil de RDCR défini en France. Selon l'OMS, une stratégie dont le rapport coût-efficacité se trouverait entre 1 et 3 fois le PIP per capita serait considérée comme coût/efficace.

Les facteurs qui permettent de réduire le plus le RDCR au cours de ce type de modélisation sont :

- L'existence d'un impact sur la transmission qui potentialise fortement l'efficacité vaccinale ;
- L'incidence de la maladie (RDCR plus favorable lorsque l'incidence est élevée) ;
- Un nombre réduit de doses du schéma vaccinal ;
- Une cible à vacciner plus limitée (nourrisson, ou enfant, adolescent, et nécessité de rappels et d'un rattrapage chez l'adulte) ;
- Et enfin, le coût unitaire du vaccin.

Peu d'analyses coût-efficacité ont évalué l'impact potentiel du schéma de vaccination 2+1 proposé. La majorité des analyses publiées ont évalué le rapport coût-efficacité du schéma 3+1.

Certaines analyses ont utilisé des modèles de transmission dynamique pour évaluer l'impact épidémiologique des vaccins sur l'incidence des IIM causées par le sérotype B, supposant ainsi un impact sur le portage nasopharyngien. D'autres modèles utilisaient des modèles de transmission statique, avec ou sans impact supposé sur le portage.

Une analyse menée au Canada et publiée récemment a évalué le rapport coût-efficacité de TRUMENBA® (43). Il s'agissait d'un modèle de transmission dynamique pour un vaccin dont l'efficacité vaccinale supposée était de 85 % contre l'infection et de 26,6 % contre le portage du méningocoque. L'hypothèse d'efficacité contre le portage du méningocoque a été justifiée en utilisant l'essai contrôlé randomisé de Read *et al* en 2014, mais cet essai clinique n'a pas réussi à démontrer la preuve contre le portage des souches du sérotype B, et était un essai clinique utilisant le vaccin BEXSERO®, et non TRUMENBA®. Le rapport coût-efficacité a peut-être surestimé l'impact potentiel du vaccin.

L'analyse a été menée pour trois stratégies de vaccination : (1) vaccination des enfants de 14 ans en milieu scolaire avec une couverture vaccinale de 75 % ; (2) vaccination des enfants de 17 ans en milieu scolaire avec une couverture vaccinale de 75 % ; et (3) vaccination des enfants de 17 ans en contexte extra-scolaire avec une couverture vaccinale de 30 %. L'analyse a supposé que la durée de la protection était de cinq ans. L'analyse a été menée dans une perspective sociétale, afin d'inclure les coûts indirects attribuables à l'infection ainsi que les coûts directs des soins de santé. Chaque stratégie de vaccination a été supposée utiliser un schéma à deux doses, pour un coût de 156,44 \$ par schéma.

Le Ratio Différentiel Coût Résultat (RDCR) le plus faible a été estimé pour la vaccination des jeunes de 17 ans avec une couverture vaccinale de 30 %, à 489 700 \$ par QALY gagné. La stratégie de vaccination la moins coût-efficace était la vaccination des jeunes de 14 ans avec une couverture vaccinale de 75 % (RDCR 975 954 \$ par QALY gagné). Il est peu probable que les trois stratégies de vaccination évaluées soient coût-efficaces pour le système de santé canadien. Si l'analyse était réalisée à l'aide d'un modèle de transmission statique, qui suppose une absence d'efficacité contre le portage du méningocoque, le RDCR de chaque stratégie de vaccination serait plus élevé et donc encore moins coût-efficace.

Une étude réalisée aux Etats-Unis a examiné le rapport coût-efficacité de la vaccination universelle des jeunes adultes d'âge universitaire (18 ans) contre les IIM B, mais sans considérer spécifiquement l'un des deux vaccins (44).

Cette étude a comparé les coûts et les avantages de la vaccination universelle à l'entrée à l'université à ceux d'un programme de vaccination pour les flambées seulement. Le modèle était un arbre décisionnel avec une population de 1000 étudiants par groupe d'âge et 4000 professeurs et employés. Les coûts et les bénéfices ont été estimés sur un horizon de quatre ans. Le modèle a supposé que le vaccin n'avait pas d'impact sur le portage. Le coût de la vaccination s'élevait à 323,81 \$ pour la réalisation du schéma de vaccination (équivalent à 161,91 \$ par dose si l'on utilise un schéma à deux doses) et tous les coûts et bénéfices ont été estimés sur un horizon de quatre ans. L'incidence des IIM B utilisée dans l'analyse était équivalente à 0,23 cas pour 100 000 individus à l'université par an pendant les quatre années, en utilisant les données de surveillance de la maladie (45).

Le coût supplémentaire par QALY de la vaccination universelle était de 13,9 millions de dollars pour le secteur de la santé et de 13,8 millions de dollars pour la société. Par rapport à un seuil de volonté de payer de 150 000 dollars par QALY, le programme n'était pas coût efficace.

La différence entre les rapports coûts-bénéfices estimés par les analyses canadienne et américaine est marquée, le RDCR étant beaucoup plus important dans l'analyse américaine. Plusieurs sources peuvent expliquer cet écart, mais deux différences fondamentales entre les deux modèles sont l'incidence des IIM B utilisée ainsi que l'hypothèse du modèle canadien selon laquelle le vaccin réduit le portage du méningocoque. Dans l'étude américaine, on a supposé une incidence des IIM B de 0,23 cas pour 100 000, comme nous l'avons mentionné plus haut. Les données d'incidence de l'étude canadienne ont été tirées des données de surveillance des maladies, mais l'incidence moyenne des données de surveillance canadiennes était généralement plus élevée, de 0,43 à 0,73 cas pour 100 000 étudiants et de 0,16 à 0,33 cas pour 100 000 pour les employés. L'incidence plus élevée utilisée dans l'analyse canadienne a probablement contribué à des bénéfices plus importants réalisés par la vaccination, en plus des bénéfices supplémentaires réalisés lorsque les auteurs ont supposé un impact sur le portage du méningocoque.

En conclusion, les deux études médico-économiques d'un programme de vaccination universelle des adolescents réalisées aux Etats-Unis et au Canada, bien que de nature différente, montrent des rapports coût-efficacité très élevés.

4. Analyse coût-efficacité

4.1. Situation et objectifs

Afin d'évaluer l'utilisation optimale du vaccin TRUMENBA® dans le calendrier de vaccination, une analyse coût-efficacité a été menée par la HAS et Santé publique France. L'analyse a utilisé un modèle médico-économique publié pour les IIM B et des données accessibles au public pour évaluer les coûts et les avantages sanitaires de plusieurs schémas de vaccination possibles.

4.2. Résumé du modèle médico-économique

La nouvelle analyse coût-efficacité utilise le même modèle que celui utilisé par le HCSP en 2013 pour l'évaluation de la place de BEXSERO® dans le calendrier de vaccination, qui est décrit en détail dans le rapport du HCSP (8) et dans l'étude coût-efficacité publiée par Lecocq et al. en 2016 (46). Le modèle est un modèle de Markov déterministe, similaire au modèle développé par De Wals *et al.* pour évaluer les programmes de vaccination contre les infections à méningocoques du séro-groupe C au Canada (47).

Le modèle est un modèle statique, qui ne peut implicitement pas modéliser dynamiquement l'impact potentiel de la vaccination sur le portage du méningocoque. Cependant, en ajustant le taux d'attaque par âge des personnes non protégées par la vaccination, le modèle peut estimer l'impact de TRUMENBA® sur le portage du méningocoque si nécessaire.

Le modèle suppose que tous les individus sont sensibles à l'infection dès la naissance et que les personnes vaccinées acquièrent une protection contre l'infection. Cette protection acquise diminue au cours du temps, de sorte qu'une partie des individus protégés redeviennent réceptifs. Le modèle estime la mortalité par âge causée par les IIM. Une nouvelle cohorte d'individus réceptifs est ajoutée au modèle chaque année, puis des cycles mensuels estiment l'incidence des IIM causée par le séro-groupe B pendant les trois premières années de la vie d'un nourrisson, avant de se poursuivre jusqu'au décès par cycles d'un an (estimé à l'aide des taux de mortalité par âge).

Le modèle estime les coûts des séquelles à long terme (y compris perte auditive ou surdité, cécité, déficience mentale, handicap moteur, cicatrices cutanées) pour les enfants, les adolescents et les adultes dans une perspective sociétale restreinte, à l'exclusion des coûts indirects.

Le modèle n'estime que l'impact de la vaccination TRUMENBA® contre les IIM causées par le séro-groupe B. L'horizon temporel pour l'estimation de tous les coûts et bénéfices est de 100 ans, et le taux d'actualisation a été fixé à 2,5 % pour les 30 premières années avant de tomber à 1,5 % pour les années suivantes, conformément aux nouvelles recommandations de la HAS sur les évaluations économiques. Le modèle pr c dent utilisait des taux d'actualisation de 4 % et 2 % respectivement.

4.3. Données et hypothèses

Pour évaluer le rapport coût-efficacité des schémas de vaccination avec TRUMENBA®, nous avons utilisé le même modèle que celui décrit ci-dessus, mais avec quelques données actualisées et des modifications des schémas de vaccination.

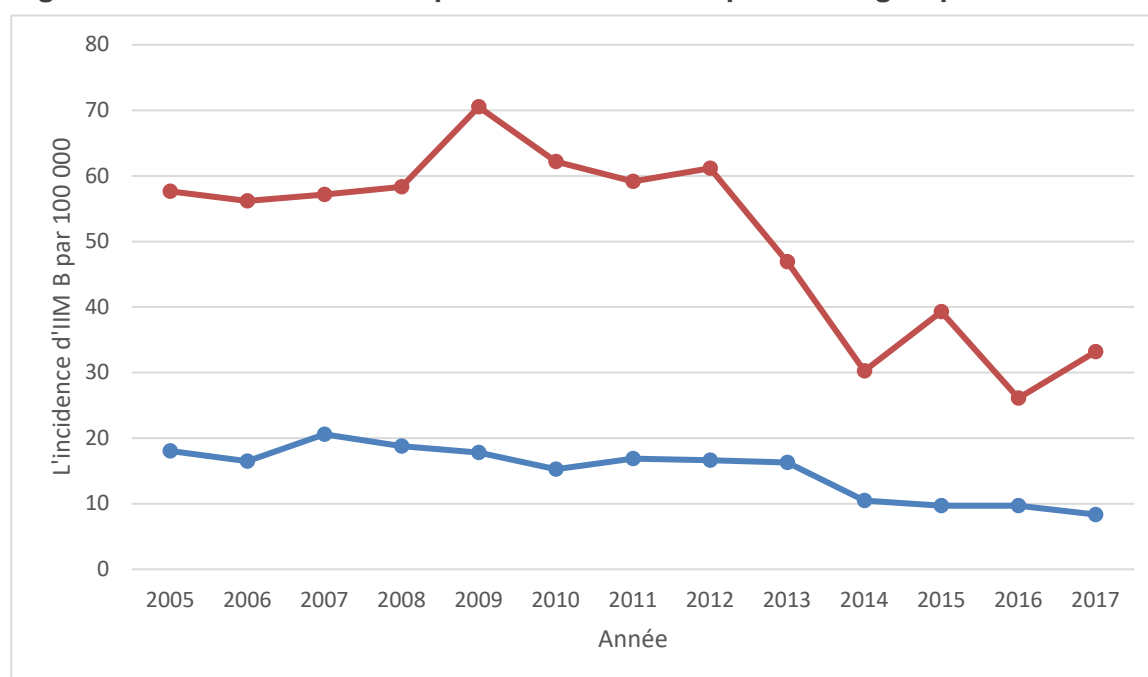
Tous les détails des modifications utilisées sont présentés à Annexe 3.

4.3.1. Incidence des infections des IIM B

Les données sur l'incidence des IIM causée par le sérotype B pour les années 2005 à 2019 ont été fournies par Santé publique France. Ces données ont montré des changements significatifs dans l'épidémiologie de la maladie au cours de la période d'étude, avec plusieurs années de forte incidence de la maladie par rapport à d'autres années (Figure 12).

L'analyse coût-efficacité précédente pour BEXSERO® avait modélisé l'incidence des IIM en utilisant des données de 2003 à 2011, l'incidence par âge étant estimée sur toute la période d'étude. Dans cette analyse actualisée, nous avons utilisé la même technique, mais nous avons également inclus deux estimations supplémentaires de l'incidence de la maladie en limitant l'analyse aux années de forte incidence (2005 à 2011) et de faible incidence (2014 à 2019). Ces hypothèses ont été appliquées à tous les âges.

Figure 12. L'incidence des IIM par 100 000 causées par le sérotype B en France.



La ligne rouge correspond à l'incidence pour tous les individus, et la ligne bleue est l'incidence pour tous les individus âgés de 10 à 30 ans.
Santé publique France

4.3.2. Des schémas de vaccination et paramètres vaccinaux

Plusieurs schémas de vaccination ont été évalués, en fonction de l'âge des sujets vaccinés, en supposant à chaque fois l'administration de deux doses à 6 mois d'intervalle, et une couverture vaccinale de 75% (Tableau 22).

Tableau 22. Schémas de vaccination évalués dans le modèle médico-économique.

Détails	Tranche d'âge	Couverture vaccinale
2 doses, de six mois d'intervalle (M0, M6)	10 ans	75 %
	15 ans	
	20 ans	

Plusieurs paramètres pertinents pour l'analyse coût-efficacité ont été difficiles à établir à partir de la littérature. En particulier, le taux de séroconversion par dose, le taux de diminution de la protection par

an après chaque dose et la couverture de la souche par l'antigène ont été difficiles à trouver. Tous ces paramètres étaient essentiels pour le fonctionnement du modèle. Afin de progresser dans l'estimation du rapport coût-efficacité, nous avons conçu une stratégie pour explorer l'espace des paramètres et déterminer si l'ensemble de paramètres le plus optimiste pour le vaccin TRUMENBA® donnerait un résultat favorable. Si cet ensemble de paramètres donne un RDCR élevé, il s'ensuit que des valeurs de paramètres moins optimistes ne réduiraient pas le RDCR mais l'augmenteraient au contraire.

La première série de paramètres qui ont été utilisés pour estimer le rapport coût-efficacité de deux doses de TRUMENBA® étaient identiques à ceux utilisés dans l'analyse précédente pour BEXSERO®. Cela signifie que nous avons supposé que TRUMENBA® était un vaccin équivalent à BEXSERO® pour la population adolescente et adulte. Nous avons ensuite exploré l'espace des paramètres pour le taux de séroconversion, le taux de diminution de la protection et la couverture des souches en estimant le rapport coût-efficacité du programme de vaccination si chaque paramètre était optimal (c'est-à-dire 0 % de diminution de la protection, séroconversion maximale des personnes vaccinées, plus grande couverture des souches).

Le Tableau 25 en annexe présente les principaux paramètres de la modélisation épidémiologique et économique. L'analyse a été menée principalement en utilisant les valeurs des paramètres les plus optimistes pour le vaccin avant d'explorer l'impact de divers paramètres sur le modèle dans l'analyse de sensibilité. Ce scénario suppose que la protection ne diminue pas après l'administration de l'une ou l'autre des deux doses du vaccin et que le vaccin a une couverture optimale pour les souches en circulation en France. Nous avons également supposé que 99 % des personnes vaccinées avec une dose se séroconvertiraient et que 100 % de toutes les personnes vaccinées se séroconvertiraient après la deuxième dose.

Des détails supplémentaires sur les paramètres utilisés, y compris les distributions dont les paramètres ont été tirés, peuvent être trouvés dans la publication de Lecocq et al. (46) à moins qu'ils n'aient été mis à jour dans cette analyse.

4.3.3. Les analyses de sensibilité

Plusieurs paramètres du modèle médio-économique sont incertains. Nous avons donc étudié l'impact de cette incertitude sur le rapport coût-efficacité estimé d'une recommandation pour TRUMENBA® dans la population générale.

Les paramètres que nous avons inclus dans l'analyse de sensibilité sont les suivants :

- La couverture du vaccin par les souches de méningocoques B circulant en France ;
 - 89,5 % à 100 % des souches circulant
- Le taux de séroconversion après chaque dose ;
 - Jusqu'à 99 % après la première dose, et 100 % après la deuxième dose
- Le taux de diminution de la protection après chaque dose ;
 - Jusqu'à 0 % après chaque dose
- Le coût du vaccin pour chaque dose.
 - Jusqu'à €10 par dose

4.4. Résultats

4.4.1. Le scénario le plus optimiste

Les Tableau 23 et Tableau 27 en annexe présentent les résultats de l'évaluation économique de l'utilisation de TRUMENBA® chez des adolescents de différentes tranches d'âge pour les trois niveaux d'incidence des IIM B. Sur l'horizon de 100 ans, le modèle estime que 40 713 cas des IIM B seraient signalés si l'incidence de la maladie était aussi élevée que la période de 2005 à 2011, 23 583 cas si l'incidence était du niveau de celle de la période de 2014 à 2019, et 33 036 si l'incidence était du niveau de celle observée sur la totalité de la période d'étude de 2005 à 2019, en l'absence de vaccination contre les IIM B.

En utilisant les paramètres les plus optimaux du modèle pour le vaccin, le modèle estime que la réduction des cas sur 100 ans serait de 10 104 à 13 771 (en supposant une incidence élevée), de 6 421 à 7 982 (en supposant une incidence faible), et de 8 605 à 11 373 (en supposant une incidence moyenne) en fonction de l'âge de la population cible.

Après application du taux d'actualisation à tous les coûts et avantages pertinents, le RDCR moyen pour un vaccin optimal serait de 175 624 € à 300 235 € par QALY si l'incidence des IIM B était élevée, de 411 048 € à 510 281 € par QALY si l'incidence des IIM B était faible, et de 239 303 € à 370 840 € par QALY pour l'incidence moyenne de la période d'étude, en fonction de l'âge de la population cible. Les résultats indiquent donc que le RDCR est relativement élevé mais aussi que la stratégie est plus intéressante économiquement si l'incidence des IMM B est forte et, quel que soit le niveau de prévalence, il est plus intéressant de vacciner les enfants à 10 ou à 15 ans que de vacciner les jeunes adultes à 20 ans.

Tableau 23. Les RDCR concernant l'utilisation de TRUMENBA® chez des adolescents de différents groupes d'âge pour différents niveaux d'incidence des IIM B en France, en supposant une couverture vaccinale de 75 % et en utilisant l'ensemble de paramètres le plus optimal pour le vaccin

Tranche d'âge pour vaccination	Incidence élevé	Incidence faible	Incidence moyenne
RDCR (€par QALY)			
10 ans	€ 177 873	€ 411 048	€ 239 319
15 ans	€ 175 624	€ 421 594	€ 239 303
20 ans	€ 300 235	€ 510 281	€ 370 840

4.4.2. Les analyses de sensibilité

4.4.2.1. Réduction du coût du vaccin

La réduction du coût estimé par dose de vaccin de 40 € à 10 € par dose réduit naturellement le RDCR estimé pour les trois niveaux d'incidence (Tableau 28, en annexe). En réduisant le coût global du programme de vaccination, l'utilisation de TRUMENBA® coûte moins cher par QALY gagné.

4.4.2.2. Couverture des souches moins qu'optimale

Une réduction de la couverture de la souche du vaccin de la valeur optimale de 100% à 89,5% diminue l'efficacité du vaccin, réduisant ainsi le nombre de QALYs gagnés par chaque stratégie de vaccination à chaque niveau d'incidence (Tableau 29, en annexe).

4.4.2.3. Taux de séroconversion et taux de diminution de la protection inférieur à l'optimum

En modifiant le taux de séroconversion pour chaque dose des valeurs optimales que celles utilisées dans l'évaluation économique de BEXSERO® par le HCSP 2013, ainsi que le taux de diminution de la protection, le vaccin devient moins efficace et coûte donc plus cher par QALY gagné pour toutes les stratégies de vaccination et tous les niveaux d'incidence (Tableau 30, en annexe).

4.5. Conclusion

Cette analyse montre qu'une recommandation de vaccination généralisée des adolescents avec TRUMENBA® dans la situation actuelle épidémiologique et relative aux caractéristiques du vaccin aurait un rapport coût-bénéfice élevé.

Le RDCR le plus faible correspond à un programme de vaccination mis en place avec une incidence des IIM B très élevée pour les populations cibles, beaucoup plus élevée que l'incidence signalée ces dernières années en France. Le RDCR estimé le plus faible résulte également de l'hypothèse selon laquelle les paramètres de vaccination dans le modèle correspondent à un vaccin optimal en termes de séroconversion, de durée de protection, de couverture potentielle des souches (100 %), ce qui ne reflète pas nécessairement l'efficacité et l'étendue de sa protection pour la population cible.

Concernant le vaccin, outre les hypothèses sur son efficacité et sur l'étendue de sa couverture des souches circulantes en France, un paramètre crucial de notre modèle sur le rapport coût-efficacité est son coût. Tous les autres paramètres étant fixés à des valeurs aussi optimistes que possible, un coût par dose de 10 € réduirait le RDCR de 239 303 € à 370 840 € (incidence moyenne) à 123 678 € à 192 086 €, selon l'âge de la population cible.

Des niveaux d'incidence élevés chez les adolescents, un vaccin qui correspond aux hypothèses les plus optimistes des paramètres de notre modèle et un faible coût par dose pourraient conduire à un programme de vaccination généralisée des adolescents ayant un RDCR plus faible, mais ces conditions ne sont pas actuellement réunies, en particulier l'incidence des IIM B est relativement faible et stable, ce qui entraîne des RDCR élevés.

4.5.1. Limites de cette évaluation économique

Cette évaluation économique a utilisé le même modèle épidémiologique et le même modèle économique que l'évaluation économique du vaccin BEXSERO® par l'HCSP en 2013, elle partage donc un grand nombre des mêmes limites.

Le modèle suppose que les antigènes contribuent de manière égale à la séroconversion, ce qui peut conduire à une surestimation des taux de séroconversion pour les deux doses du vaccin. Le modèle suppose également que la diminution de la durée de protection est distribuée de manière égale pour tous les antigènes.

Nous n'avons pas stratifié la fréquence des séquelles par âge ni par présentation clinique, et nous n'avons pas pris en compte l'impact des séquelles sur la famille ou l'entourage des personnes touchées, conformément aux directives de la HAS, ce qui a peut-être sous-estimé la charge sociétale des IIM B.

Nous n'avons pas mis à jour les distributions des deux paramètres concernant la fréquence des séquelles ou la durée de la protection, sauf pour utiliser des estimations à points fixes dans le scénario qui comprenait les valeurs optimales des paramètres. Les informations disponibles pour ces paramètres étant limitées, nous avons maintenu les valeurs et les distributions de l'analyse précédente en

2013. Le nombre de séquelles différentes incluses dans cette analyse était similaire à celui des séquelles incluses dans d'autres analyses économiques des stratégies de vaccination pour BEXSERO® (Tableau 26 en annexe).

Toutes ces limitations ne devraient cependant pas avoir d'impact majeur sur les résultats globaux. Le coût potentiellement élevé du vaccin, ainsi que l'incidence relativement faible des IIM B chez les adolescents (par rapport aux nourrissons) et la moindre incidence de ces dernières années par rapport à il y a 10 ou 15 ans, limitent l'impact potentiel de ce vaccin sur la santé publique.

Une limite supplémentaire de cette analyse par rapport à celle menée en 2013 est que le contrefactuel dans notre modélisation est l'absence de vaccination. BEXSERO® est recommandé aux personnes présentant un risque accru d'infection depuis plusieurs années en France, le contrefactuel devrait donc être la vaccination de groupes spécifiques à risque. Toutefois, cela n'a pas été fait pour des raisons de simplicité. La division de la population totale de la France en groupes à risque aurait été difficile dans la structure du modèle, et l'estimation précise de la couverture vaccinale obtenue au cours des périodes d'étude aurait ajouté une incertitude supplémentaire à notre modèle. Toutefois, cette limitation ne modifie pas la conclusion générale de cette analyse. Si nous avons inclus la vaccination des groupes à risque dans notre modèle, le bénéfice potentiel d'une vaccination supplémentaire dans la population générale se traduirait par un RDCR plus élevé pour chaque stratégie de vaccination proposée.

Cette analyse peut être reconsidérée si l'incidence des IIM B dans la population cible revient et se stabilise au niveau d'incidence élevé précédemment observé. Toutefois, au niveau actuel d'incidence chez les adolescents, il est probable qu'une recommandation de vacciner tous les adolescents en France avec TRUMENBA® aurait un rapport coût-bénéfice élevé.

4.5.2. Comparaison avec d'autres évaluations économiques

Une seule autre évaluation économique de TRUMENBA® a été examinée dans le cadre de la revue de la littérature (section 3.9). Cette évaluation a été réalisée au Canada et a supposé une couverture vaccinale plus faible chez les adolescents de 14 et 17 ans (43). L'analyse a supposé un coût par schéma de vaccination de 156,44 \$. Le RDCR pour la vaccination des jeunes de 17 ans était supérieur à 489 000 \$ par QALY, et le RDCR pour la vaccination des adolescents plus jeunes était encore plus élevé. Cette analyse a également supposé que la vaccination par TRUMENBA® réduisait de 26,6 % le taux de portage du méningocoque de sérotype B.

En comparaison avec les résultats de l'évaluation économique canadienne, nos résultats sont plus favorables au vaccin, bien qu'ils montrent toujours qu'il est peu probable que le vaccin soit considéré comme coût-efficace selon les critères de coût-efficacité du Canada. Nous n'avons pas supposé d'impact sur le portage du méningocoque du sérotype B, mais les autres paramètres liés au vaccin dans le modèle ont été considérés comme optimaux.

Les résultats de l'analyse française et les résultats canadiens suggèrent qu'une stratégie de vaccination ciblant tous les adolescents dans les différents groupes d'âge aurait des rapports coût-bénéfice élevés.

5. Recommandations

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'autorisation de mise sur le marché du vaccin TRUMENBA® ;
- La gravité des IIM B en termes de mortalité et de séquelles chez l'adolescent et l'adulte ;
- L'évolution épidémiologique des IIM B marquée par une relative stabilité de l'incidence en France depuis 2014 à son niveau le plus faible, après une période de décroissance ;
- Les données concernant l'immunogénicité du vaccin et la persistance des anticorps après la vaccination ;
- L'absence de données concernant l'efficacité en vie réelle ;
- L'absence d'impact démontré sur le portage du méningocoque de séro groupe B ;
- Les données concernant la couverture des souches de méningocoques du séro groupe B circulant en France ;
- L'absence de données sur l'interchangeabilité entre les 2 vaccins contre les IIM B et la composition différente des vaccins ;
- Les recommandations vaccinales provenant de l'étranger et l'utilisation du vaccin dans d'autres pays ayant connu des épidémies des IIM B ;
- Les résultats de l'analyse coût-efficacité de programmes de vaccination systématique des adolescents ;
- Ainsi que les éléments soulevés par la consultation publique et lors des auditions des parties prenantes sollicitées par la CTV.

La HAS considère que le vaccin TRUMENBA® doit être intégré à la stratégie de vaccination dans le cadre de son AMM, pour des groupes de population et des circonstances spécifiques.

Pour rappel la vaccination est recommandée dans les deux situations suivantes :

- ➔ grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas des IIM B :
 - dans une même collectivité ou un même groupe social ;
 - dans un délai \leq à 4 semaines ;
 - et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin TRUMENBA® ou ne pouvant être différenciées.
- ➔ situations épidémiques :
 - définies par les critères d'alerte épidémique;
 - et liées à une souche couverte par le vaccin TRUMENBA®.

La HAS recommande également que la vaccination soit envisagée par un groupe multidisciplinaire d'experts au niveau national ou local dans les situations suivantes :

- ➔ grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas des IIM B :
 - dans une même collectivité ou un même groupe social ;
 - dans un intervalle de temps $>$ à 4 semaines et \leq à 3 mois ;
 - rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin TRUMENBA® ou ne pouvant être différenciées.
- ➔ situations d'hyperendémie, correspondant à l'installation progressive et potentiellement durable d'un clone dans une zone géographique, le plus souvent infra-départementale : des critères d'alerte ont été proposés par Santé publique France et ont fait l'objet d'une validation par la

Direction générale de la santé, puis d'une intégration dans une version actualisée de l'instruction de la Direction générale de la santé.

La HAS recommande que le vaccin TRUMENBA® soit mis à la disposition des groupes de population suivants, selon les indications présentées dans l'autorisation européenne de mise sur le marché :

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;
- les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5 notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (SOLIRIS®) ou ravulizumab (ULTOMIRIS®). Les personnes vaccinées dans le cadre d'une affection médiée par le complément doivent faire l'objet d'une surveillance post vaccinale du fait de la survenue possible d'une hémolyse;
- les personnes porteuses d'un déficit en properdine ;
- les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques
- l'entourage familial des personnes à risque élevé des IIM listées plus haut ;
- les enfants de plus de 10 ans, les adolescents et les adultes présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique recevront une injection de rappel tous les 5 ans.

La HAS recommande aux personnes qui ont commencé un programme de vaccination avec TRUMENBA® de le poursuivre avec TRUMENBA®, les vaccins BEXSERO® et TRUMENBA® n'étant pas interchangeables.

Enfin, dans le respect de leurs AMM respectives, il n'y a pas d'éléments permettant de privilégier le vaccin TRUMENBA® ou BEXSERO® dans le cadre des présentes recommandations. Une recommandation préférentielle entre les deux vaccins pourrait être envisagée à l'occasion d'une situation d'hyperendémie en relation avec une souche clonale hypervirulente qui ne serait couverte que par l'un des deux vaccins.

Il est à noter enfin que la récente baisse importante d'incidence des IIM observée pour tous les sérogroupes en 2020 est attribuée aux mesures barrière prises en France pour la prévention de la transmission du virus pandémique SARS-CoV-2. Elle est donc considérée comme conjoncturelle. Cette évolution récente n'a pas été prise en considération pour cette recommandation. Il est attendu une reprise des phénomènes épidémiques touchant, entre autres, les IIM en France à la reprise d'une vie sociale normale. La rapidité, l'importance, l'évolutivité et la distribution en termes de sérogroupes d'une telle reprise épidémique est à ce jour, inconnue. La surveillance épidémiologique étroite et réactive effectuée par Santé publique France et le CNR permettra de réexaminer rapidement ces recommandations et le cas échéant de les faire évoluer.

Références bibliographiques

1. Recommandation vaccinale contre les infections invasives à méningocoque B : Place du vaccin Trumenba®-Feuille de route Paris, France: Haute Autorité de Santé; 2019 [Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2976752/en/recommandation-vaccinale-contre-les-infections-invasives-a-meningocoque-b-place-du-vaccin-trumenba-feuille-de-route].
2. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *The Lancet Neurology*. 2012;11(9):774-83.
3. Parent du Chatelet I, Deghmane AE, Antona D, Hong E, Fonteneau L, Taha MK, et al. Characteristics and changes in invasive meningococcal disease epidemiology in France, 2006-2015. *The Journal of infection*. 2017;74(6):564-74.
4. Santé publique France eICNdRdm, Institut Pasteur. Les infections invasives à méningocoques en 2019 2020 [Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/les-infections-invasives-a-meningocoque-en-france-en-2019>].
5. Arnold R, Galloway Y, McNicholas A, O'Hallahan J. Effectiveness of a vaccination programme for an epidemic of meningococcal B in New Zealand. *Vaccine*. 2011;29(40):7100-6.
6. Gorringe AR, Pajon R. Bexsero: a multicomponent vaccine for prevention of meningococcal disease. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2012;8(2):174-83.
7. Santé DGdI. Direction Générale de la Santé. Instruction n° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque 2018 [Available from: <http://circulaire.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&r=43909>].
8. Avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 25 octobre 2013 relatif à l'utilisation du vaccin BEXSERO: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 [Available from: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386>].
9. Borrow R, Taha MK, Giuliani MM, Pizza M, Banzhoff A, Bekkat-Berkani R. Methods to evaluate serogroup B meningococcal vaccines: From predictions to real-world evidence. *The Journal of infection*. 2020.
10. Frosi G, Biolchi A, Lo Sapio M, Rigat F, Gilchrist S, Lucidarme J, et al. Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine*. 2013;31(43):4968-74.
11. McNeil LK, Donald RGK, Gribenko A, French R, Lambert N, Harris SL, et al. Predicting the Susceptibility of Meningococcal Serogroup B Isolates to Bactericidal Antibodies Elicited by Bivalent rLP2086, a Novel Prophylactic Vaccine. *mBio*. 2018;9(2).
12. Folaranmi T, Rubin L, Martin SW, Patel M, MacNeil JR. Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Persons Aged ≥ 10 Years at Increased Risk for Serogroup B Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2015;64(22):608-12.
13. Patton ME, Stephens D, Moore K, MacNeil JR. Updated Recommendations for Use of MenB-FHbp Serogroup B Meningococcal Vaccine - Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2017;66(19):509-13.
14. Harrison R, Stirling R, Baclic O, Vaudry W. Summary of the NACI Statement on the Use of Bivalent Factor H Binding Protein Meningococcal Serogroup B (MenB-fHBP) Vaccine for the Prevention of Meningococcal B Disease. *Can Commun Dis Rep*. 2020;46(2-3):36-9.
15. Meningococcal disease Canberra, Australia: Australian Government, Department of Health; 2019 [Available from: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/meningococcal-disease>].
16. Borrow R, Carlone GM, Rosenstein N, Blake M, Feavers I, Martin D, et al. Neisseria meningitidis group B correlates of protection and assay standardization—International Meeting Report Emory University, Atlanta, Georgia, United States, 16–17 March 2005. *Vaccine*. 2006;24(24):5093-107.
17. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus II: Development of natural immunity. *J Exp Med*. 1969;129:1327-48.
18. Andrews N, Borrow R, Miller E. Validation of serological correlate of protection for meningococcal C conjugate vaccine by using

- efficacy estimates from postlicensure surveillance in England. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10(5):780-6.
19. Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Miller E. Serological basis for use of meningococcal serogroup C conjugate vaccines in the United Kingdom: reevaluation of correlates of protection. *Infection and immunity*. 2001;69(3):1568-73.
 20. WHO. Meningococcal vaccines: WHO position paper. *Weekly epidemiological record*. 2011;47(86):521-40.
 21. Murphy E, Andrew L, Lee KL, Dilts DA, Nunez L, Fink PS, et al. Sequence diversity of the factor H binding protein vaccine candidate in epidemiologically relevant strains of serogroup B *Neisseria meningitidis*. *The Journal of infectious diseases*. 2009;200(3):379-89.
 22. Zlotnick GW, Jones TR, Liberator P, Hao L, Harris S, McNeil LK, et al. The discovery and development of a novel vaccine to protect against *Neisseria meningitidis* Serogroup B Disease. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2015;11(1):5-13.
 23. Ostergaard L, Vesikari T, Absalon J, Beeslaar J, Ward BJ, Senders S, et al. A Bivalent Meningococcal B Vaccine in Adolescents and Young Adults. *The New England journal of medicine*. 2017;377(24):2349-62.
 24. Vesikari T, Ostergaard L, Diez-Domingo J, Wysocki J, Flodmark CE, Beeslaar J, et al. Meningococcal Serogroup B Bivalent rLP2086 Vaccine Elicits Broad and Robust Serum Bactericidal Responses in Healthy Adolescents. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2016;5(2):152-60.
 25. Vesikari T, Wysocki J, Beeslaar J, Eiden J, Jiang Q, Jansen KU, et al. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of Bivalent rLP2086 Meningococcal Group B Vaccine Administered Concomitantly With Diphtheria, Tetanus, and Acellular Pertussis and Inactivated Poliomyelitis Vaccines to Healthy Adolescents. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2016;5(2):180-7.
 26. Marshall HS, Richmond PC, Nissen MD, Wouters A, Baber J, Jiang Q, et al. A phase 2 open-label safety and immunogenicity study of a meningococcal B bivalent rLP2086 vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2013;31(12):1569-75.
 27. Sheldon EA, Schwartz H, Jiang Q, Giardina PC, Perez JL. A phase 1, randomized, open-label, active-controlled trial to assess the safety of a meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in healthy adults. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2012;8(7):888-95.
 28. Marshall HS, Richmond PC, Beeslaar J, Jiang Q, Jansen KU, Garcés-Sánchez M, et al. Meningococcal serogroup B-specific responses after vaccination with bivalent rLP2086: 4 year follow-up of a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(1):58-67.
 29. Richmond PC, Marshall HS, Nissen MD, Jiang Q, Jansen KU, Garcés-Sánchez M, et al. Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012;12(8):597-607.
 30. Vesikari T, Ostergaard L, Beeslaar J, Absalon J, Eiden JJ, Jansen KU, et al. Persistence and 4-year boosting of the bactericidal response elicited by two- and three-dose schedules of MenB-FHbp: A phase 3 extension study in adolescents. *Vaccine*. 2019.
 31. Soeters HM, Whaley M, Alexander-Scott N, Kanadianian KV, MacNeil JR, Martin SW, et al. Meningococcal Carriage Evaluation in Response to a Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak and Mass Vaccination Campaign at a College-Rhode Island, 2015-2016. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(8):1115-22.
 32. McNamara LA, Thomas JD, MacNeil J, Chang HY, Day M, Fisher E, et al. Meningococcal Carriage Following a Vaccination Campaign With MenB-4C and MenB-FHbp in Response to a University Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak-Oregon, 2015-2016. *The Journal of infectious diseases*. 2017;216(9):1130-40.
 33. Be on the TEAM: Teenagers Against Meningitis (ISRCTN75858406): Springer Nature; 2018 [Available from: <http://www.isrctn.com/ISRCTN75858406>].
 34. Fiorito TM, Baird GL, Alexander-Scott N, Bornschein S, Kelleher C, Du N, et al. Adverse Events Following Vaccination With Bivalent rLP2086 (Trumenba(R)): An Observational, Longitudinal Study During a College Outbreak and a Systematic Review. *The Pediatric infectious disease journal*. 2018;37(1):e13-e9.
 35. Taha MK, Hawkins JC, Liberator P, Deghmane AE, Andrew L, Hao L, et al. Bactericidal activity of sera from adolescents vaccinated with bivalent rLP2086 against meningococcal serogroup B outbreak strains from France. *Vaccine*. 2017;35(11):1530-7.
 36. Bettinger JA, Liberator P, Halperin SA, Vaudry W, Sadarangani M, Hao L, et al. Estimated susceptibility of Canadian

- meningococcal B isolates to a meningococcal serogroup B vaccine (MenB-FHbp). *Vaccine*. 2020;38(8):2026-33.
37. Basta NE, Becker AB, Li Q, Nederhoff D. Parental awareness of Meningococcal B vaccines and willingness to vaccinate their teens. *Vaccine*. 2019;37(4):670-6.
38. Breakwell L, Vogt TM, Fleming D, Ferris M, Briere E, Cohn A, et al. Understanding Factors Affecting University A Students' Decision to Receive an Unlicensed Serogroup B Meningococcal Vaccine. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2016;59(4):457-64.
39. Marshall H, Clarke M, Sullivan T. Parental and community acceptance of the benefits and risks associated with meningococcal B vaccines. *Vaccine*. 2014;32(3):338-44.
40. MacDougall DM, Langley JM, Li L, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Top KA, et al. Knowledge, attitudes, beliefs, and behaviors of university students, faculty, and staff during a meningococcal serogroup B outbreak vaccination program. *Vaccine*. 2017;35(18):2520-30.
41. Dube E, Gagnon D, Hamel D, Belley S, Gagne H, Boulianne N, et al. Parents' and adolescents' willingness to be vaccinated against serogroup B meningococcal disease during a mass vaccination in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec). *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*. 2015;26(3):163-7.
42. Marshall HS, Chen G, Clarke M, Ratcliffe J. Adolescent, parent and societal preferences and willingness to pay for meningococcal B vaccine: A Discrete Choice Experiment. *Vaccine*. 2016;34(5):671-7.
43. Breton MC, Huang L, Snedecor SJ, Cornelio N, Fanton-Aita F. Cost-effectiveness of alternative strategies for vaccination of adolescents against serogroup B IMD with the MenB-FHbp vaccine in Canada. *Can J Public Health*. 2020;111(2):182-92.
44. Leeds IL, Namasivayam V, Bamogo A, Sankhla P, Thayer WM. Cost Effectiveness of Meningococcal Serogroup B Vaccination in College-Aged Young Adults. *Am J Prev Med*. 2018.
45. Enhanced Meningococcal Disease Surveillance Report, 2016 Atlanta, USA: CDC; 2016 [Available from: <https://www.cdc.gov/meningococcal/downloads/NCIRD-EMS-Report.pdf>].
46. Lecocq H, Parent du Chatelet I, Taha MK, Levy-Bruhl D, Dervaux B. Epidemiological impact and cost-effectiveness of introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease in France. *Vaccine*. 2016;34(19):2240-50.
47. De Wals P, Petit GG, Erickson LJ, Guay M, Tam T, Law B, et al. Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine*. 2003;21:3757-64.
48. Christensen H, Trotter CL, Hickman M, Edmunds WJ. Re-evaluating cost effectiveness of universal meningitis vaccination (Bexsero) in England: modelling study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;349:g5725.
49. Christensen H, Irving T, Koch J, Trotter CL, Ultsch B, Weidemann F, et al. Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero(R) to reduce meningococcal group B disease in Germany. *Vaccine*. 2016;34(29):3412-9.
50. Gasparini R, Landa P, Amicizia D, Icardi G, Ricciardi W, de Waure C, et al. Vaccinating Italian infants with a new multicomponent vaccine (Bexsero(R)) against meningococcal B disease: A cost-effectiveness analysis. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016;12(8):2148-61.
51. Ginsberg GM, Block C, Stein-Zamir C. Cost-utility analysis of a nationwide vaccination programme against serogroup B meningococcal disease in Israel. *Int J Public Health*. 2016;61(6):683-92.
52. Hanquet G, Christensen H, Agnew E, Trotter C, Robays J, Dubois C, et al. A quadrivalent vaccine against serogroup B meningococcal disease: a cost-effectiveness study. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussels, Belgium: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014.
53. Izquierdo G, Torres JP, Santolaya ME, Valenzuela MT, Vega J, Chomali M. Cost-effectiveness analysis of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in hypothetical epidemic situation in a middle-income country. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2015;11(4):875-83.
54. Pouwels KB, Hak E, van der Ende A, Christensen H, van den Dobbelsteen GP, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination against meningococcal B among Dutch infants: Crucial impact of changes in incidence. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2013;9(5):1129-38.
55. Ruiz-Montero R, Epstein D, Guzman Herrador B, Espin Balbino J. [Economic evaluation of the introduction of 4CMenB (Bexsero(R)) in the national vaccine schedule in Spain]. *Gac Sanit*. 2020;34(4):318-25.
56. Tirani M, Merzagaglia M, Melegaro A. Health and economic outcomes of introducing the

new MenB vaccine (Bexsero) into the Italian routine infant immunisation programme. PloS one. 2015;10(4):e0123383.

57. Tu HA, Deeks SL, Morris SK, Strifler L, Crowcroft N, Jamieson FB, et al. Economic

evaluation of meningococcal serogroup B childhood vaccination in Ontario, Canada. Vaccine. 2014;32(42):5436-46.

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans le groupe de travail :

Groupe de travail

Dr Denise ANTONA, Médecin épidémiologiste, Santé publique France

Mme Anne-Sophie BARRET, Epidémiologiste, Santé publique France

Dr Emmanuelle BILLE, MCU-PH, Société Française de Microbiologie

Pr Elisabeth BOUVET, Infectiologue et Présidente du CTV

Dr Valérie DELBOS, Infectiologue, CHU

Dr Jean DE BREUILLAC, Médecin généraliste

Dr Véronique DUFOUR, Pédiatre, médecin de PMI, experte InfoVac-France

Pr Olivier EPAULARD, Infectiologue

Pr Daniel FLORET, Pédiatre et Vice-Président du CTV

Dr Claire GRANON, Spécialiste en santé publique-épidémiologie, Nice

Pr Emmanuel GRIMPREL, Pédiatre

Dr Alexis JACQUET, Evalueur pharmacovigilant, ANSM

Dr Judith MUELLER, Médecin épidémiologiste, EHESP et Institut Pasteur

Dr Muriel BELIAH NAPPEZ, Pédiatre, ARS

Dr Josette RAYMOND, Médecin biologiste, Hôpital Cochin

Dr Sydney SEBBAN, Pédiatre

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

M. Muhamed-Kheir TAHA, Directeur du CNR, Institut Pasteur

Abréviations et acronymes

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
ATAGI	Australian Technical Advisory Group on Immunisation
BAST	BEXSERO® Antigen Sequence Type
cc	Les complexes clonaux
CHMP	Le comité des médicaments à usage humain
COVID-19	La maladie à coronavirus 2019
CNR	Centre National de Référence
CTV	Commission Technique des vaccinations
DGS	Direction générale de la santé
DO	Déclaration obligatoire
DOM	Départements et régions d'outre-mer
DTCoq	Vaccin diphtérie, tétanos, coqueluche
ELISA	La méthode immuno-enzymatique
EMA	Agence européenne des médicaments
fHbp	La protéine liant le facteur H à surface méningocoque
gMAST	Genetic Meningococcal Antigen Typing System
HAS	Haute Autorité de santé
HAV	Vaccin contre l'hépatite A
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HPV	Le virus du papillome humain
hSBA	Le titre d'anticorps bactéricides sériques
IC	L'intervalle de confiance
ID	Le numéro d'identification
IgA	Les immunoglobulines A
IgG	Les immunoglobulines G
IIM	Les infections invasives à méningocoques
IIM B	Les infections invasives à méningocoques causées par le sérotype B
IIM C	Les infections invasives à méningocoques causées par le sérotype C
IIM W	Les infections invasives à méningocoques causées par le sérotype W
IIM Y	Les infections invasives à méningocoques causées par le sérotype Y
LLOQ	La limite inférieure de quantification
LOD	La limite de détection
MATS	Meningococcal Antigen Typing System

MEASURE	Flow cytometric meningococcal antigen surface expression assay
MGT	Moyenne géométrique du titre
MLST	Multilocus Sequencing Typing
NACI	Le Comité consultatif national de l'immunisation du Canada
NadA	Adhésion recombinante de Neisseria A
NHBA	L'antigène de liaison à l'héparine
OMV	Les vésicules de membrane externe
OPC	Protéine membranaire externe
OR	Le rapport de cotes
PACA	La région Provence-Alpes-Côte d'Azur
PCR	Réaction en chaîne par polymérase
PorA	Les protéines contenant l'antigène
QALY	L'année de vie ajustée par la qualité
QI	Quotient intellectuel
RC	Rapport de cotes
RDCR	Ratio Différentiel Coût/Résultat
RT-PCR	Reverse transcriptase réaction de polymérisation en chaîne
SARS-CoV-2	Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
SBA	Anticorps bactéricide sérique
SEESP	Le service d'évaluation économique et de santé publique

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

