

RECOMMANDATION Stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques

Evaluation de l'interchangeabilité des vaccins méningococciques tétravalents pour l'administration de la dose de rappel à l'âge de 12 mois

Validée par le Collège le 27 juin 2024

Introduction

Les infections invasives à méningocoques sont des infections transmissibles graves, dont l'issue peut être rapidement fatale. Saisie par le ministère chargé de la santé, la Haute Autorité de Santé (HAS) a actualisé, en mars 2024, la stratégie de vaccination contre les méningocoques A, C, W, Y et B chez les nourrissons, les adolescents et les jeunes adultes¹.

Concernant la vaccination des nourrissons contre les sérogroupes A, C, W et Y, la HAS a préconisé de la rendre obligatoire, en remplacement de la vaccination dirigée contre le seul séro groupe C. Conformément à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du vaccin Nimenrix (seul vaccin tétravalent administrable avant l'âge de 12 mois), le schéma vaccinal consiste en l'administration de deux doses : une dose unique de primovaccination à l'âge de 6 mois suivie d'une dose de rappel à l'âge de 12 mois. Compte tenu des données d'interchangeabilité disponibles lors de l'évaluation de mars 2024 (cf. Annexe 1) et, en particulier, de l'absence de données évaluant l'immunogénicité et la tolérance d'une dose de rappel avec Menquadfi (second vaccin tétravalent disponible, administrable à partir de l'âge de 12 mois) chez les nourrissons âgés de 12 à 23 mois après une première dose de Nimenrix, la HAS a recommandé que l'administration de la dose de rappel à l'âge de 12 mois soit effectuée avec le vaccin Nimenrix.

À la suite de la mise en ligne de la recommandation de la HAS et de son intégration dans le calendrier des vaccinations 2024², le laboratoire Sanofi a déposé auprès de la HAS une nouvelle demande de révision de la stratégie de vaccination contre les méningocoques en revendiquant l'utilisation du vaccin Menquadfi pour l'administration de la dose de rappel à l'âge de 12 mois.

L'objectif de cette recommandation vaccinale est d'évaluer l'interchangeabilité des vaccins méningococciques tétravalents pour l'administration de la dose de rappel à l'âge de 12 mois.

¹ Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques. Révision de la stratégie contre les sérogroupes ACWY et B. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3502598/fr/recommandation-vaccinale-intitulee-strategie-de-vaccination-contre-les-infections-invasives-a-meningocoques-revision-de-la-strategie-contre-les-serogroupes-acwy-et-b

² Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2024. Paris: Ministère du travail, de la santé et des solidarités; 2024. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_avr2024.pdf

Méthodes

La méthode de travail a été déterminée par le Service d'évaluation en santé publique et d'évaluation des vaccins (SESPEV) de la HAS conformément à la procédure AVIVAC.

Les services de la HAS ont élaboré cette recommandation vaccinale à partir de l'analyse critique des données scientifiques identifiées dans le cadre de la révision en mars 2024 de la stratégie de vaccination contre les méningocoques (cf. Annexe 1) et des nouvelles données déposées le 29 mai 2024 auprès de la HAS par Sanofi, qui commercialise le vaccin méningococcique Menquadfi.

Afin d'établir des recommandations sur la possibilité d'utiliser le vaccin Menquadfi pour l'administration de la dose de rappel à l'âge de 12 mois, la question suivante a été évaluée : quelles sont les données disponibles relatives à l'immunogénicité et à la tolérance du vaccin méningococcique Menquadfi chez les nourrissons âgés de 12 à 23 mois après une première dose de Nimenrix ? La déclinaison en format PICOT de la question d'évaluation est décrite dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Format PICOT de la question d'évaluation relative à l'interchangeabilité des vaccins méningococciques ACWY pour l'administration de la dose de rappel à 12 mois chez les nourrissons primovaccinés avec le vaccin Nimenrix

Patient	Nourrissons âgés de 12 à 23 mois primovaccinés avec le vaccin Nimenrix avant 12 mois (avec un schéma à une ou deux dose(s) selon que la vaccination a été initiée avant ou à partir de l'âge de 6 mois)
Intervention	Administration d'une dose de rappel avec le vaccin Menquadfi
Comparateur	Administration d'une dose de rappel avec le vaccin Nimenrix. A défaut, absence de vaccination
Outcomes (critère de jugement)	Immunogénicité (titre hSBA, titres rSBA, MGT, séroprotection) Tolérance
Types d'étude	Essais contrôlés randomisés. A défaut, études descriptives (n ≥ 30 sujets)

Conformément à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, puis au décret du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, les rapporteurs et membres de la CTV ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Les liens d'intérêts déclarés ont fait l'objet d'une analyse, conformément au guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts validés par le Collège de la HAS en mars 2017, et d'un examen par le comité de validation des déclarations publiques d'intérêts. Leurs déclarations publiques d'intérêts sont consultables sur le site de la HAS et sur le site <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

Cette recommandation vaccinale a été examinée lors de la séance plénière de la CTV du 18 juin 2024 puis validée par le Collège de la HAS le 27 juin 2024.

Cette recommandation vaccinale s'adresse aux pouvoirs publics.

Résultats

En complément des éléments déjà pris en compte lors de l'actualisation de la stratégie de vaccination contre les méningocoques en mars 2024 (cf. Annexe 1), la HAS a pris en considération :

- **L'absence confirmée de données disponibles à ce jour sur l'interchangeabilité des vaccins méningococciques ACWY pour l'administration de la dose de rappel à 12 mois chez les nourrissons primovaccinés avec le vaccin Nimenrix.**

- Les données déposées le 29 mai 2024 auprès de la HAS par Sanofi incluant **les rapports des études cliniques MET52 et MET61, visant notamment à démontrer la capacité de Menquadfi à induire un effet de rappel à 12 mois après une primovaccination par Menquadfi au cours de la première année de vie, et qui ne correspondent donc pas spécifiquement aux données attendues :**
 - L'étude MET52³ est un essai de phase III de non-infériorité, randomisé, multicentrique en ouvert et en groupes parallèles. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance du vaccin Menquadfi administré selon un schéma 1+1, à l'âge de 3 mois puis de 12-13 mois, de façon concomitante au vaccin méningococcique Bexsero. L'étude a inclus 788 nourrissons randomisés en trois groupes : i) le groupe 1 ayant reçu le vaccin Menquadfi aux âges de 3 et 12-13 mois et le vaccin Bexsero aux âges de 2, 4 et 12-13 mois (N = 314) ; ii) le groupe 2 ayant reçu le vaccin Menquadfi administré aux âges de 3 et 12-13 mois et le vaccin Bexsero aux âges de 2 et 4 mois (N = 316) ; iii) le groupe 3 ayant reçu le vaccin Bexsero aux âges de 2, 4 et 12-13 mois (N = 158). Pour chaque séro groupe et quel que soit le schéma d'administration du vaccin contre le méningocoque B, la proportion de nourrissons ayant obtenu une séroprotection (titres hSBA \geq 1:8) après la deuxième dose de vaccin par Menquadfi à l'âge de 12-13 mois après une première dose à l'âge de 3 mois était supérieure à 99 % (cf. Annexe 2). Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié et la fréquence de survenue des événements indésirables a été globalement similaire entre les groupes, sans augmentation de la réactogénicité en cas de co-administration avec Bexsero.

 - L'étude MET61⁴ est un essai de phase III de non-infériorité, randomisé, multicentrique et en groupe parallèle. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance du vaccin conjugué Menquadfi en comparaison avec le vaccin Menveo administré selon un schéma 1+1 (6-7 mois et 12-13 mois). L'étude a inclus 750 nourrissons randomisés en deux groupes : i) le groupe 1 ayant reçu le vaccin Menquadfi aux âges de 6-7 mois et 12-13 mois (N = 380) ; ii) le groupe 2 ayant reçu le vaccin Menveo aux âges de 6-7 mois et 12-13 mois (N = 370). Pour chaque séro groupe, la non-infériorité du vaccin Menquadfi a été démontrée après la deuxième dose de vaccin administrée à l'âge de 12-13 mois après une première dose à l'âge de 6-7 mois (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence des sujets avec un taux de séro-réponse par la méthode hSBA > -10 %) et les moyennes géométriques des titres d'anticorps étaient plus élevées vis-à-vis des sérogroupes A, C, Y

³ Les résultats de cette étude ont été soumis à l'Agence européenne des médicaments et analysés en avril 2024 afin d'être intégrés dans le résumé des caractéristiques du produit (chapitre relatif à l'utilisation avec d'autres vaccins).

⁴ Les résultats de cette étude seront soumis à l'Agence européenne des médicaments au premier semestre 2025, en support de la demande de variation d'indication pour les nourrissons à partir de 6 mois

et W après la vaccination par Menquadfi qu'après la vaccination par Menveo (cf. Annexe 3). Les profils de tolérance observés lors de la vaccination par Menquadfi et Menveo étaient comparables lorsque ces vaccins étaient administrés chez des nourrissons en bonne santé âgés de 6-7 mois et de 12-13 mois et aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

- **Les délibérations en Commission Technique des Vaccinations (CTV)**, en faveur de l'interchangeabilité compte tenu du RCP de l'Agence européenne du médicament, de la composition similaire des vaccins Nimenrix et Menquadfi et de l'ensemble des données disponibles dans les autres tranches d'âge ou avec d'autres vaccins.

Recommandations

Au terme de son évaluation, la HAS recommande que le vaccin Menquadfi puisse être utilisé, au même titre que le vaccin Nimenrix, pour l'administration de la dose de rappel à l'âge de 12 mois chez les nourrissons primovaccinés avec le vaccin Nimenrix avant 12 mois. En effet, bien que les données d'interchangeabilité soient actuellement absentes pour cette population, la HAS considère que les compositions similaires des deux vaccins, ainsi que les données d'interchangeabilité disponibles pour d'autres tranches d'âge, justifient la levée de la restriction d'utilisation du vaccin Menquadfi pour l'administration de la dose de rappel à l'âge de 12 mois.

La HAS précise qu'elle souhaite être informée des résultats finaux de l'étude MEQ00086 et de toute autre étude pouvant documenter l'interchangeabilité des vaccins méningococciques tétravalents chez les nourrissons de 12 à 23 mois. Elle rappelle que la stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques sera actualisée en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, des autorisations de mise sur le marché des vaccins méningococciques (notamment avec une plus large couverture des souches circulantes), et selon l'évolution de la situation épidémiologique.

Participants

Pilotage du projet

Clément PIEL (Chef de Projet Scientifique)

Recherche documentaire

Patricia MARIE, documentaliste, Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste

Auteurs

Roland Michel ANDRIANASOLO (Chef de Projet Scientifique), Laurène PECKEU-ABBOUD (Chef de Projet Scientifique), Clément PIEL (Chef de Projet Scientifique), Nassim BRAHMI (Adjoint à la cheffe du SESPEV), Andrea LASSERRE (Cheffe du SESPEV).

Rapporteurs

Emmanuel GRIMPREL, Guislaine CARCELAIN, Stéphane PAUL

Annexe 1 - Rappel des données disponibles en mars 2024

La présente annexe constitue un rappel des éléments pris en considération par la HAS lors de l'actualisation de la stratégie de vaccination contre les méningocoques en mars 2024⁵ à propos de l'interchangeabilité des vaccins méningococciques tétravalents pour l'administration de la dose de rappel à l'âge de 12 mois :

- **Les compositions qualitatives similaires des vaccins méningococciques tétravalents Nimenrix et Menquadfi**, composés de polysides de *Neisseria meningitidis* de chaque séro-groupe groupe A, C, W et Y conjugués à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice (MenACWY-TT), bien que des variations existent dans les procédés de fabrication de ces deux vaccins (doses d'antigène et de protéine vectrice légèrement supérieures pour le vaccin Menquadfi).
- **Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du vaccin Nimenrix⁶, qui prévoit qu'une dose de rappel de Nimenrix peut être administrée chez les sujets âgés de 12 mois et plus précédemment vaccinés avec un vaccin méningococcique polysidique conjugué ou non conjugué.** Cette mention s'appuie notamment sur les résultats de l'étude MenACWY-TT-083 (voir rubrique 5.1 du RCP), déjà présentés dans les précédentes évaluations de la HAS et ayant permis de soutenir la demande d'extension d'indication pour les nourrissons âgés de 6 semaines pour le vaccin Nimenrix.
- **Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du vaccin Menquadfi⁷, qui précise que l'immunogénicité et la sécurité de Menquadfi n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 12 mois, et prévoit qu'une dose de rappel de Menquadfi peut être administrée pour la vaccination de rappel chez des sujets ayant préalablement reçu un vaccin méningococcique contenant les mêmes sérogroupes** (sans précision sur l'âge et sans restriction particulière sur l'interchangeabilité). Cette mention s'appuie notamment sur les résultats de différentes études (voir rubrique 5.1 du RCP) déjà présentées dans les précédentes évaluations de la HAS :
- **Les résultats de l'étude MET51 ayant évalué, en comparaison avec le vaccin Nimenrix, l'immunogénicité d'une dose de rappel de Menquadfi administrée chez des nourrissons âgés de 12 à 23 mois qui soit avaient été vaccinés avec un vaccin conjugué méningococcique monovalent C (Neisvac/MenC-TT ou Menjugate/MenC-CRM) dans leur première année de vie, soit n'avaient jamais reçu de vaccination méningococcique.** Les pourcentages de séroprotection après l'administration d'une dose de rappel

⁵ Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques. Révision de la stratégie contre les sérogroupes ACWY et B. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3502598/fr/recommandation-vaccinale-intitulee-strategie-de-vaccination-contre-les-infections-invasives-a-meningocoques-revision-de-la-strategie-contre-les-serogroupes-acwy-et-b

⁶ Agence européenne des médicaments. Nimenrix poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie. Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W₁₃₅ et Y. Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2012. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/nimenrix-epar-product-information_fr.pdf

⁷ Agence européenne des médicaments. MenQuadfi, solution injectable. Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2020. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/menquadfi-epar-product-information_fr.pdf

étaient comparables entre le groupe Menquadfi et le groupe Nimenrix pour tous les sérogroupes et quels que soient les antécédents de vaccination, à l'exception du sous-groupe de nourrissons vaccinés préalablement avec Menjugate pour lequel les moyennes géométriques des titres (MGTs) pour le séro-groupe A étaient inférieures dans le groupe Menquadfi (n = 49) par rapport au groupe Nimenrix (n = 25) [12,0 (IC à 95 % : 8,23 ; 17,5) *versus* 42,2 (IC à 95 % : 25,9 ; 68,8)], la pertinence clinique de ces résultats n'étant toutefois pas connue.

- **Les résultats de différentes études ayant évalué l'immunogénicité d'une dose de rappel de Menquadfi administrée après une première vaccination méningococcique tétravalente ACWY (chez des enfants âgés de 4 à 5 ans vaccinés 3 ans auparavant par Menquadfi ou Nimenrix (MET62), chez des adolescents et jeunes adultes âgés de 13 ans à 26 ans ayant été vaccinés 3 à 6 ans auparavant par Menquadfi ou Menveo (MET59), chez des adolescents et adultes âgés de 15 ans et plus ayant été vaccinés 4 à 10 ans auparavant par Menactra ou Menveo (MET56) et chez des adultes âgés de 59 ans et plus ayant été vaccinés 3 ans auparavant ou plus par Menquadfi ou Menomune (MEQ00066)).** Les résultats de ces études montrent la capacité d'effet de rappel du vaccin Menquadfi permettant d'induire une immunogénicité satisfaisante quel que soit le vaccin tétravalent méningococcique utilisé précédemment. En outre, le profil de tolérance suite à la vaccination par Menquadfi est en faveur d'une sécurité d'emploi et comparable à ceux des comparateurs.
- **L'absence de données disponibles à ce jour sur l'immunogénicité et la tolérance du vaccin méningococcique Menquadfi pour l'administration de la dose de rappel à 12 mois chez les nourrissons primovaccinés avec le vaccin Nimenrix.** Dans son dossier type CTV déposé auprès de la HAS, Sanofi fait cependant mention de l'étude MEQ00086⁸ qui est en cours et dont les résultats sont attendus au deuxième trimestre 2025. Cette étude de phase IV descriptive, ouverte, à bras unique, visera à évaluer l'immunogénicité et la tolérance du vaccin Menquadfi administré en dose de rappel chez l'enfant sain entre 12 et 23 mois, qui ont déjà reçu au moins une dose de vaccin méningococcique tétravalent (Nimenrix ou Menveo).

⁸ Etude non prévue pour être intégrée au RCP européen car il s'agit d'une étude descriptive de phase IV.

Annexe 2 – Etude MET52 – Tableaux de résultats

Tableau 2 : Etude MET52 – Titres d'anticorps $\geq 1:8$ (séroconversion) et MGT mesurés par la méthode hSBA à J0 et J30 après une deuxième dose de Menquadfi à l'âge de 12-13 mois

Dose à 12-13 mois	Groupe 1 (n = 178)		Groupe 2 (n = 169)	
	J0	J30	J0	J30
Sérogroupe A				
Titre $\geq 1:8$ (IC à 95 %)	93,5 % (78,6 ; 99,2)	100 % (97,7 ; 100)	76,9 % (56,4 ; 91,0)	99,4 % (96,5 ; 100)
MGT hSBA (IC à 95 %)	45,8 (28,4 ; 73,8)	1 214 (993 ; 1 484)	22,6 (13,5 ; 37,9)	205 (168 ; 250)
Sérogroupe C				
Titre $\geq 1:8$ (IC à 95 %)	85,7 % (69,7 ; 95,2)	100 % (97,8 ; 100)	53,8 % (33,4 ; 73,4)	100 % (97,8 ; 100)
MGT hSBA (IC à 95 %)	30,2 (19,0 ; 47,9)	963 (784 ; 1 182)	8,44 (5,18 ; 13,7)	744 (608 ; 911)
Sérogroupe Y				
Titre $\geq 1:8$ (IC à 95 %)	93,8 % (79,2 ; 99,2)	100 % (97,7 ; 100)	73,1 % (52,2 ; 88,4)	100 % (97,7 ; 100)
MGT hSBA (IC à 95 %)	25,2 (16,8 ; 37,8)	454 (374 ; 551)	9,90 (6,43 ; 15,3)	434 (359 ; 525)
Sérogroupe W				
Titre $\geq 1:8$ (IC à 95 %)	88,6 % (73,3 ; 96,8)	99,4 % (96,8 ; 100)	69,2 % (48,2 ; 85,7)	100 % (97,7 ; 100)
MGT hSBA (IC à 95 %)	34,6 (21,4 ; 56,1)	578 (478 ; 698)	10,4 (6,58 ; 16,6)	528 (439 ; 635)

Source : MET52, *Final Clinical Study Report*, tableaux 8.186 et 8.162

Annexe 3 – Etude MET61 – Tableaux de résultats

Tableau 3 : Etude MET61 – Titres d'anticorps $\geq 1:8$ (séroconversion) mesurés par la méthode hSBA à J30 après une deuxième dose de Menquadfi ou de Menveo administrée à l'âge de 12-13 mois

Sérogroupe	Groupe 1 (n = 180) Titre $\geq 1:8$ (IC à 95 %)	Groupe 2 (n = 163) Titre $\geq 1:8$ (IC à 95%)	Différence (Groupe 1 - Groupe 2)
A	89,4 (83,1 ; 93,9)	82,9 (75,1 ; 89,1)	6,43 (-1,92 ; 15,08)
C	99,3 (95,9 ; 100)	97,6 (93,2 ; 99,5)	1,63 (-2,07 ; 6,06)
Y	98,6 (94,9 ; 99,8)	97,7 (93,3 ; 99,5)	0,92 (-3,03 ; 5,36)
W	99,3 (96,2 ; 100)	92,9 (87,0 ; 96,7)	6,39 (1,81 ; 12,25)

Source : MET61, *Final Clinical Study Report*, tableau 8.190

Tableau 4 : Etude MET61 – MGT mesurées par la méthode hSBA à J30 après une deuxième dose de Menquadfi ou de Menveo administrée à l'âge de 12-13 mois

Sérogroupe	Groupe 1 (n = 180) MGT hSBA (IC à 95 %)	Groupe 2 (n = 96) MGT hSBA (IC à 95 %)
A	20,1 (14,7 ; 27,4)	14,9 (11,0 ; 20,3)
C	150 (117 ; 193)	12,7 (9,63 ; 16,8)
Y	46,2 (36,3 ; 58,6)	6,74 (5,43 ; 8,36)
W	46,8 (36,1 ; 60,5)	6,16 (4,87 ; 7,80)

Source : MET61, *Final Clinical Study Report*, tableau 8.190

Tableau 5 : Etude MET61 – Evénements indésirables sollicités après l'injection de la deuxième dose de Menquadfi ou de Menveo à l'âge de 12-13 mois

Evénements sollicités	Groupe 1 (n = 309)	Groupe 1 (n = 302)
Douleur au site d'injection	30,1 (24,9 ; 35,8)	32,0 (26,5 ; 37,9)
Rougeur au site d'injection	21,8 (17,2 ; 27,0)	21,7 (16,9 ; 27,1)
Gonflement au site d'injection	14,5 (10,7 ; 19,1)	14,7 (10,7 ; 19,5)
Fièvre	9,3 (6,2 ; 13,4)	7,7 (4,7 ; 11,6)
Vomissements	5,5 (3,2 ; 8,8)	3,7 (1,8 ; 6,6)
Pleurs anormaux	26,6 (21,6 ; 32,1)	25,3 (20,2 ; 30,9)
Somnolence	27,7 (22,6 ; 33,2)	31,5 (26,0 ; 37,4)
Perte d'appétit	15,2 (11,3 ; 19,9)	17,3 (13,0 ; 22,3)

Source : MET61, *Final Clinical Study Report*, tableaux 8.61 et 8.91