



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

Document de travail - 20 janvier 2021

Table des figures

Figure 1. Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque et taux d'incidence corrigé pour la sous-notification, France métropolitaine, 1985-2019.	19
Figure 2. Proportion de cas d'infections invasives à méningocoque par sérogroupe, France entière, 2000-2019.	20
Figure 3. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupe, France entière, 2000-2019.	20
Figure 4. Proportion de cas par sérogroupe et par classe d'âge, France entière, 2019.	21
Figure 5. Taux de déclaration et nombre de cas d'infections invasives à méningocoque par département de résidence (après standardisation sur l'âge), France, 2019.	22
Figure 6. Répartition des cas d'infections invasives à méningocoque notifiées selon les principaux complexes clonaux (Multi Locus Sequence Type) et les sérogroupe identifiés par le CNR des méningocoques et <i>Haemophilus influenzae</i> , France entière, 2019.	24
Figure 7. Courbes de distribution cumulative inverse pour chacune des souches primaires - Population d'immunogénicité évaluable.	36
Figure 8. Courbes de distribution cumulative inverse pour chacune des souches primaires - Population d'immunogénicité évaluable.	38
Figure 9. Pourcentages de participants ayant obtenu des titres d'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 %.	43
Figure 10. Pourcentages de participants ayant obtenu des titres d'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%.	44
Figure 11. L'incidence d'IIM par 100 000 causée par le sérogroupe 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.	61

Table des tableaux

Tableau 1. Le calendrier de l'autorisation accordée à TRUMENBA®.	17
Tableau 2. Recommandations actuelles en France contre le méningocoque de type B ou dans le cadre de situations spécifiques.	18
Tableau 3. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque par classe d'âge et par sérogroupe, France entière, 2019.	21
Tableau 4. Létalité rapportée pour les cas d'infections invasives à méningocoque par groupe d'âge et par sérogroupe, France entière, 2019.	23
Tableau 5. Grappes de cas d'IIM B déclarées en France en 2019.	25
Tableau 6. Nombre de cas d'IIM déclarés entre le 1er avril et le 30 novembre, France 2018 à 2020 (données provisoires pour l'année 2020*)	26
Tableau 7. Recommandations internationales actuelles du vaccin TRUMENBA®.	31
Tableau 8. Schéma vaccinal de l'étude B1971009.	34

Tableau 9. Analyse primaire d'immunogénicité - Sujets 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.....	34
Tableau 10. 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.....	35
Tableau 11. Schéma vaccinal de l'étude B1971016.....	37
Tableau 12. 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.....	37
Tableau 13. Schéma vaccinal de l'étude B1971012.....	39
Tableau 14. Proportion de sujets avec un titre de hSBA \geq limite inférieure de quantification pour chacune des souches primaires, un mois après la dernière dose de TRUMENBA® - population d'immunogénicité évaluable.....	39
Tableau 15. Proportion de sujets avec un titre de hSBA multiplié par 4 par rapport à l'inclusion pour les quatre souches dans groupes 1, 3 et 4 – population évaluable.	40
Tableau 16. Proportion de sujets avec un titre de hSBA multiplié par 4 par rapport à l'inclusion pour les quatre souches dans chaque groupe – population évaluable.	40
Tableau 17. Les MGT induites pour les quatre antigènes du HPV.	41
Tableau 18. 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.	47
Tableau 19. 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.	48
Tableau 20. Taux d'événements indésirables rapportés et taux rapportés dans six essais cliniques après la vaccination avec TRUMENBA®.....	52
Tableau 21. Taux de létalité imputables à l'IIM B.	61
Tableau 22. Schémas de vaccination évalués dans le modèle médico-économique.....	62
Tableau 23. Paramètres utilisés dans le modèle épidémiologique et économique.	62
Tableau 24. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de TRUMENBA® avec des adolescents de différents groupes d'âge pour différents niveaux d'incidence d'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
Tableau 25. Le RDCR pour l'utilisation de TRUMENBA® chez les adolescents, en utilisant les valeurs optimales des paramètres avec une couverture de vaccination de 75 % des adolescents et un coût par dose de 10 €.	66
Tableau 26. Le RDCR pour l'utilisation de TRUMENBA® chez les adolescents, en utilisant les valeurs optimales des paramètres (mais couverture de la souche de 89,5 % au lieu de 100 %) avec une couverture vaccinale de 75 % des adolescents.	66

Tableau 27. Le RDCR pour l'utilisation de TRUMENBA® avec les adolescents, en utilisant les valeurs optimales des paramètres (mais avec un taux de séroconversion et un taux de diminution de la protection équivalents aux valeurs utilisées dans l'évaluation économique HCSP 2013 de BEXSERO®) avec une couverture vaccinale de 75 % des adolescents.67

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 20 janvier 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 – janvier 2021 – ISBN :

Sommaire

Synthèse	9
Introduction	13
1. Rationnel et objectifs de la recommandation	14
1.1. Saisine	14
1.2. Feuille de route	14
1.3. Objectifs de la recommandation	14
2. Contexte	16
2.1. Informations sur le vaccin TRUMENBA®	16
2.1.1. Calendrier d'autorisation	17
2.2. Le calendrier de vaccination actuel contre les infections à méningocoques, séro groupe B	18
2.3. L'épidémiologie de la méningococcie, les souches du séro groupe B	18
2.3.1. Distribution des cas et évolution des taux de déclaration par séro groupe	19
2.3.1.1. Evolution par séro groupe	19
2.3.1.2. Evolution par classe d'âge et séro groupe	21
2.3.2. Distribution des cas par région de résidence	22
2.3.3. Gravité et pronostic de la maladie	22
2.3.4. Confirmation du diagnostic et caractérisation des souches	23
2.3.5. Situations inhabituelles et grappes de cas liées au séro groupe B	24
2.3.5.1. Hyperendémie d'IIM B en Vendée	24
2.3.5.2. Grappes de cas d'IIM B	25
2.3.6. Spécificité de l'année 2020 :	25
2.3.7. Conclusion	26
2.4. Méthodes d'évaluation de l'immunogénicité des vaccins contre le méningocoque de séro groupe B	27
2.4.1. Le système de typage de l'antigène méningococcique (MATS)	27
2.4.2. Le test cytométrique de flux de l'expression de surface de l'antigène méningococcique (MEASURE)	27
2.4.3. Le schéma de type de séquence d'antigène de BEXSERO® (BAST)	28
2.4.4. Le système de typage génétique de l'antigène méningococcique (gMATS)	28
2.5. Choix méthodologiques pour l'évaluation du vaccin TRUMENBA® avant l'autorisation de mise sur le marché	28
2.5.1. Choix des critères d'évaluation de l'immunogénicité	28
2.5.2. Choix des souches d'essai	29
3. Revue de la littérature	31
3.1. Recommandations internationales	31

3.1.1. Les États-Unis	31
3.1.2. Canada	32
3.1.3. Australie	32
3.2. Immunogénicité et persistance des anticorps	33
3.2.1. Étude B1971009	33
3.2.2. Étude B1971016	36
3.2.3. Étude B1971012	38
3.2.4. Étude B1971010	40
3.2.5. Étude B1971011	41
3.2.6. Étude B1971015	41
3.2.7. Étude B1971042	41
3.2.8. Étude B1971003	42
3.2.9. Étude B1971004	42
3.2.10. Étude B1971005	42
3.2.11. Étude B1971033	43
3.2.12. Résumé des données sur l'immunogénicité	45
3.3. Efficacité en vie réelle : « effectiveness »	45
3.4. L'impact sur le portage	45
3.5. Sécurité et tolérance	46
3.5.1. Résumé des données de base sur la sécurité	46
3.5.2. Étude B1971009	49
3.5.3. Étude B1971014	49
3.5.4. Étude B1971016	49
3.5.5. Étude B1971010	50
3.5.6. Étude B1971011	50
3.5.7. Étude B1971015	50
3.5.8. Étude B1971004	50
3.5.9. Étude B1971005	51
3.5.10. Autres études	51
3.5.11. Résumé et conclusion des données sur la sécurité et la tolérance	52
3.6. Couverture des souches	53
3.6.1. Résumé et conclusion des données sur la couverture de souches	53
3.7. Interchangeabilité avec BEXSERO®	53
3.8. Acceptabilité	54
3.8.1. Résumé des données d'acceptabilité	55
3.9. Rapport coût-efficacité	55
4. Analyse coût-efficacité	57
4.1. Une explication de la modélisation mathématique pour l'économie de la santé et la politique de vaccination	57
4.1.1. Introduction	57

4.1.2. Situation et objectifs	57
4.1.3. Modélisation épidémiologique	57
4.1.3.1. Choix du modèle et des données épidémiologiques	57
4.1.3.2. Résultats	58
4.1.4. Modélisation économique	58
4.1.4.1. Identification des données appropriées pour le modèle économique	59
4.1.4.2. Résultats et interprétation pour les décisionnaires politiques	59
4.2. Situation et objectifs	60
4.3. Résumé du modèle médico-économique	60
4.4. Données et hypothèses	60
4.4.1. Incidence des infections d'IIM B	60
4.4.2. Mortalité imputable à l'IIM B	61
4.4.3. Des schémas de vaccination et paramètres vaccinaux	62
4.4.4. Les analyses de sensibilité	64
4.5. Résultats	64
4.5.1. Le scénario le plus optimiste	64
4.5.2. Les analyses de sensibilité	65
4.5.2.1. Réduction du coût du vaccin	65
4.5.2.2. Couverture des souches moins qu'optimale	66
4.5.2.3. Taux de séroconversion et taux de diminution inférieur à l'optimum	66
4.6. Conclusion	67
4.6.1. Limites de cette évaluation économique	67
4.6.2. Comparaison avec d'autres évaluations économiques	68
5. Recommandations	69
Références bibliographiques	77
Participants	80
Abréviations et acronymes	81

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 séro groupe B. Ce vaccin n'a pas encore été recommandé en France.

Pour rappel, le vaccin TRUMEMBA® 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 séro groupe 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 ne justifient pas une évolution de ces recommandations.

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 méningocoque, 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 séro groupe 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 évènements indésirables les plus courants observés dans les 7 jours suivant l'administration de TRUMENBA® ont été une douleur au point d'injection, une fatigue, des maux de tête, des myalgies et des frissons. 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 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 supérieur 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 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.

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 ne serait pas coût-efficace dans aucun des deux pays.

Recommandations

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'autorisation de mise sur le marché du vaccin TRUMEMBA®
- La gravité des IIM B en termes de mortalité et de séquelles chez l'adolescent et l'adulte
- 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 d'IIM B.
- 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 résultats de l'analyse coût-efficacité de programmes de vaccination systématique des adolescents.

La HAS considère que le vaccin TRUMENBA® doit être intégré à la stratégie de vaccinale 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 d'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 d'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 (ULTROMIRIS®). 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 d'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 TRUMEMBA® n'étant pas interchangeables.

Enfin, dans le respect de leurs AMM respectives, il n'y a pas d'éléments permettant de privilégier le vaccin TRUMEMBA® ou BEXSERO® dans le cadre des présentes recommandations.

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

L'agent causal de la maladie méningococcique est la bactérie Gram-négative *Neisseria meningitidis*. Il existe plusieurs sérogroupes connus de *Neisseria meningitidis* pathogènes. Plus de 90 % des maladies invasives sont causées par seulement six sérogroupes A, B, C, W, X et Y. La distribution de ces sérogroupes varie selon le groupe d'âge et le lieu géographique (1).

Les infections invasives à méningocoques sont dominées par les méningites et les méningococcémies (bactériémies à méningocoques) aiguës, dont le *purpura fulminans*. Elles sont associées à des taux élevés de séquelles et de létalité. Leur répartition dans la population est hétérogène : la fréquence des IIM est plus élevée chez les nourrissons (liés au déclin des anticorps d'origine maternelle) ainsi que chez les adolescents et jeunes adultes (1).

L'acquisition de méningocoques par contact très étroit avec les sécrétions respiratoires ou la salive peut être transitoire, mener à la colonisation (portage) ou entraîner une maladie invasive. Bien que le portage des méningocoques soit dynamique, il est moins fréquent chez les jeunes enfants que chez les adultes, plus fréquent chez les adolescents (7-37%), et augmente dans les populations fermées (par ex. recrues militaires, pèlerins du Hadj) (2, 3).

Le tableau d'IIM comporte de la fièvre, des éruptions cutanées, des signes méningés et une altération de la conscience. Le diagnostic peut être confirmé par une pléocytose et l'isolement du germe dans le liquide cébrospinal, l'hémoculture ou d'une biopsie de lésions cutanées (4). La détection du germe par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) dans un de ces prélèvements est utile au diagnostic en cas de culture négative. Un traitement antibiotique efficace peut arrêter la prolifération des *Neisseria meningitidis*, et le traitement antibiotique préhospitalier est courant dans de nombreux pays (5).

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. 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. Deux vaccins de ce type ont été développés et autorisés dans plusieurs pays :

- Le vaccin BEXSERO®, qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en 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 » 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) ;
- Le vaccin TRUMENBA®, qui 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 séro groupe B, ce vaccin n'a pas encore été recommandé en France (cf infra).

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.

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 d'IIM (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

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 23 mars 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 la même souche de méningocoque - BEXSERO®. Les recommandations pour la vaccination par BEXSERO® ont ciblé les personnes âgées d'au moins 2 mois à risque élevé d'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 (8).

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 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 si elles étaient utilisées 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 lipopolysaccharide (pro-inflammatoire) 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 confinement des foyers épidémiques (6, 7).

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 surface 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, des cellules d'*Escherichia coli* par la technique de l'acide désoxyribonucléique (ADN) recombinant, phosphate d'aluminium) ou aux excipients du vaccin (chlorure de sodium, histidine, polysorbate 80 (E422), 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 d'IIM B exprimant une variante de fHbp (par exemple, PMB#####).

2.1.1. Calendrier d'autorisation

Tableau 1. Le calendrier de l'autorisation accordée à TRUMENBA®.

Année	Détails
2008	Le premier avis (EMA/H/S/A/1162/1/2008/III) concerne l'autorisation du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) d'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 (EMA/H/S/A/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 (EMA/H/S/A/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 (EMA/H/S/A/1162/FU/3/2011/II) concernant l'ajout de souches allemandes et espagnoles pathogènes de la méningite du sérotype B pour créer une « bibliothèque » étendue pour la sélection de souches pour les tests hSBA de la méningite du sérotype 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 EMA/H/S/A/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 accordée le 23 mars 2017.

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

La vaccination contre les IIM de séro groupe B est recommandée pour des populations cibles dans le cadre de situations spécifiques notamment épidémique et d'hyperendémie (Tableau 2). Elle n'est pas recommandée pour les sujets contacts des cas sporadiques d'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 2. Recommandations actuelles en France contre le méningocoque de type B ou dans le cadre de situations spécifiques.

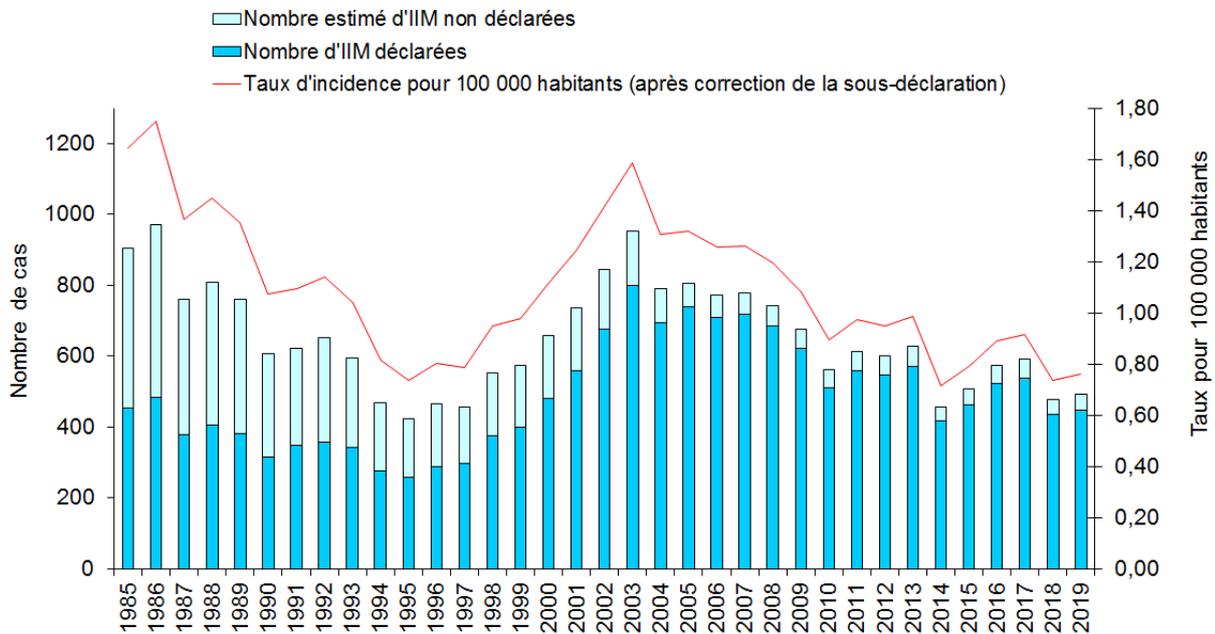
Tranche d'âge	Schéma	Vaccin
Nourrissons (vaccination initiée entre 2 et 3 mois)	Trois doses, en respectant un intervalle minimal d'un mois entre les doses de primovaccination et une dose de rappel entre 12 et 15 mois en respectant un délai d'au moins six mois entre la dernière dose de primovaccination 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 de la méningococcie, les souches du séro groupe B

Les infections invasives à méningocoque 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 (9).

En 2019, 459 cas d'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 1).

Figure 1. Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque et taux d'incidence corrigé pour la sous-notification, France métropolitaine, 1985-2019.



(10)

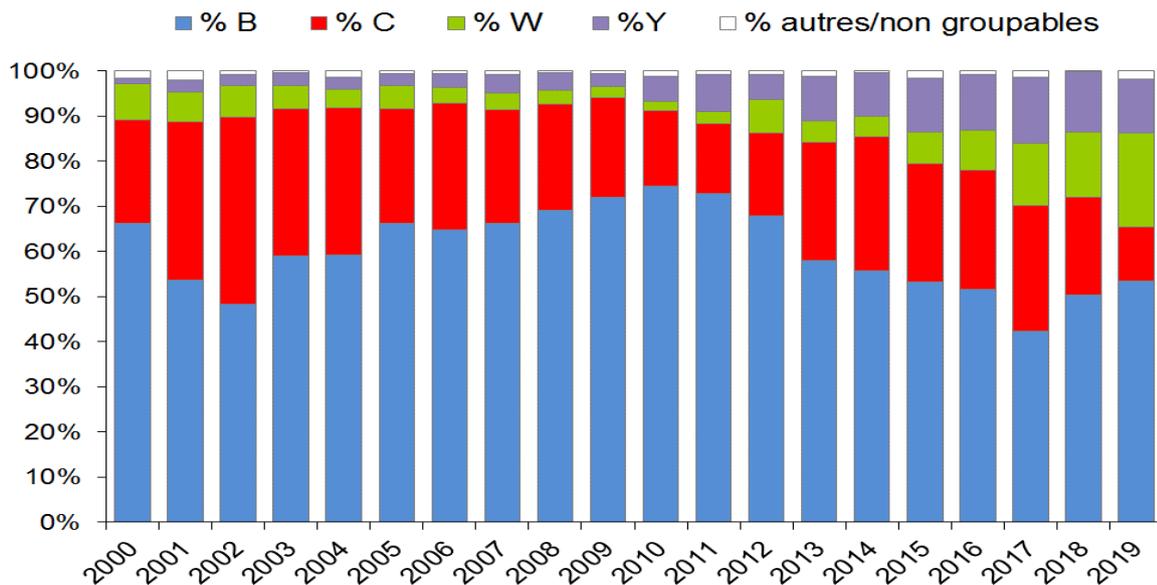
2.3.1. Distribution des cas et évolution des taux de déclaration par séro groupe

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 2).

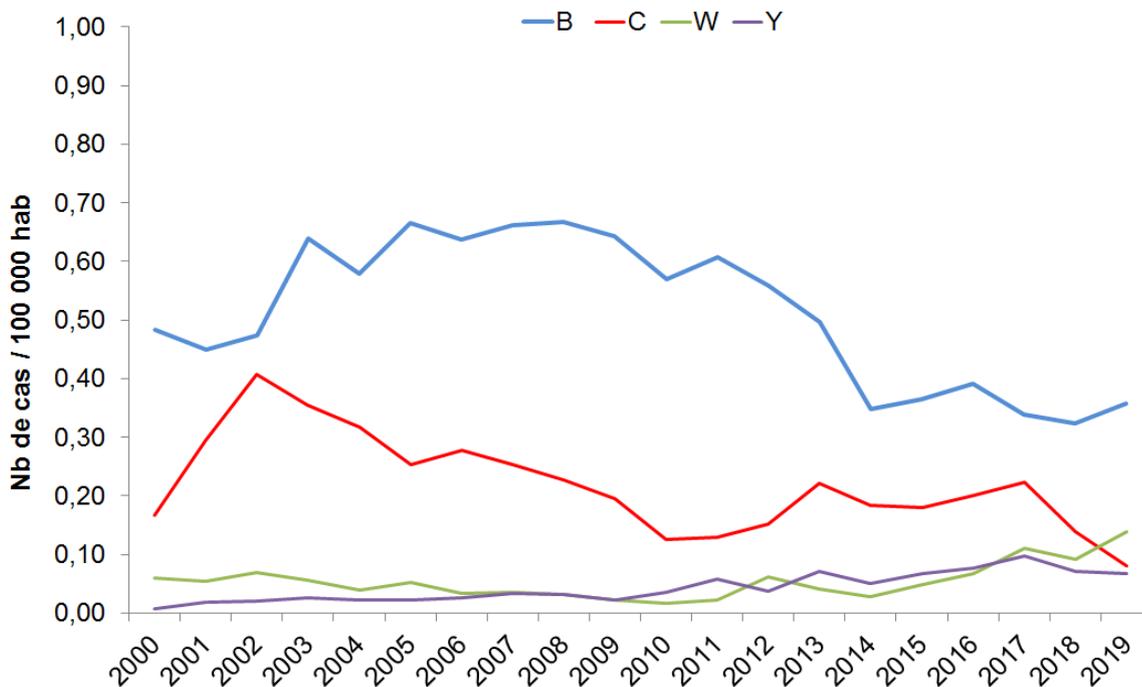
Figure 2. Proportion de cas d'infections invasives à méningocoque par séro groupe, France entière, 2000-2019.



(10)

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 d'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 d'IIM Y était stable entre 2018 et 2019 (Figure 3).

Figure 3. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupes, France entière, 2000-2019.

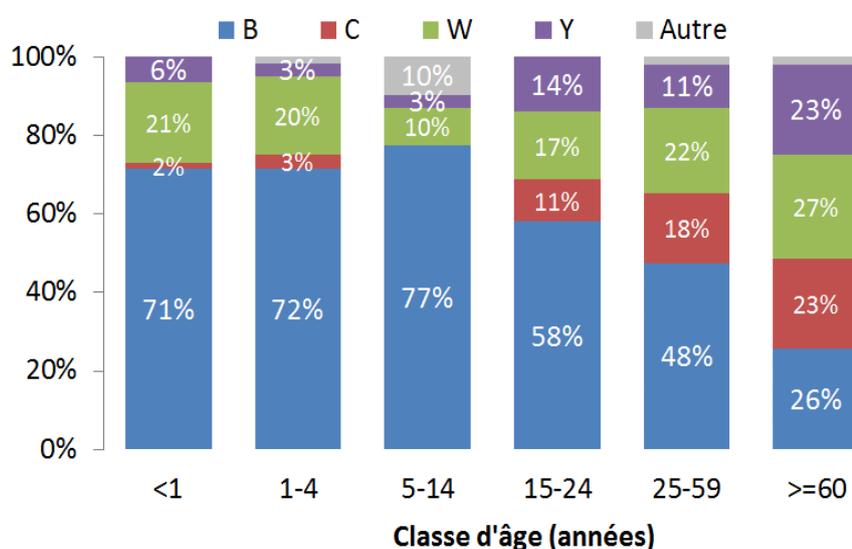


(10)

2.3.1.2. Evolution par classe d'âge et sérotype

La distribution des sérotypes variait selon la classe d'âge (Figure 4). 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 4. Proportion de cas par sérotype et par classe d'âge, France entière, 2019.



(10)

Les taux d'incidence par sérotype et par classe d'âge sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque 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

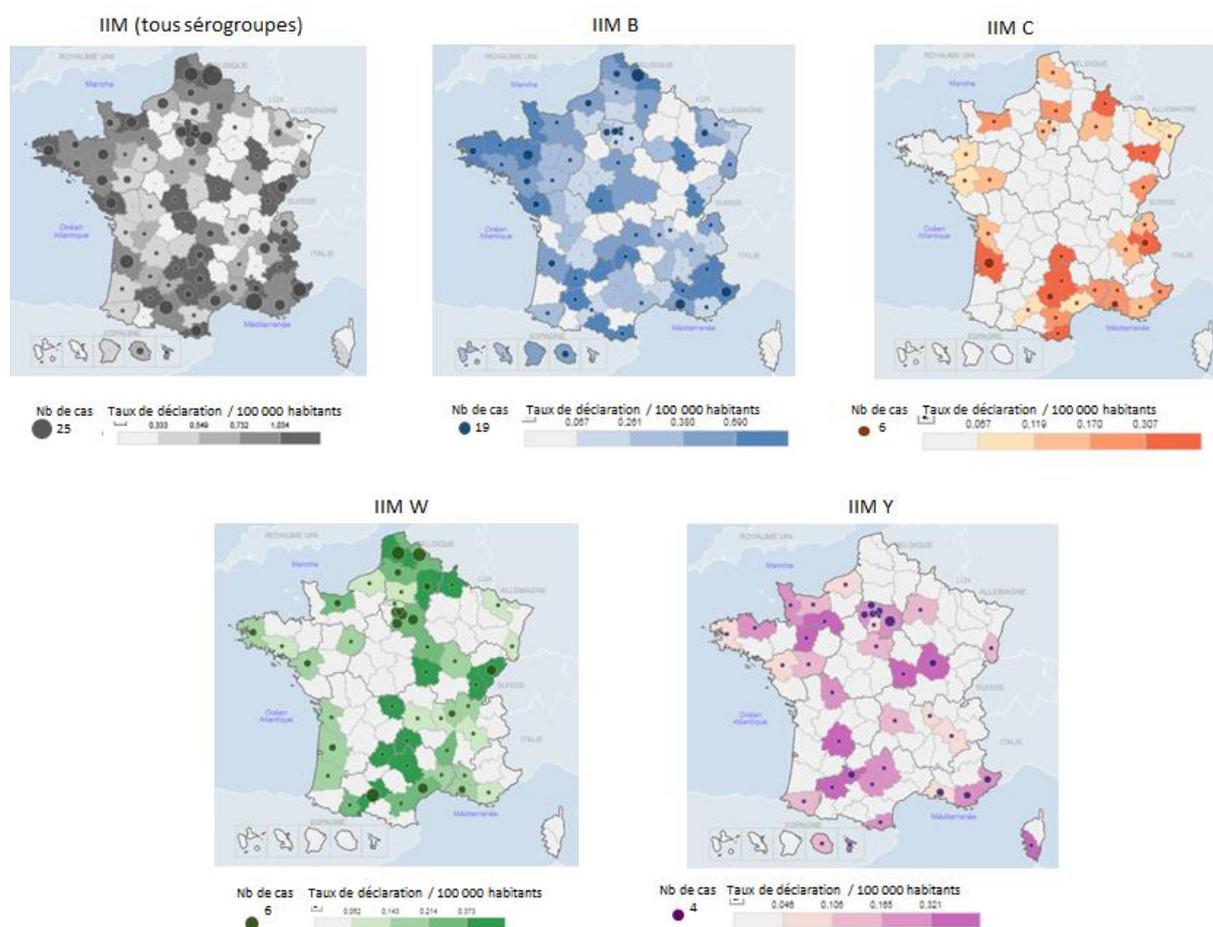
(10)

2.3.2. Distribution des cas par région de résidence

Les taux départementaux de déclaration des IIM variaient selon le sérotype (Figure 5). 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 5. Taux de déclaration et nombre de cas d'infections invasives à méningocoque 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>) (10)

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 4. La létalité la plus faible était observée pour les IIM B (7 %) et la plus élevée pour les IIM W (27 %).

Tableau 4. Létalité rapportée pour les cas d'infections invasives à méningocoque 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%)

(10)

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

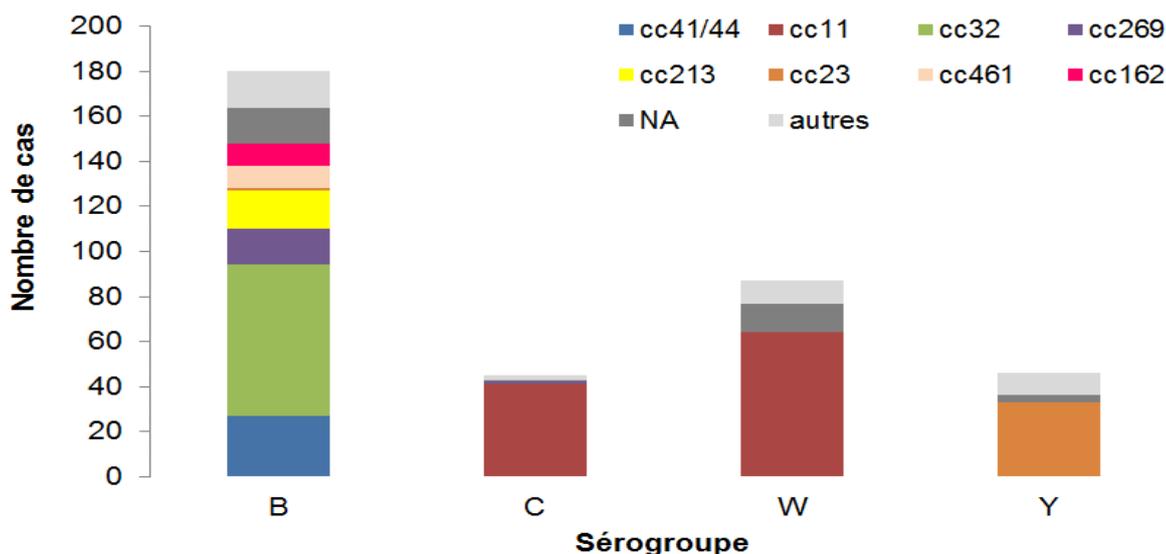
2.3.4. Confirmation du diagnostic et caractérisation des souches

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 6). 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 6. Répartition des cas d'infections invasives à méningocoque 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.



(10)

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 (11). 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 (12). 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 d'IIM B en Vendée

Huit cas d'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 d'IIM B avec un taux d'incidence supérieur à 3 / 100 000 habitants et au-moins 4 cas d'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 d'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 d'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 d'IIM B ont été déclarées en 2019. Chaque grappe comprenait 2 cas. Le contexte de survenue de ces cas est précisé dans le Tableau 5.

Tableau 5. Grappes de cas d'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

(10)

2.3.6. Spécificité de l'année 2020 :

Les données préliminaires pour l'année 2020 montrent une chute du nombre de cas d'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 (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) 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 6. Nombre de cas d'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 d'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 d'IIM ont été déclarés en France, dont 449 avec un sérotype caractérisé : 240 (53 %) cas de sérotype B, 93 (21 %) cas de sérotype W, 54 (12 %) cas de sérotype C, 54 (12 %) cas de sérotype Y, et 8 (2 %) cas dus à un autre sérotype. 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 sérotype.

Depuis 5 ans environ, on ne note pas d'évolution des déclarations des IIM B (Figure 3, page 20). 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 sérotype 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 d'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 d'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 d'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 sérotype 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 sérotypes.

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

Enfin 7 cas d'IIM dus au séro groupe X ont été rapportés en 2019 (vs. entre 0 et 3 cas les années précédentes). Ce séro groupe 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 séro groupe 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 d'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 séro groupe B à la destruction par les anticorps induits par BEXSERO® (13).

En raison de la nature évolutive des souches de séro groupe 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 (14).

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 de la 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 de la phtalate de sodium des deux sous-familles et peut donc être utilisé pour quantifier le niveau d'expression de surface de la phtalate de sodium sur *Neisseria meningitidis* (15).

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 (13). On considère qu'une souche d'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 telle qu'elle est évaluée en tuant dans les hSBA 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 de l'hSBA à appliquer aux 2 études de phase 3 chez les adolescents (B1971009) et les jeunes adultes (B1971016) pour soutenir l'autorisation d'exercer (EMA/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 séro groupe B.

Cinq paramètres coprimaires ont été utilisés pour l'évaluation de l'immunogénicité : 4 paramètres coprimaires étaient basés sur une augmentation de ≥ 4 fois le titre d'hSBA pour chacune des 4 souches primaires de méningocoques de séro groupe B (défini comme la proportion de sujets ayant obtenu une augmentation d'au moins 4 fois le titre d'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 d'hSBA supérieurs ou égaux aux LLOQ du test pour chacune des 4 souches primaires de méningocoques du séro groupe 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 séro groupe B SBA". Toutes les souches du pool de souches SBA étendues du méningocoque de séro groupe 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 séro groupe 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 séro groupe 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 séro groupe 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 séro groupe B du méningocoque, à l'exception de deux nouvelles variantes (B153 et B228).

Les taux de portage du méningocoque de séro groupe 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 séro groupe B étendu.

Dans les tests hSBA sur 27 souches de test de méningocoque de séro groupe 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 de 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 7). 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 méningocoque, 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 7. 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® (16). 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 (17) 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 (16, 17).

3.1.2. Canada

Le Comité consultatif national de l'immunisation (NACI) recommande la vaccination par TRUMENBA® dans les circonstances suivantes (18) :

- lors de flambées de méningocoques du séro groupe 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 séro groupe 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 séro groupe 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 avec une plus grande incidence des IIM B, concluant qu'il est peu probable que TRUMENBA® soit coût-efficace au Canada pour le groupe d'âge en question.

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 méningocoque du séro groupe B.

3.1.3. Australie

Le groupe consultatif technique australien sur la vaccination (ATAGI) recommande TRUMENBA® pour les groupes de population suivants (19) :

- 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 la SBA des anticorps utilisant le complément humain est largement acceptée comme marqueur de substitution de la protection contre les infections à méningocoque (20). Pour l'hSBA, le seuil de protection accepté est un titre de 4 (21), confirmé par l'expérience acquise après l'homologation des vaccins MenC au Royaume-Uni (22, 23), et actuellement extrapolée à d'autres sérogroupes pour appuyer l'homologation des vaccins conjugués multivalents (24).

Quatre souches de méningite 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 (25, 26), afin d'indiquer l'ampleur de la réponse immunitaire induite. Les souches du test TRUMENBA 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 10 à 25 ans ;
- B1971033, chez les adolescents âgés de 11 à 18 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® ;
- 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) (27). Le calendrier vaccinal était de 3 doses de 120 µg bivalent rLP2086 administrées à 0, 2 et 6 mois (Tableau 8). Des visites de prise de sang étaient prévues aux mois 0, 3 et 7.

Tableau 8. 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	

(27)

L'objectif principal était de mesurer la réponse immunitaire par dosage sérique bactérien à l'aide d'un 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 d'hSBA ≥ 4 fois est plus élevée dans le groupe 1 (Tableau 9). 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 9. Analyse primaire d'immunogénicité - Sujets 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 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.

(27)

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 10).

Tableau 10. 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.

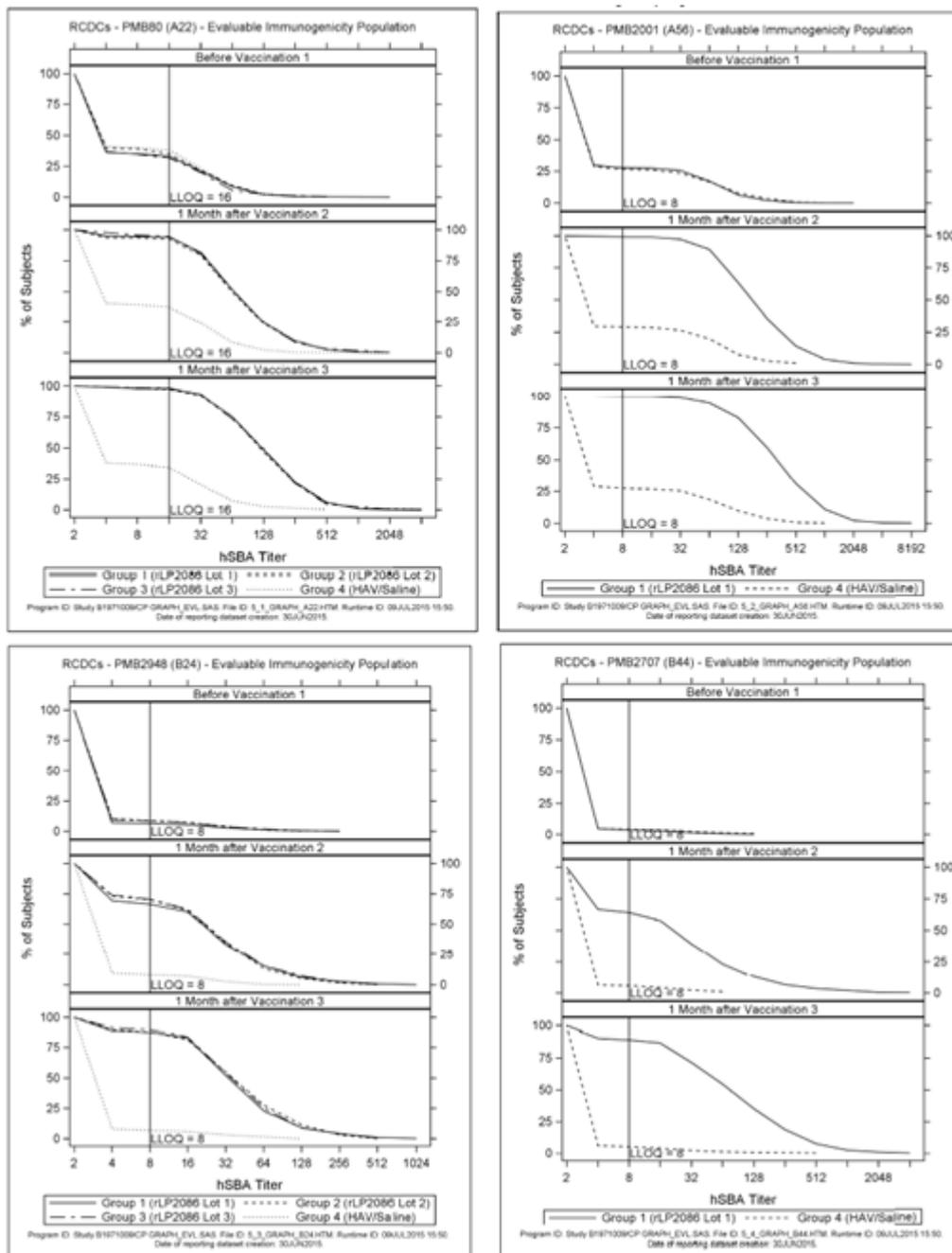
Souche (variant)	Groupes vaccinés									Ratio des moyennes géométriques (RMG) ^d (IC à 95%) ^e		
	Groupe 1 Trumenba® Lot 1			Groupe 2 Trumenba® Lot 2			Groupe 3 Trumenba® Lot 3					
	n ^a	MGT ^b	(IC 95%) ^c	n ^a	MGT ^b	(IC 95%) ^c	n ^a	MGT ^b	(IC 95%) ^c	Lot 1 à Lot 2	Lot 1 à Lot 3	Lot 2 à Lot 3
PMB80 (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.

(27)

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 de hSBA \geq LLOQ après la troisième vaccination (Figure 7).

Figure 7. Courbes de distribution cumulative inverse pour chacune des souches primaires - Population d'immunogénicité évaluable.



(27)

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® (27). 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 11).

Tableau 11. 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	

(27)

La proportion de participants qui ont obtenu en multiplication par un facteur > 4 du titre d'hSBA pour chaque souche après 3 doses est indiquée dans le Tableau 12. 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.

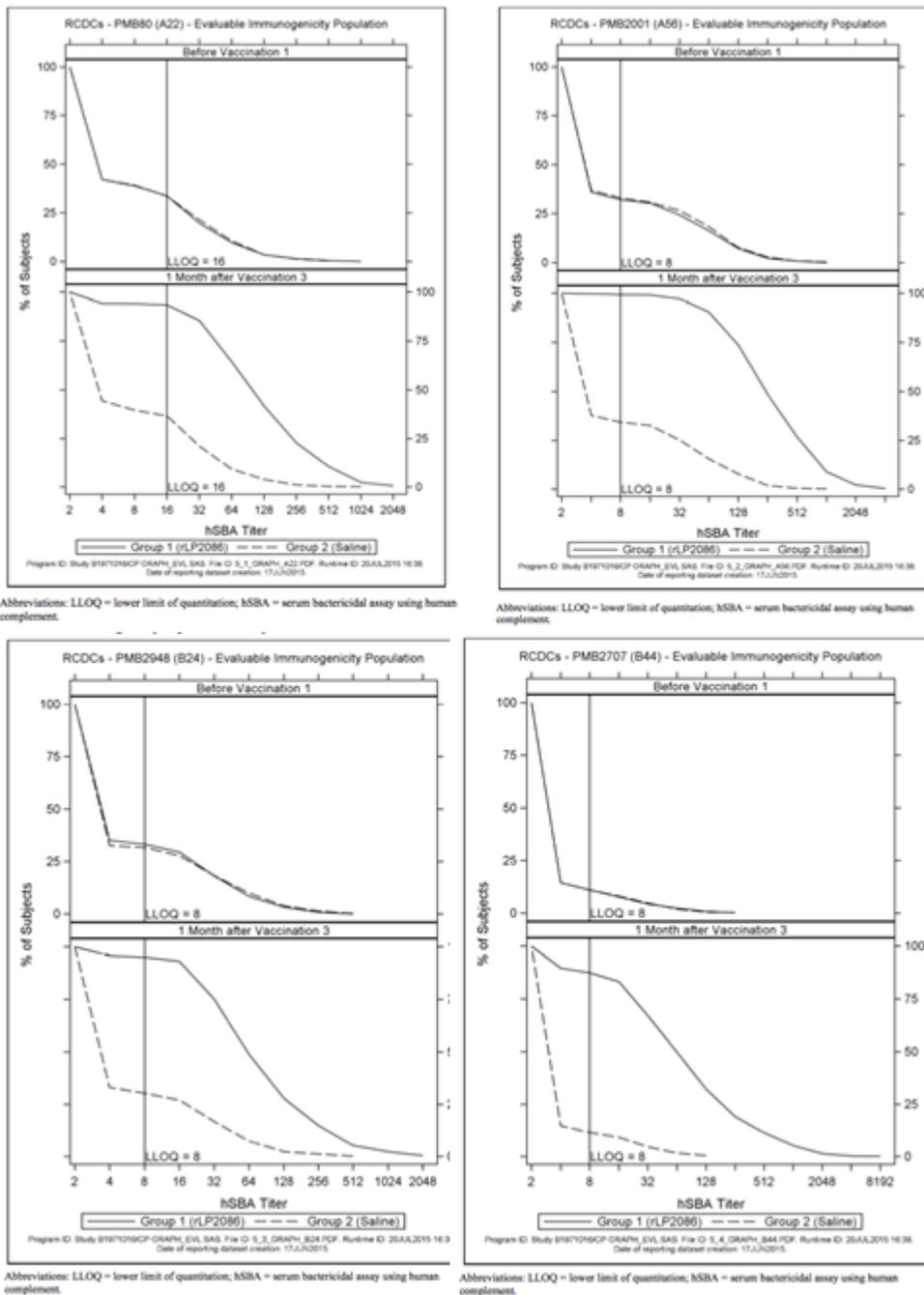
Tableau 12. Analyse primaire d'immunogénicité - Patients ayant obtenu une multiplication par 4 du titre de hSBA par rapport à l'inclusion et une réponse composite un mois après la 3ème vaccination pour les souches primaires – population d'immunogénicité évaluable.

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>				

(27)

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 8).

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



(27)

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 (28). Plusieurs schémas vaccinaux différents ont été évalués (Tableau 13), 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 13. 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.

(28)

Les résultats des groupes 1, 2 et 3 sont présentés dans Tableau 14. Pour les groupes 1 et 2, la limite inférieure de 97,5 % de l'IC pour la proportion de participants ayant obtenu des titres de hSBA >LLOQ était supérieure à 50 % pour chaque souche ; ces schémas de vaccination ont donc atteint l'objectif principal de l'étude.

Tableau 14. Proportion de sujets avec un titre de 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.

(28)

D'autres analyses ont comparé la réponse immunitaire de différents schémas à 2 et 3 doses (Tableau 15). 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 15. Proportion de sujets avec un titre de 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.

(28)

Enfin, le Tableau 16 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 16. Proportion de sujets avec un titre de 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.

(28)

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® (29). 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).

Tableau 17 montre que les critères de non-infériorité ont été respectés pour tous les antigènes du HPV sauf un, l'antigène HPV-18.

Tableau 17. 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) (30). 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 de 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 (31). 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

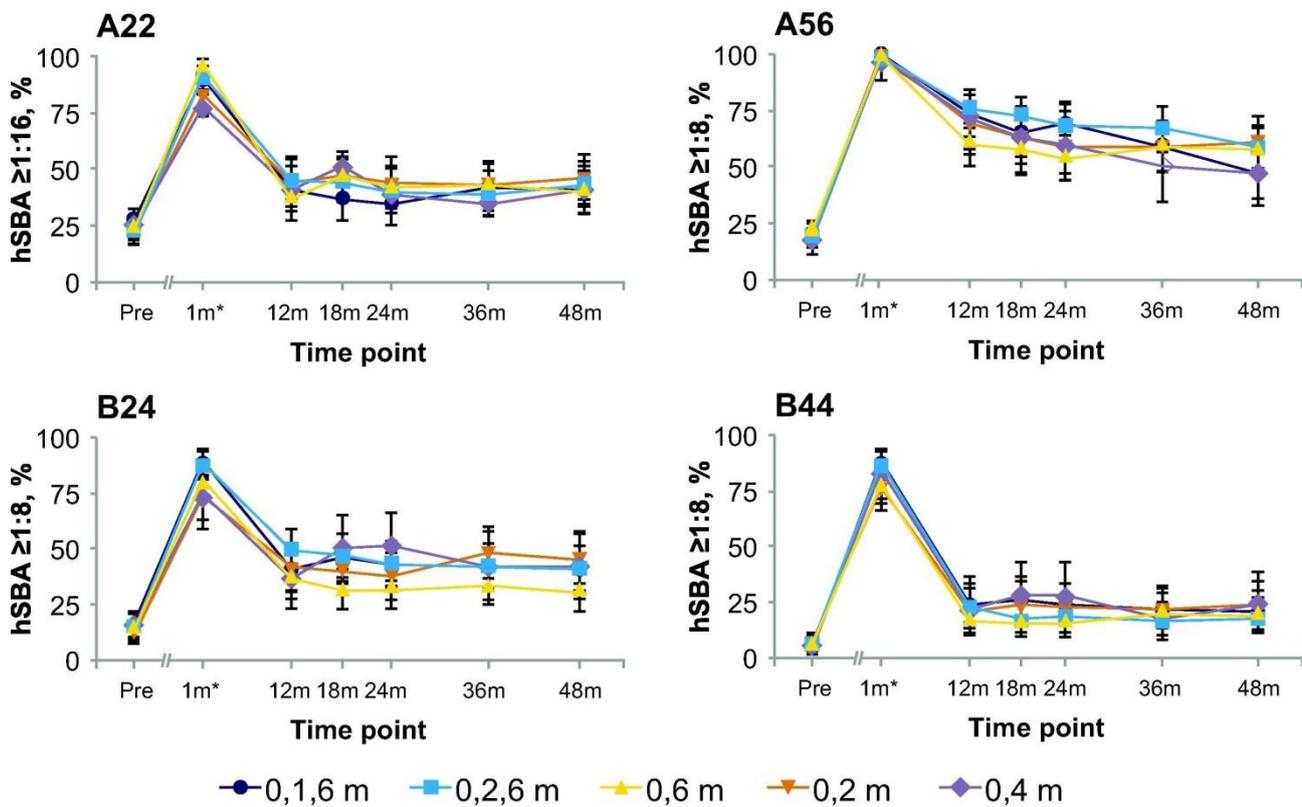
L'étude B1971005 était une étude de phase II randomisée, contrôlée par placebo, à simple insu, de phase II, visant à évaluer l'immunogénicité des schémas posologiques de TRUMENBA® à 60 µg, 120 µg et 200 µg doses selon un schéma à 3 doses (0, 2 et 6 mois) (32, 33).

511 participants âgés 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 d'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 9). Pour les souches PMB80 A22, PMB2001 A56 et PMB2948 B24, la proportion de sujets présentant des titres d'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 9. Pourcentages de participants ayant obtenu des titres d'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 %.



(34)

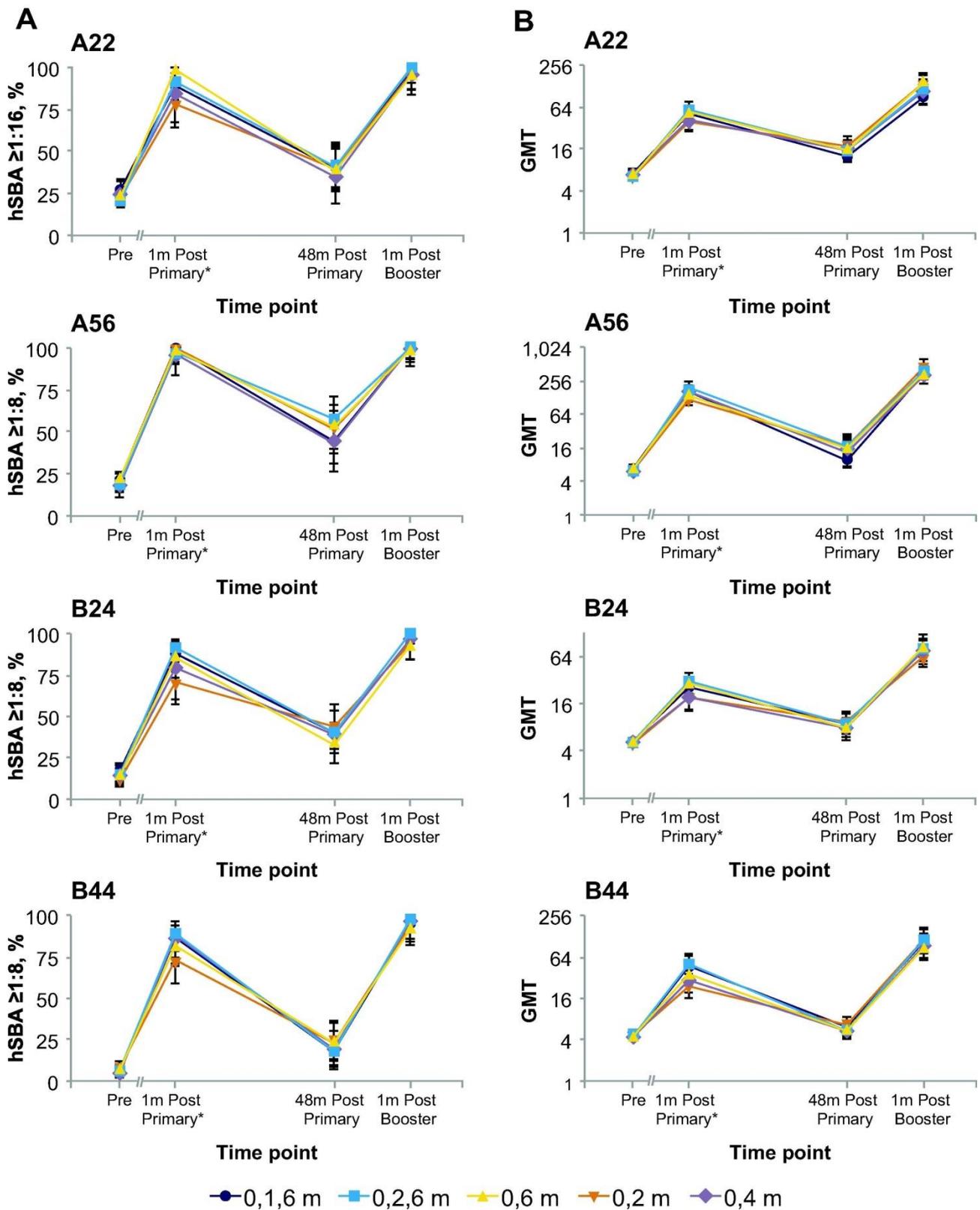
3.2.11. Étude B1971033

Une extension de l'étude B1971005, cette étude visait à évaluer la réponse immunitaire à une dose de rappel administrée 48 mois après un schéma à 2 ou 3 doses (34).

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 à l'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 différents de celles du groupe ayant reçu le calendrier à 3 doses (Figure 10).

Figure 10. Pourcentages de participants ayant obtenu des titres d'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%.



(34)

3.2.12. Résumé 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 séro groupe 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 2015-2016 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 (35), les taux de portage des méningocoques du séro groupe B, confirmés par la RT-PCR, restant stables pendant toute la durée du programme de vaccination.

Au cours d'une épidémie en Oregon, un programme de vaccination et une évaluation similaire ont été réalisés (36). 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 séro groupe 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 (37). 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 BEXSERO® et 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 Tableau 18 et Tableau 19. 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 18. 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".

- a. 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).
- b. 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.
- c. 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 %).

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® (27). 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 événements indésirables pendant la phase de vaccination par rapport au groupe de contrôle (51,08 % vs 42,51 %) ; cette augmentation était attribuable à une plus grande proportion d'événements déclarés par les sujets ayant reçu TRUMENBA®, notamment des 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® (27). 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® (29). 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® (31). 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), les trois groupes ayant reçu TRUMENBA® ont signalé 91,67 % des participants ayant présenté au moins un événement indésirable, comparativement à 91,67 % dans le groupe de contrôle.

3.5.9. Étude B1971005

Cette étude a également évalué l'immunogénicité de TRUMENBA® (32, 33). 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 sur un total de 120 doses de TRUMENBA® (38,9 %), 200 doses de TRUMENBA® (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® (38). 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 20).

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.

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®.

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 (25).

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 (39). Les sérums ont été prélevés sur 15 participants à un essai de phase 2 (28) 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 (40). 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. Résumé et 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 supérieur à 89 % en France.

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 causée 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 et ont demandé s'ils connaissaient l'existence de quatre vaccins contre les IIM (TRUMENBA®, BEXSERO®, MENACTRA® et MENVEO®) (41). 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 (42). Au moment de la campagne de vaccination, BEXSERO® n'avait pas obtenu de licence. 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® (43). 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 ; 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 d'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 (44). 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 l'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 d'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 (45). 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 IIM causés 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® (46). 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 sont apparus comme d'importants facteurs dans la décision des parents et des adolescents de payer pour un vaccin.

3.8.1. Résumé 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 sans le contexte d'une récente épidémie d'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 effets indésirables liés à la vaccination. Cela pourrait indiquer que les nouveaux vaccins antiméningococciques ajoutés au calendrier de vaccination existant doivent s'accompagner de campagnes d'information sur ce vaccin et la maladie.

3.9. Rapport coût-efficacité

Une étude a évalué la coût-efficacité de TRUMENBA®, une analyse menée au Canada et publiée récemment (47). Il s'agissait d'un modèle de transmission dynamique 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 avec une couverture vaccinale de 75 % ; (2) vaccination des enfants de 17 ans avec une couverture vaccinale de 75 % ; et (3) vaccination des enfants de 17 ans 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 RDCR le plus bas a été enregistré pour la vaccination des jeunes de 17 ans avec une couverture vaccinale de 30 %, à 489 700 \$ par QALY économisée. La stratégie de vaccination la moins coûteuse-éfficace était la vaccination des jeunes de 14 ans avec une couverture vaccinale de 75 % (RDCR 975 954 \$ par QALY économisée). 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 moins coût-efficace.

Une étude réalisée aux États-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 (48).

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 qu'il n'y avait pas d'impact sur le portage.

Le coût supplémentaire par « quality-adjusted life year » (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.

En conclusion, les deux études sur le rapport coût-efficacité d'un programme de vaccination universelle des adolescents réalisées aux États-Unis et au Canada, bien que de nature différente, montrent l'inefficacité de cette stratégie.

4. Analyse coût-efficacité

4.1. Une explication de la modélisation mathématique pour l'économie de la santé et la politique de vaccination

4.1.1. Introduction

La modélisation mathématique est une technique utilisée pour estimer la charge de morbidité et l'impact potentiel des traitements ou des interventions possibles. La modélisation est utilisée lorsque les données empiriques ne permettent pas de quantifier le poids d'une maladie ou l'impact d'une intervention, et qu'il serait infaisable d'obtenir de telles données empiriques dans les délais imparties pour une décision. Ainsi, pour déterminer l'impact potentiel d'une modification de la stratégie vaccinale existante, en absence d'observations transférables d'autres pays (cohortes prospectives), il est plus rapide et moins coûteux d'utiliser des modèles mathématiques pour estimer l'impact attendu, aux lieux de mener une étude interventionnelle. Comme dans les études de cohortes, on compare dans les modélisations entre groupes vacciné et non vacciné les critères de jugement : pour l'impact sanitaire le changement au niveau de morbidité, de mortalité ou de mesures composites telles que les QALY ; pour l'impact économique tous les coûts et bénéfices économiques associés à la vaccination.

En fonction des approches, l'objectif de la modélisation épidémiologique est d'estimer la charge de morbidité dans la population cible, avec et sans modification éventuelle de la politique de vaccination, tandis que la modélisation économique sert à comparer les coûts et les avantages de la modification proposée de la politique de vaccination. Les types de modélisation sont résumés ci-dessous avant une introduction à la modélisation mathématique qui a été réalisée pour évaluer l'impact de BEXSERO® pour la Commission technique des vaccinations.

4.1.2. Situation et objectifs

La recommandation du HCSP sur le vaccin BEXSERO® publiée en 2013 a utilisé une analyse coût-efficacité pour déterminer l'impact médico-économique d'un programme de vaccination contre les IIM causées par le méningocoque de sérogroupe B utilisant BEXSERO® pour les nourrissons, les enfants et les adolescents.

Cette analyse a été un facteur déterminant dans la décision finale de limiter la recommandation de vaccination aux personnes à risque d'IIM, plutôt qu'à la population générale. Le rapport coûts/bénéfices du vaccin était trop élevé, avec un RDCR de plus de 380000 € par QALY en supposant qu'il n'y ait pas d'impact sur le portage du méningocoque et un coût conservateur par dose de 40 €, actualisé sur 100 ans.

Prise en compte la nouvelle autorisation de mise sur le marché des schémas de vaccination modifiés, une nouvelle analyse coût-efficacité a été menée par la HAS en partenariat avec Santé Publique France.

4.1.3. Modélisation épidémiologique

4.1.3.1. Choix du modèle et des données épidémiologiques

Il existe différents types de modèles épidémiologiques :

- Les modèles de transmission estiment la charge de morbidité en simulant la transmission de la maladie dans une population définie. Dans ce cas, le modèle doit inclure des données

démographiques et des informations sur les contacts sociaux pour simuler la transmission d'individus infectés à des individus susceptibles, avant que les individus infectés ne soient retirés de la population, soit par la guérison de la maladie, soit par la mort. La simulation de la vaccination porte ici sur la réduction du nombre d'individus susceptibles à tomber malade ou à s'infecter dans la population, ce qui peut réduire la morbidité et mortalité.

- D'autres modèles, tels que les modèles de la chaîne de Markov de Monte Carlo, utilisent les probabilités d'infection pour les individus de la population sur des intervalles de temps définis afin d'estimer le nombre total de cas dans la population au fur et à mesure que le temps passe. Après chaque intervalle de temps (jour, semaine, mois, etc.), le modèle estime le nombre de nouveaux cas de maladie ou d'infections et le nombre d'individus retirés de la population sans simuler la dynamique de transmission de la maladie. L'utilisation de la vaccination dans le modèle devrait réduire la probabilité de la maladie ou de l'infection, ce qui pourrait réduire la morbidité et mortalité. Ces modèles ont la limite de ne pas pouvoir intégrer des événements de protection indirecte apportés par certains vaccins aux vaccinés et non vaccinés, et donc de sous-estimer l'impact global d'une stratégie vaccinale.

Dans les deux types de modélisation épidémiologique, le nombre total de cas peut être utilisé pour estimer d'autres résultats sanitaires nécessaires pour décrire l'impact sanitaire et économique de la maladie, comme le nombre de consultations médicales, d'hospitalisations, d'admissions en réanimation et de décès – des événements qui peuvent eux même être inclus dans l'évaluation économique. Lors de l'évaluation de l'impact potentiel d'une modification de la politique de vaccination, le modèle devra être exécuté deux fois : une fois avec la modification proposée mise en œuvre dans le modèle et une fois sans, afin que l'impact de la modification sur la santé puisse être estimé.

Chaque type de modèle aura ses propres exigences en matière de données pour permettre au modèle d'estimer avec précision le poids de la maladie. Lors de l'identification des données pour le modèle, il est important de prendre en compte l'incertitude autour des paramètres utilisés (variance, intervalles de confiance, etc.), de représenter les estimations issues des modèles avec les marges d'incertitude résultantes et en tenir compte dans l'interprétations résultats.

4.1.3.2. Résultats

Avec une série de résultats issus du modèle où une nouvelle stratégie vaccinale a été mise en œuvre et une deuxième série de résultats issus du contrefactuel (donc les mêmes scénarios juste sans changement de stratégie), les décideurs peuvent apprécier l'impact sanitaire potentiel de la modification de la politique vaccinale. L'utilisation d'un nouveau vaccin devrait réduire l'incidence de la maladie dans la population modélisée, réduisant ainsi la charge de morbidité en termes d'épisodes de maladie, de consultations médicales, d'hospitalisations et d'autres résultats sanitaires. Ces résultats peuvent être utilisés dans le modèle économique pour déterminer les coûts et avantages potentiels de la modification proposée de la politique de vaccination.

4.1.4. Modélisation économique

Lorsque les ressources en santé sont limitées, il est essentiel de s'assurer que ces ressources sont utilisées de façon efficace et efficiente. Si la modélisation épidémiologique peut être utilisée pour déterminer si une modification de la politique de vaccination est bénéfique au niveau sanitaire, elle ne peut pas déterminer si la modification proposée constitue une utilisation appropriée de ressources limitées en termes de santé publique. Pour cela, la modélisation économique peut être utilisée pour comparer les coûts et les bénéfices des différentes stratégies vaccinales.

4.1.4.1. Identification des données appropriées pour le modèle économique

La modélisation économique attribue des valeurs monétaires aux épisodes de maladie observés dans les modèles épidémiologiques. Ces coûts peuvent porter sur les consultations, le traitement, l'hospitalisation, mais aussi la perte de revenu ou au niveau sociétale, les indemnités de l'arrêt de maladie. En utilisant les coûts estimés pour les événements sanitaires, ainsi les coûts du programme vaccinal, les décideurs politiques peuvent déterminer si la stratégie vaccinale proposée permet de réaliser des économies grâce à la réduction des épisodes de maladie.

Les résultats des analyses économiques des recommandations en matière de vaccination sont présentés sous forme de coût par unité de bénéfice pour la modification proposée de la stratégie vaccinale existante. Cette mesure est généralement présentée comme le coût monétaire par année de vie sauvée ou le coût monétaire par année de vie gagnée, ajusté à la qualité de vie.

L'année de vie ajustée par la qualité (QALY) est une mesure qui attribue à chaque année de vie un poids de qualité (entre 0 pour la mort et 1 pour en état de parfaite santé) qui dépend de l'état de santé, la présence d'un handicap et de l'âge et additionne les années de vie ainsi pondérées. Le résultat d'une modélisation prend en compte le nombre d'années de vie ajustées gagnées grâce à une intervention. Cette approche tient donc compte de la durée de la maladie et de sa gravité. Un QALY est l'équivalent d'une année de vie en parfaite santé.

Dans une évaluation médico-économique, on compare toujours une nouvelle stratégie à une stratégie existante. Ainsi, on prend en compte les QALYs supplémentaires obtenus par la nouvelle stratégie et les divise par les coûts totaux supplémentaires imposés par la nouvelle stratégie. Le résultat sont les coûts moyens associés au gain d'un QALY. En cas de grandes économies possibles, ce « ratio » peut être négatif. La plupart du temps, le ratio va se situer en hauteur de quelques milliers d'euros par QALY gagné. En comparant plusieurs stratégies, on peut optimiser le nombre de QALYs gagnés avec un budget monétaire disponible. Aucun seuil de €/QALY gagné n'est défini pour l'acceptation de nouvelles stratégies en France. En Europe et selon les recommandations de l'OMS, des nouvelles interventions avec un ratio entre 30 000 et 50 000 € par QALY gagnés (par rapport à la stratégie existante) peuvent être considérés comme « coût efficaces » (un terme qui peut être traduit par « valant le coup »).

Tous les coûts et bénéfices d'une évaluation économique sont actualisés si ces coûts et bénéfices sont réalisés sur plus d'un an. Étant donné que les individus accordent une plus grande valeur aux coûts ou aux bénéfices qui se produisent dans l'immédiat plutôt que dans plusieurs années, en conséquence les coûts et les bénéfices futurs ont un poids négatif par rapport aux coûts et aux bénéfices plus proches du moment présent. En France, les coûts et les bénéfices sont actualisés (donc réduits) à un taux de 2,5 % par an pendant les 30 premières années d'une évaluation économique, ce taux étant ramené à 1,5 % par an pour les années suivantes.

4.1.4.2. Résultats et interprétation pour les décideurs politiques

L'interprétation des résultats d'une évaluation économique implique d'évaluer la robustesse des coûts et des bénéfices estimés tout en tenant compte de l'incertitude des données utilisées dans la modélisation. Les analyses de sensibilité permettent aux décideurs d'évaluer la robustesse des résultats du modèle étant donné l'incertitude inhérente à certains paramètres clé. L'incertitude concernant l'incidence estimée de la maladie dans une population, l'efficacité estimée du vaccin, le coût estimé de l'hospitalisation, etc. peut modifier les coûts et les bénéfices estimés d'une nouvelle recommandation de vaccination. Une trop grande incertitude dans les paramètres utilisés dans le modèle peut rendre les décideurs moins confiants dans la robustesse des résultats, ce qui peut affecter leur capacité à déterminer les coûts et bénéfices globaux de la recommandation de vaccination proposée.

Comme pour tout modèle mathématique, la validité d'un modèle épidémiologique et économique dépend entièrement de la validité des hypothèses prises et des paramètres inclus dans sa construction (« garbage in, garbage out »).

4.2. 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 infections d'IIM B et des données accessibles au public pour évaluer les coûts et les avantages sanitaires de plusieurs schémas de vaccination possibles.

4.3. 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 (12) et dans l'étude coût-efficacité publiée par Lecocq et al. en 2016 (49). 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 (50).

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 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 d'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 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 était 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 précédent utilisait des taux d'actualisation de 4 % et 2 % respectivement.

4.4. Données et hypothèses

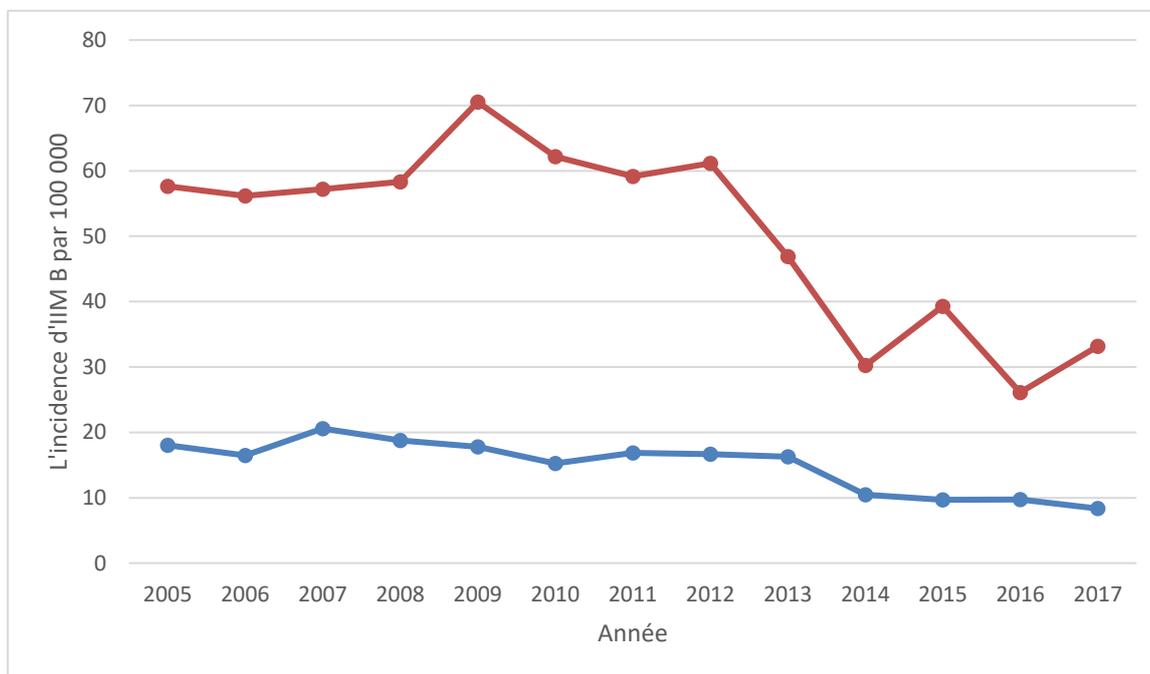
4.4.1. Incidence des infections d'IIM B

Les données sur l'incidence de les IIM causée par le séro groupe 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 11).

L'analyse coût-efficacité précédente a 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 (2005-11) et de faible incidence (2014-19). Ces hypothèses ont été appliquées à tous les âges.

Figure 11. L'incidence d'IIM par 100 000 causée 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

4.4.2. Mortalité imputable à l'IIM B

En plus d'estimer le rapport coût-efficacité de la vaccination TRUMENBA® en utilisant des estimations élevées de l'incidence, des estimations faibles de l'incidence et la moyenne, nous avons estimé les taux de mortalité par âge causés par l'infection en utilisant le nombre de décès pour les trois mêmes périodes d'étude (Tableau 21). Plus précisément, lorsque nous avons utilisé les estimations élevées de l'incidence de l'IIM B, nous avons utilisé les estimations correspondantes de la mortalité par âge pour la même période. Il en a été de même pour les estimations basses de l'incidence et la moyenne.

Tableau 21. Taux de létalité imputables à l'IIM B.

Tranche d'âge	Taux de létalité utilisé dans l'analyse du HCSP	Taux de létalité (période d'incidence élevée)	Taux de létalité (période d'incidence faible)	Taux de létalité (période d'incidence moyenne)
0 ans	9,7 %	9,6 %	5,3 %	8,0 %
1 à 4 ans	10,7 %	9,9 %	4,7 %	8,2 %
5 à 14 ans	5,7 %	6,2 %	4,4 %	4,9 %
15 à 24 ans	7,8 %	8,6 %	3,9 %	7,4 %
25 à 59 ans	6,6 %	6,5 %	8,7 %	7,0 %
60 ans et plus	21,3 %	22,0 %	21,7 %	19,6 %

Santé publique France

4.4.3. Des schémas de vaccination et paramètres vaccinaux

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 n'était pas coût-efficace, il s'ensuit que des valeurs de paramètres moins optimistes ne donneraient pas non plus un résultat favorable en termes de coût-efficacité.

La première série de paramètres qui ont été utilisés pour estimer la 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).

Tableau 23 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.

Tableau 23. Paramètres utilisés dans le modèle épidémiologique et économique.

Paramètre	Valeur	Source
Paramètres épidémiologiques		
Incidence annuelle de la maladie	Paragraphe 4.4.1	Santé publique France
Taux de létalité	Tableau 21	Santé publique France
Séquelles (proportions)		
Perte auditive grave	2,1 %	(49)
Perte auditive légère	2,5 %	
Cécité	0,4 %	
QI < 85	6,5 %	

Epilepsie	1,8 %	
Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité	9,7 %	
Amputation avec handicap important	1,3 %	
Paramètres du vaccin		
Couverture des souches	Variable	Hypothèse
Taux de séroconversion	Première dose : 99 % Deuxième dose : 100 %	Hypothèse
Taux annuels moyens de diminution de protection	0 %	Hypothèse
Couverture vaccinale	75 %	Hypothèse
Paramètres économiques		
Taux d'actualisation	Les 30 premières années : 2,5 % Par la suite : 1,5%	
Coût des vaccins par dose	€ 40	Hypothèse
Frais d'hospitalisation	Variable	(49)
Coûts liés aux handicaps		
< 20 ans	€ 22 500	(49)
≥ 20 ans	€ 8 000	
Coûts des visites médicales		
0 ans	€ 27,82	(49)
1 an	€ 25,88	
2 ans	€ 26,01	
6 à 10 ans	€ 24,62	
11 ans et plus	€ 23,61	
Coût des événements indésirables par dose		
3 mois	€ 7,75	(49)
5 mois	€ 4,96	
6 mois	€ 3,67	
11 à 17 ans	€ 1,29	
18 ans et plus	€ 0,00	
Utilités de santé		
Perte auditive grave	0,67	(49)
Perte auditive légère	0,82	
Cécité	0,34	
QI < 85	0,84	
Epilepsie	0,82	

Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité	0,84
Amputation avec handicap important	0,83
Méningite bactérienne aiguë	-0,40
Septicémie aiguë	-0,50

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. (49) à moins qu'ils n'aient été mis à jour dans cette analyse.

4.4.4. 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 après chaque dose ;
 - Jusqu'à 0 % après chaque dose
- Le coût du vaccin pour chaque dose.
 - Jusqu'à €10 par dose

4.5. Résultats

4.5.1. Le scénario le plus optimiste

Tableau 24 présente 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 d'IIM B. Sur l'horizon de 100 ans, le modèle estime que 40 713 cas d'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 aussi élevée que la période de 2014 à 2019, et 33 036 si l'incidence était aussi élevée que la totalité de la période d'étude de 2005 à 2019, en l'absence de vaccination contre l'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 d'IIM B était élevée, de 411 048 € à 510 281 € par QALY si l'incidence d'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.

Tableau 24. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de TRUMENBA® avec des adolescents de différents groupes d'âge pour différents niveaux d'incidence d'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
Total des cas en l'absence de vaccination contre l'IIM B pendant 100 ans			
	40 713	23 583	33 036
Total des cas avec vaccination contre l'IIM B pendant 100 ans			
10 ans	26 942	15 601	21 663
15 ans	27 249	15 895	21 975
20 ans	30 609	17 162	24 431
Réduction des cas pendant 100 ans			
10 ans	13 771	7 982	11 373
15 ans	13 465	7 688	11 061
20 ans	10 104	6 421	8 605
QALYs gagnés			
10 ans	13 312	5 888	9 984
15 ans	13 824	5 888	10 240
20 ans	8 192	4 864	6 656
Coûts additionnels			
10 ans	€ 2 367 846 080	€ 2 420 252 768	€ 2 389 359 200
15 ans	€ 2 427 821 760	€ 2 482 343 616	€ 2 450 467 648
20 ans	€ 2 459 525 568	€ 2 482 005 248	€ 2 468 313 792
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

4.5.2. Les analyses de sensibilité

4.5.2.1. Réduction du coût du vaccin

La réduction du coût estimé par dose de vaccin de 40 € à 10 € par dose réduit le RDCR estimé pour les trois niveaux d'incidence (

Tableau 25). En réduisant le coût global du programme de vaccination, l'utilisation de TRUMENBA® coûte moins cher par QALY gagnée.

Tableau 25. Le RDCR pour l'utilisation de TRUMENBA® chez les adolescents, en utilisant les valeurs optimales des paramètres avec une couverture de vaccination de 75 % des adolescents et un coût par dose de 10 €.

RDCR € par QALY	Incidence élevé		Incidence faible		Incidence moyenne	
	Paramètres optimaux	Paramètre(s) modifié(s)	Paramètres optimaux	Paramètre(s) modifié(s)	Paramètres optimaux	Paramètre(s) modifié(s)
10 ans	€ 177 873	€ 91 143	€ 411 048	€ 214 963	€ 239 319	€ 123 678
15 ans	€ 175 624	€ 90 554	€ 421 594	€ 221 865	€ 239 303	€ 124 459
20 ans	€ 300 235	€ 154 998	€ 510 281	€ 265 670	€ 370 840	€ 192 086

4.5.2.2. 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 économisées par chaque stratégie de vaccination à chaque niveau d'incidence (Tableau 26).

Tableau 26. Le RDCR pour l'utilisation de TRUMENBA® chez les adolescents, en utilisant les valeurs optimales des paramètres (mais couverture de la souche de 89,5 % au lieu de 100 %) avec une couverture vaccinale de 75 % des adolescents.

RDCR € par QALY	Incidence élevé		Incidence faible		Incidence moyenne	
	Paramètres optimaux	Paramètre(s) modifié(s)	Paramètres optimaux	Paramètre(s) modifié(s)	Paramètres optimaux	Paramètre(s) modifié(s)
10 ans	€ 177 873	€ 197 835	€ 411 048	€ 451 498	€ 239 319	€ 267 813
15 ans	€ 175 624	€ 198 569	€ 421 594	€ 462 949	€ 239 303	€ 266 958
20 ans	€ 300 235	€ 332 188	€ 510 281	€ 571 297	€ 370 840	€ 420 182

4.5.2.3. Taux de séroconversion et taux de diminution 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 gagnée pour toutes les stratégies de vaccination et tous les niveaux d'incidence (

Tableau 27).

Tableau 27. Le RDCR pour l'utilisation de TRUMENBA® avec les adolescents, en utilisant les valeurs optimales des paramètres (mais avec un taux de séroconversion et un taux de diminution de la protection équivalents aux valeurs utilisées dans l'évaluation économique HCSP 2013 de BEXSERO®) avec une couverture vaccinale de 75 % des adolescents.

RDCR € par QALY	Incidence élevé		Incidence faible		Incidence moyenne	
	Paramètres optimaux	Paramètre(s) modifié(s)	Paramètres optimaux	Paramètre(s) modifié(s)	Paramètres optimaux	Paramètre(s) modifié(s)
10 ans	€ 177 873	€ 961 043	€ 411 048	€ 2 414 118	€ 239 319	€ 1 375 610
15 ans	€ 175 624	€ 514 203	€ 421 594	€ 1 972 696	€ 239 303	€ 754 593
20 ans	€ 300 235	€ 813 263	€ 510 281	€ 1 960 660	€ 370 840	€ 1 086 386

4.6. 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 ne peut être considérée comme coût-efficace.

Le changement de la population cible pour les personnes âgées ayant une incidence plus élevée d'IIM B n'améliore pas suffisamment le RDCR pour être considéré comme coût-efficace.

Le RDCR le plus faible correspond à un programme de vaccination mis en place à une période où l'incidence d'IIM B était 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 correspondant aux hypothèses les plus optimistes des paramètres de notre modèle et un faible coût par dose pourraient conduire à considérer un programme de vaccination généralisée des adolescents comme coût-efficace, mais ces conditions ne sont pas réunies actuellement, en particulier l'incidence des IIM B est relativement faible et stable.

4.6.1. 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 d'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.

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 d'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 d'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 très peu probable qu'une recommandation de vaccination par TRUMENBA® pour tous les adolescents en France soit coût-efficace.

4.6.2. 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 (47). 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 séro groupe B.

En comparaison avec les résultats de l'évaluation économique réalisée au Canada, nos résultats sont plus favorables au vaccin, même s'ils montrent encore que le vaccin a peu de chances d'être considéré comme coût-efficace. Nous n'avons pas supposé d'impact sur le portage de la méningococcie du séro groupe B, mais d'autres paramètres du modèle liés au vaccin ont été considérés comme optimaux.

Les résultats de l'analyse menée en France et les résultats du Canada suggèrent qu'une stratégie de vaccination ciblant tous les adolescents de différents groupes d'âge ne serait pas coût-efficace dans aucun des deux pays.

5. Recommandations

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'autorisation de mise sur le marché du vaccin TRUMEMBA® ;
- La gravité des IIM B en termes de mortalité et de séquelles chez l'adolescent et l'adulte ;
- 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 d'IIM B ;
- 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 résultats de l'analyse coût-efficacité de programmes de vaccination systématique des adolescents.

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 d'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 d'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 (ULTROMIRIS®). 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 d'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 TRUMEMBA® n'étant pas interchangeables.

Enfin, dans le respect de leurs AMM respectives, il n'y a pas d'éléments permettant de privilégier le vaccin TRUMEMBA® ou BEXSERO® dans le cadre des présentes recommandations.

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.

Annexe 1. Saisine



Pfizer
23-25, avenue du Docteur Lannelongue
F-75668 Paris Cedex 14
Tél. : (+33) 1 58 07 30 00
Fax : (+33) 1 58 07 30 01

HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS)
Madame Catherine RUMEAU-PICHON
5, avenue du Stade de France
93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX

Paris, le 29 mars 2017

Objet : **TRUMENBA®**
Dossier CTV suite à avis favorable du CHMP en date du 23 mars 2017

Madame,

Faissant suite à la mise en place du nouveau Comité Technique de Vaccination, Madame France DACREMONT, du Haut Conseil de la Santé Publique, nous a suggéré de vous soumettre à nouveau le dossier TRUMENBA® adressé le 27 juillet 2016.

Vous trouverez ainsi, en annexe, copie du dossier déjà présenté à l'HAS et aux Hautes Autorités de Santé, ainsi qu'en complément, la version définitive du RCP en anglais et l'avis favorable du CHMP, en date du 23 mars 2017. La version française du RCP est en cours d'évaluation à l'ANSM, l'indication retenue dans le RCP en anglais étant la suivante :

4.1 - Therapeutic indications

Trumenba is indicated for active immunisation of individuals 10 years and older to prevent invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* serogroup B.

Je vous souhaite bonne réception et vous prie de croire, Madame, à l'assurance de ma considération distinguée.

Docteur Luca MOLLO
Directeur Médical France

- PJ :**
- ✓ Courrier + dossier d'AMM adressé le 27/07/2016 à la HAS
 - ✓ Nouveau RCP en anglais
 - ✓ Avis favorable AMM du CHMP en date du 23/03/2017

www.pfizer.fr

Société par Actions Simplifiée au capital de 38 200,03 € - RZ - ZEN SAS (société gérant de Pfizer Holding France et de Wyeth Pharmaceuticals France)
RCS - Paris 433 623 550 - Siren 433 623 550 - N° TVA Intra communautaire : FR 73 433 623 550 - Code APE 21 20Z

Annexe 2. Recherche documentaire

SECURITE/EFFICACITE/ACCEPTABILITE

Pubmed

("Meningococcal Vaccines"[Mesh] OR "meningococcal serogroup B vaccine"[tiab] OR rLP2086[tiab] OR MenB-FHbp[tiab] OR Trumenba[tiab] OR "MenB vaccine" [tiab] OR 4CMenB[tiab] OR 2CMenB[tiab] OR "meningococcal group B vaccine" [tiab] OR bexsero[tiab] OR "Meningococcal B Vaccine"[tiab] OR "4 component Meningococcal B"[tiab])

AND

("Neisseria meningitidis, Serogroup B"[Mesh] OR "group B meningococcus"[tiab] OR "Neisseria meningitidis serotype B"[tiab] OR "Neisseria meningitidis serogroup B"[tiab] OR "meningococcal serogroup B"[tiab] OR "serogroup B meningococcal disease"[tiab])

AND

("Meningococcal Vaccines/adverse effects"[Mesh] OR "Meningococcal Vaccines/therapeutic use"[Mesh] OR "Vaccination/adverse effects"[Mesh] OR "Product Surveillance, Postmarket-ing"[Mesh] OR "Meningococcal Vaccines/toxicity"[Mesh] OR "Long Term Adverse Effects"[Mesh] OR "Immunogenicity, Vaccine"[Mesh] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR "Drug Tolerance"[Mesh] OR "Immune Tolerance"[Mesh] OR "Safety-Based Drug Withdrawals"[Mesh] OR "Drug Evaluation"[Mesh] OR "immunogenicity"[tiab] OR "safety"[tiab] OR "Evaluation Studies as Topic"[Mesh] OR "Evaluation Studies" [Publication Type])

Embase

("Meningococcal Vaccines"/ OR meningococcal serogroup B vaccine.ab,ti. OR rLP2086.ab,ti. OR MenB-FHbp.ab,ti. OR Trumenba.ab,ti. OR MenB vaccine.ab,ti. OR 4CMenB.ab,ti. OR 2CMenB.ab,ti. OR meningococcal group B vaccine.ab,ti. OR bexsero.ab,ti. OR Meningococcal B Vaccine.ab,ti. OR 4 component Meningococcal B.ab,ti.)

AND

("neisseria meningitidis, serogroup b"/ OR group B meningococcus.ab,ti. OR Neisseria meningitidis serotype B.ab,ti. OR Neisseria meningitidis serogroup B.ab,ti. OR meningococcal serogroup B.ab,ti. OR serogroup B meningococcal disease.ab,ti.)

AND

("evaluation study"/ OR "drug screening"/ OR "child safety"/ or "drug safety"/ or "patient safety"/ or "safety"/ OR "adverse drug reaction"/ or "drug tolerability"/ or "drug efficacy"/ OR "vaccine immunogenicity"/ OR "adverse event"/ OR "vaccination"/ae, co OR "Meningococcal Vaccines"/ad, ae, im, me, pk, pd, tu, to OR "mass immunization"/ae OR immunogenicity.ab, ti. OR safety.ab,ti. OR efficacy.ab,ti.)

COUT/EFFICACITE

Pubmed

("Meningococcal Vaccines"[Mesh] OR "meningococcal serogroup B vaccine"[tiab] OR rLP2086[tiab] OR MenB-FHbp[tiab] OR Trumenba[tiab] OR "MenB vaccine" [tiab] OR 4CMenB[tiab] OR

2CMenB[tiab] OR "meningococcal group B vaccine" [tiab] OR bexsero[tiab] OR "Meningococcal B Vaccine"[tiab] OR "4 component Meningococcal B"[tiab])

AND

("Neisseria meningitidis, Serogroup B"[Mesh] OR "group B meningococcus"[tiab] OR "Neisseria meningitidis serotype B"[tiab] OR "Neisseria meningitidis serogroup B"[tiab] OR "meningococcal serogroup B"[tiab] OR "serogroup B meningococcal disease"[tiab])

AND

("Meningococcal Vaccines/adverse effects"[Mesh] OR "Meningococcal Vaccines/therapeutic use"[Mesh] OR "Vaccination/adverse effects"[Mesh] OR "Product Surveillance, Postmarket-ing"[Mesh] OR "Meningococcal Vaccines/toxicity"[Mesh] OR "Long Term Adverse Effects"[Mesh] OR "Immunogenicity, Vaccine"[Mesh] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR "Drug Tolerance"[Mesh] OR "Immune Tolerance"[Mesh] OR "Safety-Based Drug Withdrawals"[Mesh] OR "Drug Evaluation"[Mesh] OR "immunogenicity"[tiab] OR "safety"[tiab] OR "Evaluation Studies as Topic"[Mesh] OR "Evaluation Studies" [Publication Type])

Embase

("Meningococcal Vaccines"/ OR meningococcal serogroup B vaccine.ab,ti. OR rLP2086.ab,ti. OR MenB-FHbp.ab,ti. OR Trumenba.ab,ti. OR MenB vaccine.ab,ti. OR 4CMenB.ab,ti. OR 2CMenB.ab,ti. OR meningococcal group B vaccine.ab,ti. OR bexsero.ab,ti. OR Meningococcal B Vaccine.ab,ti. OR 4 component Meningococcal B.ab,ti.)

AND

("neisseria meningitidis, serogroup b"/ OR group B meningococcus.ab,ti. OR Neisseria meningitidis serotype B.ab,ti. OR Neisseria meningitidis serogroup B.ab,ti. OR meningococcal serogroup B.ab,ti. OR serogroup B meningococcal disease.ab,ti.)

AND

("evaluation study"/ OR "drug screening"/ OR "child safety"/ or "drug safety"/ or "patient safety"/ or "safety"/ OR "adverse drug reaction"/ or "drug tolerability"/ or "drug efficacy"/ OR "vaccine immunogenicity"/ OR "adverse event"/ OR "vaccination"/ae, co OR "Meningococcal Vaccines"/ad, ae, im, me, pk, pd, tu, to OR "mass immunization"/ae OR immunogenicity.ab, ti. OR safety.ab,ti. OR efficacy.ab,ti.)

Annexe 3. Compte rendu : Audition du professeur Muhamed-Kheir Taha, Directeur du Centre national de référence des méningocoques et d'*Haemophilus influenzae* à l'Institut Pasteur

Compte rendu

Date : 17 avril 2020

Invité : Le professeur Muhamed-Kheir Taha, Directeur du Centre national de référence des méningocoques et d'*Haemophilus influenzae* à l'Institut Pasteur

Groupe de travail : Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de séro groupe B

1. Est-ce que la couverture de la souche pour le méningocoque de séro groupe B en France a changé depuis la recommandation du HCSP en 2013, pour BEXSERO® ?

Le professeur Muhamed-Kheir Taha a indiqué que la proportion de souches du séro groupe B couvertes par le vaccin BEXSERO® a diminué depuis 2013.

Les test SBA reste le gold standard pour déterminer la couverture des souches par le BEXSERO®, mais cela n'est pas réalisable pour toutes les souches. Deux techniques (MATS phénotypique et MATS génotypique) ont été ensuite développées pour prédire si une souche est couverte par le vaccin. La phénotypique est en train d'être arrêtée (taux de couverture estimé par MATS est passé de 85% en 2007-2008 à environ 67% en 2013-2014). La génotypique consiste à prédire la couverture en analysant les séquences des peptides correspondant aux composants du vaccin (taux de couverture estimé par gMATS est passé de 80% en 2007-2008 à 78% en 2013-2014 et à 74% en 2019).

Entre 2013 et 2020, il y a une tendance à la baisse du taux de couverture. La proportion des souches qui n'ont aucun antigène qui coïncide avec le vaccin augmente. La baisse du taux de couverture est principalement observée avec les souches recueillies chez les moins de 1 an.

En résumé, en 2013-2014, si on avait eu le BEXSERO®, environ 50% des souches chez les <1 an auraient été ciblées par le vaccin contre environ 90% en 2007-2008.

Une grande partie de ces données ne sont pas publiées.

2. Quelle est la couverture de la souche du méningocoque de séro groupe B en France pour TRUMENBA® ?

Le professeur Muhamed-Kheir Taha a indiqué que le fabricant a développé une technique pour estimer le taux de couverture des vaccins (MEASURE). De son côté, le CNR a mis au point sa propre méthode ELISA.

En utilisant la méthode indépendante du fabricant, le taux de couverture a été estimé à plus de 89,5% pour la France, mais il n'y a pas de données pour les enfants de moins de 10 ans (compte tenu de l'AMM de ce vaccin).

En résumé, TRUMENBA® semble obtenir un taux de couverture légèrement supérieur à BEXSERO® mais les intervalles de confiance se chevauchent et les taux de couverture de ces deux vaccins restent toutefois très difficilement comparables car ces vaccins et les mécanismes immunologiques impliqués sont très différents.

Par ailleurs, si la vaccination en France est recommandée en situations épidémiques, le CNR aurait la capacité de donner pour chaque souche le vaccin qui convient le mieux. La question majeure est d'avoir les souches (et dans environ 20% des cas diagnostiqués seulement par PCR, cela n'est pas possible en l'absence de souche cultivable). De nouvelles méthodes génomiques sont développées pour la prédiction de la couverture des souches par les deux vaccins.

3. Quel est l'impact de BEXSERO® sur l'épidémiologie des IIM à l'étranger ?

Le professeur Muhamed-Kheir Taha a indiqué que les données les plus avancées sont celles publiées en début d'année dans le NEJM¹, démontrant un impact positif chez les enfants vaccinés en Angleterre, avec une « effectiveness » d'environ 88%. Toutefois, dans les pays à forte couverture vaccinale, l'impact est une mesure plus fiable que « l'effectiveness ». Ces données montrent impact sur l'incidence jusqu'à l'âge de 3 ans (mais l'intervalle de confiance est très large).

Les italiens préparent des données mais elles ne sont pas encore publiées. En résumé, il y a un impact positif important sur l'immunité directe mais des questions demeurent sur la durée de l'effet sur l'impact qui serait court et sur l'immunité de groupe).

En France, on a utilisé le BEXSERO® autour des cas groupés dans 2 régions et on n'a pas eu d'autres cas mais on ne peut pas en tirer de conclusions sur l'impact à ce stade.

4. Quel est l'impact de TRUMENBA® sur l'épidémiologie des IIM à l'étranger ?

Le professeur Muhamed-Kheir Taha a indiqué qu'il n'y a pas de pays à ce stade avec des données connues. Il est uniquement possible de regarder les impacts lors des vaccinations autour des cas, mais il n'y a pas encore de données plus informatives.

5. Quelles sont les données disponibles qui montrent un impact du vaccin BEXSERO® / TRUMENBA® sur la souche W ou les autres souches, et sur le portage ?

Le professeur Muhamed-Kheir Taha a indiqué que l'effet de BEXSERO® sur les autres sérogroupes est le sujet d'un travail en cours de rédaction, à partir des données d'Angleterre, du Pays de Galles, de France et d'Allemagne). Il s'agit des méthodes d'analyses des souches :

Avec la méthode MATS (autour de 80% pour le C, autour de 80% pour le W, 22% pour le Y) ;

Avec la méthode SBA (autour de 66% pour le C, autour de 75% pour le W, 91% pour le Y).

En résumé, BEXSERO® conférerait une protection croisée limitée contre les sérogroupes C, W et Y. Il pourrait donc y avoir un impact sur les autres sérogroupes si le BEXSERO était utilisé, mais le niveau de protection n'a rien de comparable avec celui conféré par les vaccins polysidiques.

Il semble effectivement qu'il y ait un impact. Une équipe anglaise va le publier prochainement².

L'effet de TRUMENBA® sur les autres sérogroupes : pas de données.

En résumé : on peut s'attendre à un impact de BEXSERO et TRUMENBA sur les autres souches car ce ne sont pas des vaccins contre le MenB mais plus largement contre les méningocoques. Toutefois, les impacts attendus avec ces vaccins sont inférieurs à ceux attendus avec les vaccins polysidiques ACWY.

6. L'absence d'immunité de groupe est-elle confirmée, pour les deux vaccins ?

Le professeur Muhamed-Kheir Taha a indiqué que, pour BEXSERO®, il y a l'étude australienne publiée récemment dans le NEJM³.

En résumé, il n'y a pas d'impact de BEXSERO® sur le portage donc il ne faut pas s'attendre à une immunité de groupe avec ce vaccin. Une deuxième étude britannique, publiée en 2014 par Read et al⁴. a fait état d'une réduction du portage pour plusieurs sérogroupes, mais lorsque les résultats ont été présentés séparément pour le séro groupe B, il n'y avait pas de preuve d'une réduction. Les deux études ont fait état de taux de portage très différents dans les populations étudiées.

Pour TRUMENBA®, il n'y a pas beaucoup de données. Une étude⁵ dans laquelle TRUMENBA® a été utilisé pendant une flambée dans une université aux États-Unis n'a pas montré d'impact sur le portage.

En résumé, à la différence des vaccins polysidiques conjugués, les vaccins protéiques semblent ne pas conférer de protection indirecte. L'absence d'immunité de groupe semble donc confirmée pour ces deux vaccins.

7. Que sait-on de la durée de protection (pas seulement la persistance des anticorps) pour une vaccination du nourrisson (BEXSERO®) ou de l'adolescent (TRUMENBA® ou BEXSERO®) ?

Le professeur Muhamed-Kheir Taha a rappelé qu'il n'y a pas beaucoup de données et qu'il semblerait qu'après environ 3 ans, il n'y a plus d'impact du vaccin.

Concernant l'intérêt éventuel d'une dose de rappel, il semblerait que la réponse soit identique (donc même réponse et même durée de réponse donc il faudrait répéter la vaccination tous les 3 ans).

8. Selon vous quelle stratégie faudrait-il mettre en place en France ?

Le professeur Muhamed-Kheir Taha a indiqué qu'il serait justifié de revoir l'ensemble des recommandations méningococciques, en particulier pour les enfants de <1 à 4 ans, pour lesquels les besoins de vaccination sont les plus importants. Pourtant, la diversité des souches est malheureusement la plus importante dans ces tranches d'âge.

Par ailleurs, il y a une augmentation importante de la souche W dans toutes les tranches d'âge qui incite à ne pas limiter la révision des recommandations de vaccination au séro groupe B, mais à réviser également la stratégie pour les sérogroupe W et Y. Il serait également important de considérer la vaccination au-delà de 65 ans.

1. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M, Bai X, Lucidarme J, Borrow R, Ramsay ME. Vaccination of infants with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in England. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jan 23;382(4):309-17.
2. Ladhani SN, Campbell H, Andrews N, Parikh SR, White J, Edelstein M, Clark SA, Lucidarme J, Borrow R, Ramsay ME. First Real-world Evidence of Meningococcal Group B Vaccine, 4CMenB, Protection Against Meningococcal Group W Disease: Prospective Enhanced National Surveillance, England. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Aug 26.
3. Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM, Maiden MC, Ladhani SN, Ramsay ME, Trotter C, Borrow R. Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in adolescents in Australia. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jan 23;382(4):318-27.
4. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB, Heath PT, Lewis DJ, Pollard AJ, Turner DP, Bazaz R. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *The Lancet*. 2014 Dec 13;384(9960):2123-31.
5. Soeters HM, Whaley M, Alexander-Scott N, Kanadianian KV, MacNeil JR, Martin SW, McNamara LA, Sicard K, Vanner C, Vuong J, Wang X. 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*. 2017 Apr 15;64(8):1115-22.

Références bibliographiques

1. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *The Lancet*. 2007;369(9580):2196-210.
2. Stephens DS. Uncloaking the meningococcus: dynamics of carriage and disease. *The Lancet*. 1999;353(9157):941-2.
3. Yazdankhah SP, Caugant DA. *Neisseria meningitidis*: an overview of the carriage state. *Journal of medical microbiology*. 2004;53(Pt 9):821-32.
4. Wang JF, Caugant DA, Li X, Hu X, Poolman JT, Crowe BA, et al. Clonal and antigenic analysis of serogroup A *Neisseria meningitidis* with particular reference to epidemiological features of epidemic meningitis in the People's Republic of China. *American Society for Microbiology*. 1992;60(12):5267-82.
5. Hahné S, Charlett A, Purcell B, Samuelsson S, Camaroni I, Ehrhard I, et al. Effectiveness of antibiotics given before admission in reducing mortality from meningococcal disease: a systematic review. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;332(7553):1299-303.
6. 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.
7. Gorringer AR, Pajon R. Bexsero: a multicomponent vaccine for prevention of meningococcal disease. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2012;8(2):174-83.
8. 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].
9. 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.
10. 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>].
11. Santé DGdl. 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>].
12. 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>].
13. 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.
14. 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.
15. 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).
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Meningococcal disease Canberra, Australia: Australian Government, Department of

- Health; 2019 [Available from: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/meningococcal-disease>].
20. 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.
 21. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus II: Development of natural immunity. *J Exp Med*. 1969;129:1327-48.
 22. 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.
 23. 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.
 24. WHO. Meningococcal vaccines: WHO position paper. *Weekly epidemiological record*. 2011;47(86):521-40.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Be on the TEAM: Teenagers Against Meningitis (ISRCTN75858406): Springer Nature;

- 2018 [Available from: <http://www.isrctn.com/ISRCTN75858406>.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.

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.

Le Professeur 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

