

Recommandation vaccinale contre les infections invasives à méningocoque B : Place du vaccin Bexsero®

La feuille de route vise à proposer au Collège une orientation méthodologique pour répondre à une demande d'évaluation inscrite au programme de travail de la HAS. Cette proposition est fondée sur une analyse préliminaire (sur la base d'une faisabilité lorsqu'elle a eu lieu : demandes issues des organismes professionnels ou des institutionnels) ; elle est donc établie avant toute recherche documentaire structurée. Cette orientation sera à confirmer lors du démarrage de l'évaluation (phase de cadrage le cas échéant)

Commission technique des vaccinations (CTV) : 17 juillet 2018

Collège d'orientation et d'information : 25 avril 2019

Demandeur :

1. Saisine

Suite à une modification de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du vaccin BEXSERO® du laboratoire GSK® rendant possible la vaccination selon un schéma simplifié de primo-vaccination des nourrissons à 2 doses au lieu de 3 doses, la Haute Autorité de Santé (HAS) s'est autosaisie afin d'évaluer si ce nouveau schéma vaccinal serait susceptible de modifier la place de BEXSERO® dans la stratégie de prévention des infections invasives à méningocoques (IIM) B en France.

La stratégie de vaccination actuelle repose sur la vaccination des personnes à risque élevé de contracter une IIM B et des populations ciblées dans le cadre de situations épidémiologiques spécifiques, notamment d'épidémie ou d'hyperendémie.¹

Par ailleurs, en juin 2017, TRUMENBA®, un autre vaccin dirigé contre le méningocoque du sérogroupe B, a reçu une AMM au niveau européen, mais uniquement à partir de l'âge de 10 ans. Il est donc attendu que l'analyse portant sur BEXSERO® soit articulée avec les travaux d'élaboration de la recommandation vaccinale portant sur TRUMENBA®. Ainsi, les deux vaccins BEXSERO® et TRUMENBA® seront évalués séparément et font donc l'objet de feuilles de route distinctes, mais ces deux évaluations seront à terme intégrées dans le but d'élaborer une recommandation vaccinale globale contre les IIM B, en précisant la place respective des vaccins BEXSERO® et TRUMENBA®.

2. Contexte

Épidémiologie

Le méningocoque est une bactérie exclusivement retrouvée chez l'homme, commensale du rhinopharynx. Le méningocoque colonise l'oropharynx et se transmet par voie aérienne. Il est à l'origine d'IIM qui sont des infections transmissibles graves, dont l'évolution peut être rapidement fatale, et qui se manifestent principalement sous forme de méningite ou de méningococcémie, la forme la plus sévère étant le purpura fulminans. Actuel-

lement, 13 sérogroupes sont décrits mais la plupart des cas d'infections invasives (II) sont causés par 6 d'entre eux (A, B, C, X, Y et W).

L'acquisition d'un méningocoque et la colonisation du rhinopharynx sont rarement suivies d'une IIM. Les facteurs de survenue d'une IIM sont multiples : ceux liés à la bactérie (virulence de la souche) et ceux liés à l'hôte (altération des défenses immunitaires, par exemple asplénie ou altération de la voie du complément, et altération de l'état de la muqueuse respiratoire, par exemple après une grippe).²

En France, les IIM restent majoritairement liées aux méningocoques de séro groupe B (3518 des 5772 cas, soit 60,9 % des cas pour lesquels le séro groupe a été déterminé, sur la période 2006-2015).³

Les IIM concernent principalement les enfants de moins de 5 ans, avec une incidence plus élevée chez les enfants de moins de 12 mois ainsi que chez les adolescents et les jeunes adultes (8,1 cas / 100000 habitants entre 2006 et 2015, Tableau 1).

Âge	Groupe B		Groupe C		Groupe W		Groupe Y	
	Incidence	Mortalité	Incidence	Mortalité	Incidence	Mortalité	Incidence	Mortalité
< 1 an	8.18	9.4%	1.56	13.0%	0.28	0.0%	0.29	0.0%
1-4	2.34	9.0%	0.60	7.5%	0.09	3.4%	0.05	18.8%
5-14	1.14	5.2%	0.22	10.3%	0.02	12.5%	0.03	0.0%
15-24	0.74	8.5%	0.44	14.7%	0.05	14.0%	0.09	13.2%
25-59	0.14	5.9%	0.09	13.4%	0.02	13.5%	0.02	13.6%
≥60	0.19	19.3%	0.10	19.9%	0.04	17.9%	0.09	22.5%
Somme	0.55	8.8%	0.19	13.2%	0.03	11.9%	0.05	15.5%

Tableau 1: Taux d'incidence annuels moyens en France pour 100000 habitants des infections invasives à méningocoque (IIM) et taux de mortalité selon les groupes d'âge et les groupes capsulaires (2006 à 2015)³

Vaccination contre le méningocoque C

La vaccination conjuguée méningococcique C généralisée a été introduite dans le calendrier vaccinal français en 2010 auprès des 1-24 ans, suite à une recommandation du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP).⁴ Une vaccination est également proposée aux sujets contacts qui se retrouvent de façon régulière et répétée dans l'entourage d'un patient infecté par un méningocoque de type A, C, W135 ou Y. En attendant l'installation d'une immunité de groupe, le HCSP recommande depuis 2017 et de façon transitoire de vacciner contre le méningocoque C les nourrissons selon un schéma à une seule dose de primo-vaccination à 5 mois suivi d'un rappel à l'âge de 12 mois.⁵

Vaccins contre le méningocoque B

Les premiers vaccins développés pour lutter contre les souches de séro groupe B sont des vaccins OMV (Outer Membrane Vesicle) composés de vésicules de membrane externe exprimant l'ensemble des protéines d'enveloppe d'une souche spécifique et en particulier la protéine PorA. Ce type de vaccin est spécifique des souches bactériennes ayant la même protéine PorA ou une protéine PorA très proche. Cette approche de vaccin « sur mesure » a été utilisée dans des pays touchés par des souches épidémiques ou hyperendémiques spécifiques, comme Cuba (vaccin VA-MENGOC-BC), la Norvège (vaccin MenBvac) et la Nouvelle Zélande (vaccin MenNZB). Le vaccin norvégien MenBvac a été utilisé à titre exceptionnel en France pour contrôler les foyers hyperendémiques d'IIM liés à la souche B:14:P1.7,16 complexe clonal 32 en Seine-Maritime, dans la Somme et les Pyrénées-Atlantiques.

BEXSERO® est le premier vaccin anti-méningococcique recombinant concernant de multiples souches pathogènes du séro groupe B à avoir obtenu une AMM en Europe. Il contient trois antigènes protéiques recombinants non spécifiques d'une souche (Factor H binding protein, Neisserial Adhesin A et Neisseria Heparin Binding Antigen) associés aux vésicules de membrane externe (OMV pour Outer Membrane Vesicle) du vaccin néo-zélandais MenNZB spécifique de la souche NZ98/254, dont l'antigène dominant est la protéine PorA P1.4.⁶



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

TRUMENBA®, quant à lui, comprend 2 variantes de fHbp, une de chacune des sous-familles A (sous-famille A05) et B (sous-famille B01). Il a obtenu une AMM européenne en mars 2017.

Les indications de ces deux vaccins diffèrent, avec une AMM européenne pour des classes d'âge différentes : BEXSERO® a reçu une AMM pour les nourrissons de 2 mois et plus, et TRUMENBA® a reçu une AMM pour les individus âgés de 10 ans et plus. En France, BEXSERO® est recommandé pour les personnes à risque d'infection causée par le méningocoque de sérotype B.⁷

Couverture par BEXSERO® des souches invasives de méningocoque B circulant en France

Une étude publiée en 2013 a estimé la couverture par BEXSERO® des souches de méningocoque B circulant en Europe en utilisant la méthode MATS (Meningococcal Antigen Typing System). Au total, 1052 souches ont été isolées entre juillet 2007 et juin 2008 et 78% (IC95% : 63-90) des souches testées sont apparues potentiellement couvertes par BEXSERO®. Pour les souches circulant en France, la couverture prévue était de 85% (IC95% : 69-93).⁸

Efficacité de BEXSERO® contre les méningocoques non-B

Depuis 2015, une augmentation de l'incidence des IIM à méningocoque W est observée en France, en lien avec l'expansion d'une souche hypervirulente du complexe clonal ST11 également hyperendémique en Angleterre (souche « UK-2013 »).⁹ En utilisant une technique de mesure de l'activité SBA (Serum Bactericidal Activity), des chercheurs anglais ont montré que le sérum de nourrissons vaccinés par BEXSERO® possédait une activité bactéricide qui pourrait offrir une protection contre cette souche de méningocoque W hypervirulente.¹⁰ Cette potentielle efficacité croisée de BEXSERO® contre les méningocoques non-B n'a toutefois pas été établie sur la base de données cliniques.

Immunogénicité de BEXSERO®

L'autorisation de mise sur le marché de BEXSERO® repose sur 1 étude de phase 1/2, 5 études de phase 2, 1 étude de phase 2/3 et 1 étude de phase 3 d'immunogénicité dans lesquelles des schémas d'administration à 2 ou 3 doses ont été testés chez des nourrissons, adolescents et adultes. Toutes les études ont mis en évidence l'immunogénicité de BEXSERO® dans différents groupes d'âge et schémas de vaccination. Aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible chez le sujet immunodéprimé, la femme enceinte et le sujet âgé.

Durée de protection vaccinale

Plusieurs études ont évalué la persistance des anticorps chez des individus vaccinés avec BEXSERO avec différents schémas. Une revue systématique et une méta-analyse publiées en 2018 ont mis en évidence que le schéma de primovaccination est suffisant pour obtenir une réponse immunitaire satisfaisante dans les 30 jours suivant la vaccination, mais qu'une dose de rappel est nécessaire pour prolonger la protection contre la souche M10713 chez les nourrissons et que l'immunogénicité est sous optimale pour le long terme contre la souche Z98/254.¹¹

Tolérance

Le profil de tolérance de BEXSERO® a été évalué lors de 13 études ayant inclus 7 802 sujets (âgés de 2 mois minimum) ayant reçu au moins une dose de BEXSERO®. Chez les nourrissons et les enfants, les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été une réaction au point d'injection, une fièvre et une irritabilité. Lorsque BEXSERO® était administré seul, la fréquence des réactions fébriles a été similaire à celle associée aux autres vaccins habituellement utilisés en pédiatrie.

Concernant les effets indésirables graves survenus après vaccination par BEXSERO®, 3 cas de convulsion fébrile dans les 48 heures suivant la vaccination et 6 cas de syndrome de Kawasaki ont été signalés. Parmi les 3 cas de convulsion fébrile, 2 étaient survenus après la co-administration de BEXSERO® avec un vaccin DTCaP-Hib-HB et PCV7 ; tous ont eu une résolution rapide et une évolution favorable. Parmi les 6 cas de syndrome de Kawasaki signalés, 2 ont été considérés comme possiblement liés au vaccin BEXSERO® en raison d'un délai d'apparition inférieur à 30 jours après la vaccination. Ces 2 cas étaient survenus après la co-administration de BEXSERO® avec d'autres vaccins et ont eu une évolution favorable sous traitement.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Chez les adolescents et les adultes, les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées ont été une douleur au point d'injection, un malaise et des céphalées. Deux événements indésirables ont conduit à la sortie de l'étude : un malaise vagal et une crise convulsive chez un patient souffrant d'épilepsie. Ces deux événements n'ont pas été imputés au vaccin mais au geste vaccinal. Concernant les effets indésirables graves, 2 cas d'arthrite juvénile idiopathique ont été signalés chez des adolescents et ont été jugés imputables au vaccin BEXSERO®.

Les études ont également montré que l'administration systématique de paracétamol réduisait les effets indésirables systémiques tels que la fièvre sans affecter la réponse vaccinale à BEXSERO®.

Effet sur le portage rhinopharyngé

Aucune donnée n'a été soumise par le laboratoire concernant l'impact éventuel de BEXSERO® sur le portage rhino-pharyngé.

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,¹² ni dans l'Orégon.¹³ Aucune étude publiée ne fait état d'un impact sur le portage par BEXSERO®.

Recommandations du HCSP

Le vaccin BEXSERO® a fait l'objet d'un avis du HCSP en octobre 2013,¹ qui n'a pas recommandé l'utilisation de ce vaccin dans le cadre d'une stratégie de prévention des IIM B en population générale en France compte-tenu :

- de l'absence de données d'efficacité clinique disponibles ;
- de l'intérêt particulier à vacciner le jeune nourrisson, tranche d'âge la plus affectée par la maladie alors que :
 - les données disponibles d'immunogénicité montrent une durée de séroprotection limitée à 6-12 mois après vaccination complète chez le nourrisson et variable selon les antigènes ;
 - le schéma vaccinal du nourrisson est lourd, nécessitant 4 doses difficiles à intégrer dans le calendrier vaccinal actuel, d'autant que le profil de tolérance du vaccin BEXSERO® incite à l'administrer séparément des autres vaccins recommandés à cet âge ;
- de l'absence de données démontrant un effet du vaccin sur le portage, effet indispensable à la mise en place d'une immunité de groupe ;
- d'un rapport coût-efficacité défavorable dans le contexte épidémiologique français avec un ratio différentiel coût-résultat d'au moins 380000 € par QALY pour la vaccination des nourrissons et ce du fait de la faible durée estimée de protection et de l'absence de démonstration d'un effet sur le portage ;
- des incertitudes sur une efficacité potentielle de ce vaccin sur les IIM de séro groupe non B qui remettrait en cause la stratégie globale de prévention des IIM en France.

Actuellement, la vaccination par le vaccin BEXSERO® est recommandée à partir de l'âge de 2 mois uniquement chez :

- les personnes à risque élevé de contracter une IIM (personnels de laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque et personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques) ;
- les populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques, notamment lors d'épidémies ou de grappes de cas liées à des souches de méningocoque couvertes par BEXSERO®.

3. Étude de faisabilité

L'objectif des travaux conduits par la HAS est de réévaluer la place du vaccin BEXSERO® au vu des nouvelles données disponibles. Une première analyse de la littérature, non systématique et non exhaustive, a permis d'identifier les éléments suivants :



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables
sur www.has-sante.fr

- BEXSERO® a reçu une AMM dans plusieurs pays (par exemple Europe, États-Unis, Canada, Australie) ;
- Des recommandations vaccinales étrangères ont été formulées concernant BEXSERO® : la vaccination est recommandée en population générale dans certains pays (par exemple au Royaume-Uni depuis 2015 et Italie depuis 2017) alors qu'elle est restreinte aux populations à risque dans d'autres (par exemple en France, en Belgique et en Espagne)¹⁴ ;
- De nouvelles données d'immunogénicité du vaccin BEXSERO®¹⁵⁻¹⁹ sont disponibles concernant notamment le schéma simplifié de primo-vaccination à deux doses au lieu de trois doses chez l'enfant de 2 à 5 mois ;
- Des premières données sont disponibles concernant l'impact du vaccin BEXSERO® sur l'incidence des IIM en population (*effectiveness*)²⁰ ;
- Une étude concernant l'impact de BEXSERO® sur le portage pharyngé au cours d'une épidémie de méningocoque dans une université aux États-Unis¹³ a été réalisée, qui n'a pas permis de mettre en évidence d'effet significatif de BEXSERO® sur le portage de méningocoque B ;
- De nouvelles données sont disponibles concernant la sécurité du vaccin^{21,22} ;
- De nouvelles analyses coût/efficacité de la vaccination contre les IIM avec le vaccin BEXSERO® ont été réalisées en Angleterre, en Italie, en Allemagne et au Canada,²³⁻²⁷ fondées pour la plupart sur des modèles markoviens statiques faisant l'hypothèse de l'absence d'induction d'une immunité de groupe ;
- Une revue de synthèse des données disponibles avec BEXSERO® (décembre 2017) a été publiée récemment par l'*European Centre for Disease Prevention and Control* afin d'informer les décideurs de santé publique à l'échelle nationale¹⁷ ;
- Des données sont disponibles concernant les perceptions, attitudes et pratiques des médecins généralistes et des pédiatres envers les vaccins méningococciques B et C en France et en Allemagne²⁸⁻³⁰ ;
- Des données sont disponibles concernant l'acceptabilité du vaccin BEXSERO® par les parents au Royaume-Uni et en Italie.^{31,32}

En ce qui concerne les données internationales, la question de leur transposabilité dans le contexte français devra être discutée.

L'étude de faisabilité a également permis d'identifier plusieurs études en cours :

- Etude V72_38OB : Étude sur l'efficacité du programme de vaccination avec BEXSERO® au Royaume-Uni (rapport d'étude attendu en juin 2019) ;
- Étude V72_36OB : Étude sur la tolérance du programme de vaccination avec BEXSERO® au Royaume-Uni (rapport d'étude attendu en juin 2019) ;
- Étude ISRCTN75858406 : Étude sur l'impact de BEXSERO® et TRUMENBA® sur le portage pharyngé de méningocoque B sur plus de 20000 adolescents âgés de 16 à 18 ans au Royaume-Uni (résultats attendus en 2022).

4. Problématiques d'évaluation émergent de l'étude de faisabilité

Suite à cette étude de faisabilité, il semble que trop peu de nouvelles données soient disponibles pour pouvoir réévaluer la recommandation vaccinale concernant la place du vaccin BEXSERO® dans la stratégie globale de prévention des IIM et s'interroger sur l'opportunité d'une stratégie de prévention des IIM B en population générale par vaccination des nourrissons (à l'instar du méningocoque C) et/ou des adolescents en France.

La question d'évaluation sera donc pour l'instant limitée à l'actualisation des recommandations sur la place du vaccin BEXSERO® dans la stratégie actuelle au vu des nouvelles données concernant le schéma simplifié de primo-vaccination à deux doses chez l'enfant de 2 à 5 mois.

Les questions d'évaluation suivantes ont été identifiées :



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

1. Quelle est l'évolution de l'épidémiologie récente des IIM en France et notamment le taux de couverture théorique actuel des souches invasives de sérotype B par le vaccin BEXSERO® ? On rappelle que la dernière étude de couverture reposait sur des souches isolées en 2007-2008.
2. Quelle est l'immunogénicité conférée par la vaccination avec BEXSERO® selon un schéma de primo-vaccination simplifié à deux doses (schéma « 2+1 ») comparé au schéma de primo-vaccination à trois doses (schéma « 3+1 ») chez le nourrisson de 2 à 5 mois ?
3. Quelles sont les données disponibles concernant l'efficacité clinique et l'impact du vaccin BEXSERO® sur l'incidence des IIM en population (*effectiveness*) ?
4. Quelles sont les nouvelles données disponibles concernant la sécurité de BEXSERO® ?
5. Quel est l'impact du nouveau schéma vaccinal à deux doses au lieu de trois doses chez l'enfant de 2 à 5 mois sur le ratio différentiel coût-résultat de la vaccination contre les IIM avec le vaccin BEXSERO® ?
6. Quelles sont les données internationales et françaises disponibles concernant l'acceptabilité du vaccin BEXSERO® par les médecins et les parents ?

L'évaluation sera conduite et coordonnée au sein du Service évaluation économique et santé publique (SEESP) par un ou deux chefs de projet. Un documentaliste ainsi qu'un assistant documentaliste seront associées à ce travail.

5. Actions envisagées en pratique pour la conduite de l'évaluation

Les différentes actions suivantes serviront de support à l'élaboration de la recommandation vaccinale :

- Une analyse systématique de la littérature : la revue de la littérature portera sur la période allant de 2013 (date du précédent rapport du HCSP) à 2018 et concernera l'ensemble des questions d'évaluation identifiées. Seront pris en compte les recommandations, les revues systématiques et méta-analyses, les essais contrôlés randomisés, les études observationnelles transversales ou de cohortes et les études qualitatives.
- Une analyse médico-économique sera réalisée. L'analyse médico-économique prévue sera effectuée en supposant que BEXSERO® n'a pas d'impact sur le portage pharyngé de méningocoque B (modèle statique). De nouvelles données évaluant l'impact sur le portage devraient être disponibles en 2022. Si ces nouvelles données mettent en évidence un impact significatif sur le portage, l'analyse médico-économique sera mise à jour afin de les prendre en compte (développement d'un modèle dynamique). L'actualisation du modèle médico-économique réalisé par le HCSP dans le cadre de l'évaluation de la place de BEXSERO® en France en 2013 sera privilégiée, avec la collaboration de Santé Publique France (SPF). Les schémas de vaccination qui seront considérés dans l'analyse médico-économique sont :
 - A) Nouveau schéma chez les nourrissons : Une dose à l'âge de 3 mois, une dose à l'âge de 5 mois et une dose de rappel à l'âge de 12-15 mois ;
 - B) Schéma chez les adolescents : Deux doses à au moins un mois d'intervalle (âge à déterminer par le Groupe thématique - GT) ;
 - C) Schéma chez les nourrissons et les adolescents : Schéma A avec Schéma B ;

Chaque schéma de vaccination sera comparé à l'absence de vaccination.

- Pour les données de tolérance, une collaboration avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est envisagée.
- Pour les données de couverture des souches par le vaccin, une collaboration avec SPF est envisagée.
- Il est prévu la participation d'un groupe thématique (GT) pluridisciplinaire à cette évaluation. Ce groupe pourrait comprendre des médecins de santé publique, des épidémiologistes, des infectiologues, des biologistes, des médecins généralistes, des pédiatres, des sociologues, des représentants d'associations de patients et de la société civile et d'utilisateurs ainsi que des représentants des institutions publiques concernées (ANSM, Santé Publique France, Centre National de Référence).



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Le rapport sera examiné par la Commission technique des vaccinations (CTV) puis soumis au Collège de la HAS pour validation finale.

6. Calendrier prévisionnel

Cadrage du sujet, recherche documentaire et analyse de la littérature	mars-avril 2019
Constitution du Groupe thématique (GT) avec appel à candidatures	juin-juillet 2019
Rédaction d'un rapport d'évaluation court	juillet-août 2019
GT avec audition d'experts	juillet-août 2019
1 ^{ère} réunion du GT	septembre 2019
2 ^{ème} réunion du GT	septembre-octobre 2019
Validation CTV et Consultation publique	novembre 2019
Validation par les différentes instances de la HAS (CTV, Collège)	janvier 2020
La publication de la recommandation	janvier 2020

Références

1. Lochlainn LN, de Gier B, Van der Maas N, et al. *Measles vaccination below 9 months of age: Systematic literature review and meta-analyses of effects and safety*. Utrecht, The Netherlands: National Institute for Public Health and the Environment;2015.
2. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens D, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *The New England journal of medicine*. 2001;344(18):1378-1388.
3. Parent du Chatelet I, Deghmane AE, Antona D, et al. Characteristics and changes in invasive meningococcal disease epidemiology in France, 2006-2015. *The Journal of infection*. 2017;74(6):564-574.
4. Hannan LM, Whitehurst DGT, Bryan S, et al. Framing of mobility items: a source of poor agreement between preference-based health-related quality of life instruments in a population of individuals receiving assisted ventilation. *Qual Life Res*. 2017;26(6):1493-1505.
5. Badahdah AM, Khatami A, Tashani M, Rashid H, Booy R. Evidence for Rise in Meningococcal Serogroup C Bactericidal Antibody Titers in the Absence of Booster Vaccination in Previously Vaccinated Children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2018;37(3):e66-e71.
6. Avis de la Commission de la Transparence : BEXSERO. 2014; https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13508_BEXSERO%20Ins_Avis2_CT13508.pdf. Accessed 9 juillet 2018.
7. Avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 25 octobre 2013 relatif à l'utilisation du vaccin BEXSERO. 2013; <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386>. Accessed 9 juillet 2018.
8. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *The Lancet infectious diseases*. 2013;13(5):416-425.
9. Hong E, Barret AS, Terrade A, et al. Clonal replacement and expansion among invasive meningococcal isolates of serogroup W in France. *The Journal of infection*. 2018;76(2):149-158.
10. Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, et al. Effectiveness of Meningococcal B Vaccine against Endemic Hypervirulent Neisseria meningitidis W Strain, England. *Emerging infectious diseases*. 2016;22(2):309-311.
11. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, et al. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(4):461-472.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables
sur www.has-sante.fr

12. Soeters HM, Whaley M, Alexander-Scott N, 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):1115-1122.
13. McNamara LA, Thomas JD, MacNeil J, 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):1130-1140.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. *Expert opinion on the introduction of the meningococcal B (4CMenB) vaccine in the EU/EEA*. Stockholm: ECDC;2017.
15. Martinon-Torres F, Safadi MAP, Martinez AC, et al. Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. *Vaccine*. 2017;35(28):3548-3557.
16. Iro MA, Snape MD, Voysey M, et al. Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4years of age-a phase 3 extension to a randomised controlled trial. *Vaccine*. 2017;35(2):395-402.
17. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, et al. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2018;18(4):461-472.
18. Sadarangani M, Sell T, Iro MA, et al. Persistence of immunity after vaccination with a capsular group B meningococcal vaccine in 3 different toddler schedules. *CMAJ*. 2017;189(41):E1276-E1285.
19. Martinon-Torres F, Carmona Martinez A, Simko R, et al. Antibody persistence and booster responses 24-36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomised trial. *The Journal of infection*. 2018;76(3):258-269.
20. Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10061):2775-2782.
21. Bryan P, Seabroke S, Wong J, et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2018;In Press.
22. Duffy J, Johnsen P, Ferris M, et al. Safety of a meningococcal group B vaccine used in response to two university outbreaks. *Journal of American college health : J of ACH*. 2017:1-8.
23. Christensen H, Trotter CL, Hickman M, Edmunds WJ. Re-evaluating cost effectiveness of universal meningitis vaccination (Bexsero) in England: modelling study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2014;349:g5725.
24. Gasparini R, Landa P, Amicizia D, et al. Vaccinating Italian infants with a new multicomponent vaccine (Bexsero(R)) against meningococcal B disease: A cost-effectiveness analysis. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016;12(8):2148-2161.
25. Tirani M, Mereaglia M, Melegaro A. Health and economic outcomes of introducing the new MenB vaccine (Bexsero) into the Italian routine infant immunisation programme. *PloS one*. 2015;10(4):e0123383.
26. Christensen H, Irving T, Koch J, et al. Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero((R)) to reduce meningococcal group B disease in Germany. *Vaccine*. 2016;34(29):3412-3419.
27. Tu HA, Deeks SL, Morris SK, et al. Economic evaluation of meningococcal serogroup B childhood vaccination in Ontario, Canada. *Vaccine*. 2014;32(42):5436-5446.
28. Le Marechal M, Agrinier N, Fressard L, Verger P, Pulcini C. Low Uptake of Meningococcal C Vaccination in France: A Cross-sectional Nationwide Survey of General Practitioners' Perceptions, Attitudes and Practices. *The Pediatric infectious disease journal*. 2017;36(7):e181-e188.
29. Levy C, Bechet S, Cohen R. [Implementation of meningococcal B vaccination (Bexsero(R)) in France: Physicians' perceptions and experiences of a few months after marketing approval]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2016;23(1):27-33.
30. Takla A, Wichmann O, Koch J, Terhardt M, Hellenbrand W. Survey of pediatricians in Germany reveals important challenges for possible implementation of meningococcal B vaccination. *Vaccine*. 2014;32(48):6349-6355.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables
sur www.has-sante.fr

31. Jackson C, Yarwood J, Saliba V, Bedford H. UK parents' attitudes towards meningococcal group B (MenB) vaccination: a qualitative analysis. *BMJ open*. 2017;7(4):e012851.
32. Morrone T, Napolitano F, Albano L, Di Giuseppe G. Meningococcal serogroup B vaccine: Knowledge and acceptability among parents in Italy. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2017;13(8):1921-1927.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables
sur www.has-sante.fr