



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
BEXSERO®**

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.	27
Figure 2. Proportion de cas d'infections invasives à méningocoque par séro groupe, France entière, 2000-2019.....	28
Figure 3. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupes, France entière, 2000-2019.	29
Figure 4. Proportion de cas par séro groupe et par classe d'âge, France entière, 2019.....	29
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.	31
Figure 6. Répartition des cas d'infections invasives à méningocoque notifiées selon les principaux complexes clonaux (Multi Locus Sequence Type) et les sérogroupes identifiés par le CNR des méningocoques et Haemophilus influenzae, France entière, 2019.	33
Figure 7. L'incidence pour 100 000 d'IIM B chez les nourrissons, les enfants et les adolescents en Angleterre entre 2005-06 et 2018-19. Les données sont présentées en années épidémiologiques, du 1er juillet de l'année N au 30 juin de l'année N+1.	40
Figure 8. L'incidence pour 100 000 d'IIM B chez les nourrissons, les enfants et les adolescents en France entre 2005 et 2019. Les données sont présentées en années civiles.....	40
Figure 9. Les différents groupes et phases de l'étude d'immunogénicité.....	48
Figure 10. Pourcentages d'adolescents âgés de 11 à 17 ans présentant des titres d'hSBA $\geq 1:4$ et des MGT à un mois après la vaccination avec BEXSERO®	50
Figure 11. Proportion de participants ayant un titre de hSBA $\geq 1:5$ pour chaque souche	60
Figure 12. Pourcentages de participants ayant un titre hSBA ≥ 4 avant et après la vaccination	62
Figure 13. Réponse aux souches des sérogroupes A, W, X, B et C aux anticorps bactéricides sériques des souris transgéniques.....	66
Figure 14. Pourcentage de nourrissons déclarant des manifestations après chaque vaccination dans les groupes 1-3. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de manifestations graves.....	72
Figure 15. Pourcentage de nourrissons signalant des événements indésirables après chaque vaccination dans les groupes 1-3. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de manifestations graves.	73
Figure 16. L'incidence d'IIM par 100 000 causée par le séro groupe B chez les enfants âgés de moins d'un an.	96
Figure 17. L'incidence d'IIM par 100 000 causée par le séro groupe B chez les nourrissons âgés de moins de trois ans.....	96
Figure 18. L'incidence d'IIM par 100 000 causée par le séro groupe B pour tous les âges et toutes les années.....	97

Table des tableaux

Tableau 1. Schémas de vaccination originaux pour BEXSERO® selon l'AMM de 2013, considérés par le HCSP en 2013.	22
Tableau 2. Résumé de la posologie de BEXSERO®	22
Tableau 3. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque par classe d'âge et par sérotype, France entière, 2019.	30
Tableau 4. Létalité rapportée pour les cas d'infections invasives à méningocoque par groupe d'âge et par sérotype, France entière, 2019.	32
Tableau 5. Grappes de cas d'IIM B déclarées en France en 2019.	34
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*)	35
Tableau 7. Couverture de souches prévues de BEXSERO® dans différents pays européens.	36
Tableau 8. Recommandations internationales actuelles du vaccin BEXSERO®	38
Tableau 9. Proportion d'enfants ayant obtenu une séroconversion contre quatre souches de référence de méningocoque après vaccination avec BEXSERO® et vaccins de contrôle	42
Tableau 10. Pourcentage de nourrissons/enfants ayant un titre de hSBA ≥ 4 contre les souches spécifiques des composants du vaccin	44
Tableau 11. Pourcentage de participants analysés ayant des titres d'hSBA $\geq 1:5$	45
Tableau 12. Persistance des anticorps et réponses de rappel 24-36 mois après les différents calendriers de vaccination chez les nourrissons et les enfants	47
Tableau 13. Proportion d'adolescents ayant obtenu une séroconversion contre quatre souches de référence de méningocoque après vaccination avec BEXSERO® et vaccins de contrôle.	49
Tableau 14. Proportions de participants ayant des titres sériques d'anticorps bactéricides au-dessus des seuils, avant et après la vaccination	51
Tableau 15. Séropositivité et moyens géométriques titres pour les souches de référence du BEXSERO® 5/99 et 44/76-SL	52
Tableau 16. Efficacité estimée du BEXSERO® en vie réelle	52
Tableau 17. Incidence d'IIM causée par le sérotype B au Québec, juillet 2006 à décembre 2016	54
Tableau 18. Persistance des titres protecteurs après administration de BEXSERO® (Les titres de l'hSBA $\geq 1:4$ ont été considérés comme protecteurs dans toutes les études, à l'exception de celles portant sur les enfants où les titres $\geq 1:5$ ont été considérés comme protecteurs)	55
Tableau 19. Pourcentage de participants avec des titres de hSBA ≥ 4 24-36 mois après la vaccination par BEXSERO®	56
Tableau 20. Pourcentage de participants ayant des titres de SBA $\geq 1:5$ selon la visite d'étude et la souche de méningocoques	58
Tableau 21. Proportion de participants (intervalles de confiance à 95 %) ayant (i) des titres d'hSBA ≥ 5 pour chaque souche de référence au départ et un mois après la vaccination à 4 ans et (ii) quatre fois plus de titres d'hSBA après une dose de BEXSERO® à 4 ans	59

Tableau 22. Pourcentages (avec IC à 95 %) de participants ayant des titres d'hSBA ≥ 4 pour les trois souches d'essai dans les groupes d'étude et comme totaux dans ceux ayant reçu 1, 2 ou 3 doses au départ (avant la dose 1), et 1 mois (de l'étude précédente) et 18-24 mois après la dernière dose de BEXSERO®, dans les schémas indiqués et chez les sujets n'ayant jamais été vaccinés.....	61
Tableau 23. L'impact de la vaccination avec BEXSERO® sur le portage des souches de méningocoques.	63
Tableau 24. hSBA titres utilisant des sérums de pré-immunisation (PI) et de post-immunisation de trois essais cliniques	65
Tableau 25. Titres d'anticorps bactéricides dans des échantillons de sérum regroupés de nourrissons vaccinés avec BEXSERO® et d'adolescents vaccinés avec MENVEO® contre 6 isolats cliniques invasifs du séro-groupe W en Angleterre et au pays de Galles, au Royaume-Uni, 2011-12*	65
Tableau 26. Nombre d'isolats de souches de méningocoques C, W et Y tués dans le hSBA par des sérums de nourrissons vaccinés avec BEXSERO® en Angleterre, au Pays de Galles, en France, en Allemagne, et au Brésil.	68
Tableau 27. Les ratios des taux d'incidence (IRR) de la maladie IIM W confirmée en laboratoire dans les cohortes d'enfants éligibles à la vaccination BEXSERO, comparés à l'incidence estimée à partir des tendances de la maladie dans les cohortes d'enfants (âgés de 12 ans maximum) non éligibles à la vaccination BEXSERO®.	69
Tableau 28. Pourcentage de nourrissons fébriles jusqu'à une semaine après chaque dose de vaccin	78
Tableau 29. Fréquence des effets indésirables (AEs) et effets indésirables graves après l'administration de BEXSERO®	81
Tableau 30. Pourcentage d'étudiants vaccinés qui ont répondu à un sondage pour signaler des événements indésirables à la suite d'une épidémie de méningocoque du séro-groupe B dans une université au Canada.	82
Tableau 31. Résumé des résultats d'autres analyses économiques de BEXSERO®.....	90
Tableau 32. Le rapport coût-efficacité de BEXSERO® en France pour plusieurs schémas de vaccination, estimé en supposant l'absence d'impact du vaccin sur le portage du méningocoque du séro-groupe B.	95
Tableau 33. Taux de létalité imputables à l'IIM B.	97
Tableau 34. Schémas de vaccination étudiés dans l'analyse coût-efficacité.	98
Tableau 35. Paramètres utilisés dans le modèle épidémiologique et économique.	98
Tableau 36. Combinaison des niveaux d'incidence d'IIM B et d'IIM W.	101
Tableau 37. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France.	102
Tableau 38. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les enfants et adolescents pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France.....	103

Tableau 39. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons et une stratégie de rattrapage chez les adolescents pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France.	106
Tableau 40. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données de couverture des souches circulantes en France utilisées dans l'analyse du HCSP de 2013.....	108
Tableau 41. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons pour différents niveaux d'incidence d'IIM B et d'IIM W en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France pour le séro groupe B et et une couverture optimale de la souche pour le séro groupe W.	110
Tableau 42. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France, et une modification du coût du vaccin par dose de 40 € à 10 € et à 70 € par dose.	111
Tableau 43. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France, et une augmentation du coût de l'hospitalisation d'un facteur 1,5 ou 3.	112
Tableau 44. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France, et le taux de diminution de la protection est réduit de moitié ou le taux de diminution de la protection est d'un quart de la valeur initiale.	113
Tableau 45. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les enfants et adolescents pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données de couverture des souches circulantes en France utilisées dans l'analyse du HCSP de 2013.....	122
Tableau 46. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons et une stratégie de rattrapage chez les adolescents pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données de couverture des souches circulantes en France utilisées dans l'analyse du HCSP de 2013.	124
Tableau 47. Résultats de l'évaluation économique pour BEXSERO® concernant la vaccination des enfants et des adolescents, compte tenu de l'impact potentiel du vaccin sur les IIM B et IIM W pour les trois niveaux d'incidence.	125
Tableau 48. Résultats de l'évaluation économique pour BEXSERO® concernant la vaccination des nourrissons, des enfants et des adolescents, compte tenu de l'impact potentiel du vaccin sur les IIM B et IIM W, mais en supposant qu'une incidence élevée des infections causées par un séro groupe se produise pendant une période de faible incidence pour l'autre séro groupe.	129
Tableau 49. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les enfants et les adolescents, et les stratégies de rattrapage pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches	

circulantes en France, et une modification du coût du vaccin par dose de 40 € à 10 € et à 70 € par dose..... 133

Tableau 50. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les enfants et les adolescents, et les stratégies de rattrapage pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France, et une augmentation du coût de l'hospitalisation d'un facteur 1,5 ou 3. 135

Tableau 51. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les enfants et les adolescents, et les stratégies de rattrapage pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France, et le taux de diminution de la protection est réduit de moitié ou le taux de diminution de la protection est d'un quart de la valeur initiale. 136

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le séro groupe B et la place de BEXSERO® 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 BEXSERO dans la stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques
Cibles concernées	Professionnels de santé, décideurs publics
Demandeur	GlaxoSmithKline
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	12
Introduction	18
1. Rationnel et objectifs	20
1.1. Saisine	20
1.2. Feuille de route	20
1.3. Objectifs de l'évaluation visant à établir la recommandation	20
2. Contexte	21
2.1. Informations sur le vaccin BEXSERO®	21
2.1.1. Composition du vaccin BEXSERO®	21
2.1.2. L'autorisation de mise sur le marché européenne	22
2.1.2.1. L'autorisation de mise sur le marché européenne de 2013	22
2.1.2.2. L'autorisation de mise sur le marché européenne de 2018	22
2.2. La recommandation actuelle pour BEXSERO® en France	23
2.2.1. L'avis du Haut Conseil de la Santé Publique d'octobre 2013	23
2.2.1.1. Données disponibles d'immunogénicité	23
2.2.1.2. Données disponibles concernant l'effet du vaccin sur le portage	24
2.2.1.3. Données disponibles de tolérance	24
2.2.1.4. Données disponibles concernant la couverture des souches invasives de méningocoque circulant en France	25
2.2.1.5. Analyse coût/efficacité de la vaccination	26
2.2.1.6. L'avis du HCSP en 2013	26
2.2.2. Le calendrier de vaccination actuel contre les infections à méningocoques, sérogroupe B	26
2.3. L'épidémiologie de la méningococcie, les souches du sérogroupe B	27
2.3.1. Distribution des cas et évolution des taux de déclaration par sérogroupe	28
2.3.1.1. Evolution par sérogroupe	28
2.3.1.2. Evolution par classe d'âge et sérogroupe	29
2.3.2. Distribution des cas par région de résidence	30
2.3.3. Gravité et pronostic de la maladie	31
2.3.4. Confirmation du diagnostic et caractérisation des souches	32
2.3.5. Situations inhabituelles et grappes de cas liées au sérogroupe B	33
2.3.5.1. Hyperendémie d'IIM B en Vendée	33
2.3.5.2. Grappes de cas d'IIM B	34
2.3.6. Spécificité de l'année 2020 :	34

2.3.7. Conclusion	35
2.4. Couverture des souches	36
3. Revue de la littérature	38
3.1. Recommandations internationales	38
3.2. Immunogénicité	41
3.2.1. Chez les nourrissons et les enfants	41
3.2.1.1. Revues systématiques et méta-analyses	41
3.2.1.2. L'étude principale : schéma 3+1, schéma 2+1 et schéma de rattrapage à deux doses 43	
3.2.1.3. Les autres études	44
3.2.1.4. Vaccination concomitante	44
3.2.1.5. Effet du paracétamol prophylactique sur l'immunogénicité	44
3.2.1.6. Vaccination des nourrissons présentant des anomalies du complément et fonction splénique	45
3.2.2. Chez les adolescents et les adultes	48
3.2.2.1. Revues systématiques et méta-analyses	48
3.2.2.2. Les autres études	50
3.2.3. Conclusion des études d'immunogénicité	52
3.3. Efficacité en vie réelle (effectiveness)	52
3.4. Durée de protection	54
3.4.1. Chez les nourrissons et les enfants	55
3.4.1.1. L'étude principale : schéma 3+1, schéma 2+1 et deux doses de rattrapage	55
3.4.1.2. Schéma 3+1 (2, 4, 6 et 12 mois)	57
3.4.1.3. Schéma 3+1 et rappel (2, 3, 4 ou 2, 4, 6 mois, et rappel à 12, 18 ou 24 mois)	57
3.4.1.4. Schéma 2+1 (6, 8 et 12 mois)	59
3.4.1.5. Doses de rattrapage (13 et 15 mois)	59
3.4.1.6. Doses de rappel après les schémas 2+0 (12 et 14 mois, ou 18 et 20 mois, ou 24 et 26 mois)	60
3.4.2. Chez les adolescents et les adultes	61
3.4.3. Conclusion des études de durée de protection	62
3.5. L'impact sur le portage	63
3.5.1. Conclusion des études sur l'impact sur le portage	64
3.6. L'impact sur les autres souches de méningocoques	64
3.6.1. Conclusions des données sur l'impact sur les autres souches	70
3.7. Sécurité et tolérance	70
3.7.1. Chez les nourrissons et les enfants	70
3.7.1.1. Revues systématiques	70
3.7.1.2. Les autres études	70

3.7.1.3.	Évaluations de la sécurité de BEXSERO® après ou pendant les campagnes de vaccination	75
3.7.1.4.	Effet du paracétamol prophylactique sur la sécurité et la tolérance	78
3.7.1.5.	Vaccination concomitante	79
3.7.2.	Chez les adolescents et les adultes	79
3.7.2.1.	Revue systématique et méta-analyse	79
3.7.2.2.	Les autres études	79
3.7.2.3.	Vaccination concomitante	83
3.7.3.	Conclusion des données sur la sécurité et la tolérance	83
3.8.	Acceptabilité	84
3.8.1.	Études réalisées après une épidémie	84
3.8.2.	Études réalisées sans le contexte d'une récente épidémie	85
3.8.3.	Études réalisées avec des personnels de santé	86
3.8.4.	Résumé des études sur l'acceptabilité de BEXSERO® et de la vaccination contre les IIM causées par sérotype B	87
3.9.	Rapport coût-efficacité	84
3.9.1.	Deux doses pour la primovaccination plus une dose de rappel	88
3.9.2.	Trois doses pour la primovaccination plus une dose de rappel	88
3.9.3.	Conclusion des études de coût-efficacité	90
4.	Analyse coût-efficacité	91
4.1.	Une explication de la modélisation mathématique pour l'économie de la santé et la politique de vaccination	91
4.1.1.	Introduction	91
4.1.2.	Situation et objectifs	91
4.1.3.	Modélisation épidémiologique	91
4.1.3.1.	Choix du modèle et des données épidémiologiques	91
4.1.3.2.	Résultats	92
4.1.4.	Modélisation économique	92
4.1.4.1.	Identification des données appropriées pour le modèle économique	93
4.1.4.2.	Résultats et interprétation pour les décideurs politiques	93
4.2.	Résumé du modèle médico-économique et des résultats précédents	94
4.2.1.	Résumé des résultats précédents	94
4.3.	Modifications apportées au modèle pour la nouvelle analyse	95
4.3.1.	Modifications de l'incidence des IIM	95
4.3.2.	Modifications du taux de mortalité imputables à des IIM B	97
4.3.3.	Modifications des schémas de vaccination	97
4.3.4.	Données et hypothèses	98
4.3.5.	L'inclusion d'un sérotype méningococcique supplémentaire	100
4.3.6.	Les analyses de sensibilité	101

4.4. Résultats	101
4.4.1. Vaccination chez les nourrissons	102
4.4.2. Vaccination chez les enfants et adolescents	103
4.4.3. Rattrapage	105
4.4.4. Analyses de sensibilité	107
4.4.4.1. Couverture des souches de séro groupe B	108
4.4.4.2. L'inclusion de l'impact potentiel sur l'IIM W	109
4.4.4.3. Coût des vaccins par dose	111
4.4.4.4. Coût de l'hospitalisation	111
4.4.4.5. Modification de la durée de la protection	112
4.5. Conclusion	113
4.5.1. Limites de cette évaluation économique	115
4.5.2. Comparaison avec d'autres évaluations économiques	115
5. Recommandations	117
Références bibliographiques	142
Participants	149
Abréviations et acronymes	150

Synthèse

Introduction

BEXSERO®, vaccin protéique, a obtenu une AMM européenne en janvier 2013 pour l'immunisation active des personnes âgées de 2 mois et plus contre les infections invasives à méningocoques causées par *Neisseria meningitidis* du groupe B ».

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé en octobre 2013 l'utilisation de ce vaccin à partir de l'âge de 2 mois chez les personnes à risque élevé de contracter une IIM B et pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques (foyers de cas, épidémie, hyperendémie localisée). La vaccination 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 Commission de la transparence dans son avis du 25 juin 2014 a considéré que le service médical rendu du vaccin BEXSERO® était important dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe B, uniquement dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique dans son avis du 25 octobre 2013 et que l'amélioration du service médical attendu était importante (ASMR II).

Une modification de l'AMM portant sur les différents schémas de vaccination en fonction de l'âge a été délivrée en juillet 2018. Cette modification vise à simplifier le schéma de primo-vaccination des nourrissons à 2 doses au lieu de 3 doses et la posologie actualisée chez les enfants plus âgés et les adolescents.

Dans le contexte de la modification du schéma de vaccination pour différentes tranches d'âge, de l'évolution épidémiologique, la Haute Autorité de Santé (HAS) s'est autosaisie pour évaluer l'opportunité de modifier la stratégie de prévention des infections invasives à méningocoques (IIM) B en France et préciser la place de BEXSERO® dans cette stratégie.

A noter qu'une évaluation spécifique a été menée en parallèle pour préciser la place du vaccin TRUMENBA® dans les recommandations vaccinales, ce vaccin a obtenu une AMM en 2017 dans 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.

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 jeunes enfants chez lesquelles elles représentent plus de 70 % des IIM.

Il est important de rappeler qu'en 2013, l'une des raisons pour lesquelles BEXSERO® n'a pas été recommandé en population générale était l'incidence plus faible de la maladie par rapport à d'autres pays tels que le Royaume-Uni.

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 connue. L'évolution de la situation épidémiologique depuis les travaux du HCSP ne justifient pas une évolution des recommandations.

Recommandations internationales

Plusieurs pays et régions recommandent que tous les nourrissons reçoivent BEXSERO® dans le cadre de leur programme de vaccination chez les nourrissons, notamment le Royaume-Uni, depuis 2015, l'Irlande, l'Italie. D'autres pays recommandent la vaccination avec BEXSERO® dans des circonstances spécifiques comme en France mais ne prennent pas en charge la vaccination de tous les nourrissons par les finances publiques.

A titre d'exemple, le programme de vaccination généralisée des nourrissons au Royaume Uni a été instauré en 2015 alors que l'incidence diminuait nettement depuis une dizaine d'année ; la situation épidémiologique était alors encore très différente de celle de la France, avec une incidence beaucoup plus élevée (15 cas/100000 en 2015-2016 versus 5,6/100000 en France chez les enfants de moins d'un an). Après une année complète de programme, l'incidence a nettement diminuée pour atteindre un niveau comparable à celui de la France.

Couverture des souches

La couverture potentielle des souches évaluée en France en 2007-2008 était de 85 %, elle a été prise en compte par le HCSP pour ses recommandations de 2013. Il n'existe pas d'étude plus récente publiée en France mais des données non publiées transmises par le CNR suggèrent une diminution. La couverture des souches ne semble pas affectée par le schéma de vaccination.

Immunogénicité

Depuis la publication du rapport HCSP en 2013, les études publiées sur l'immunogénicité du vaccin BEXSERO® ont montré que le schéma 2+1 et le schéma 3+1 pour les nourrissons sont comparables, et que le schéma 3+1 peut être remplacé par le schéma réduit.

Les études examinant l'immunogénicité de BEXSERO® chez les enfants plus âgés ou chez les adolescents, avec deux doses à un intervalle de 2 mois, démontrent également un bon niveau de séro-conversion.

Les études ont également démontré que BEXSERO® peut être administré aux enfants en même temps que les vaccins existants dans le calendrier de vaccination sans compromettre la réponse immunitaire à BEXSERO® ou à ces autres vaccins.

Données sur le portage

Ni l'essai randomisé australien, ni les trois études réalisées en réponse à des épidémies d'IIM attribuables au séro-groupe B au Canada et aux États-Unis, ni l'essai clinique randomisé au Royaume-Uni n'ont permis de fournir des données attestant d'un impact de la vaccination sur le portage des méningocoques du séro-groupe B.

Que ce soit dans le cadre d'essais randomisés ou lors d'études en situation épidémique, l'impact de la vaccination par BEXSERO® sur le portage du méningocoque du séro-groupe B n'a pu être démontré.

Impact sur les autres souches

Des données d'observation provenant du Royaume-Uni et utilisant des souches W de méningocoques provenant d'épidémies depuis 2009 suggèrent que BEXSERO® pourrait induire une réponse immunitaire aux souches W, mais cet impact n'a pas encore été démontré dans un essai clinique qui évalue l'efficacité du vaccin à prévenir l'infection causée par ces souches.

L'analyse de l'incidence observée par rapport à l'incidence attendue d'IIM W en Angleterre de 2010 à 2019 est prometteuse, et bien que les intervalles de confiance pour l'efficacité estimée du vaccin soient

larges, les résultats suggèrent qu'il pourrait y avoir un impact potentiel sur l'IIM W en raison des composants du vaccin.

Données d'efficacité

Depuis l'évaluation par la Commission de la Transparence (CT) en 2014, des études sur l'efficacité en vie réelle ont été publiées au niveau international, elles confirment l'intérêt du vaccin dans la réduction de l'incidence des IIM B dans les populations vaccinées, notamment dans le cadre du programme de vaccination instauré en 2015 au Royaume Uni. Toutefois, il est important de souligner que ces résultats sont à nuancer du fait de la réduction globale de l'incidence des IIM B dans d'autres pays, y compris certains pays qui ne recommandent pas la vaccination de tous les nourrissons contre cette maladie. Aussi, il est difficile de conclure dans ces conditions.

Données sur la tolérance

Depuis la publication de l'avis du HCSP en 2013, aucun signal de sécurité n'a été mis en évidence en France ni dans les pays où des programmes de vaccination par le BEXSERO® ont été mis en place. Le profil de sécurité et de tolérance du vaccin continue de refléter les données déjà rapportées dans les essais cliniques ayant précédé l'autorisation de mise sur le marché.

Si certaines données en vie réelle provenant d'autres pays ont suggéré un lien avec des affections telles que la survenue de syndrome néphrotique au Canada, les observations dans d'autres pays n'ont pas confirmé ces résultats.

Durée de protection

Au total, les différents schémas vaccinaux semblent équivalents en matière de durée de protection et l'effet booster des réinjections de rappel est confirmé.

Sur la base de l'observation en vie réelle au Royaume-Uni, la protection chez le nourrisson après vaccination selon le schéma 2+1 serait d'au moins 2 ans.

Acceptabilité

Concernant les parents et les adolescents, dans les études étrangères la connaissance de la gravité potentielle des IIM, des informations claires sur le vaccin sont les déterminants les plus fréquemment retrouvés de l'acceptabilité de la vaccination avec BEXSERO®. Il est difficile d'extrapoler les résultats des études internationales à la France car, hormis une étude sur de très faibles effectifs, il n'y a pas d'étude française récente sur l'acceptabilité des parents vis-à-vis de la vaccination contre le méningocoque.

Concernant les professionnels, en France, lors d'un sondage réalisé en 2014 par Infovac auprès de médecins généralistes et de pédiatres, 91 % se sont prononcés en faveur de la l'inscription de la vaccination contre les IIM B dans le calendrier vaccinal Français mais 18 % seulement l'avaient proposé, principalement du fait du non-remboursement.

Analyse médico-économique

La mise à jour de l'analyse coût-efficacité menée par le HCSP de programmes de vaccination systématique des nourrissons et des adolescents prenant en compte notamment les nouveaux schémas de vaccination, les nouvelles données sur l'incidence des IIM B mais également le potentiel impact de la vaccination sur les IIM W, montre que le niveau des rapports coûts-bénéfices reste très élevé, et confirme que la mise en place d'un tel programme ne serait pas coût-efficace, même avec les hypothèses les plus favorables sur les différents paramètres pris en considération. Les rapports couts-

bénéfices sont particulièrement élevés pour une incidence d'IIM B dans la population correspondant à la période actuelle.

Recommandations

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'évolution de l'AMM du vaccin BEXSERO® et des schémas de vaccination ;
- La gravité des IIM en termes de morbi-mortalité chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte ;
- L'absence actuelle d'alternative vaccinale pour la prévention des IIM de sérogroupe B chez les nourrissons qui représentent la classe d'âge la plus vulnérable à ces IIM B ;
- Les données concernant l'immunogénicité du vaccin et la persistance des anticorps après la vaccination, qui ne sont pas modifiées par les évolutions des schémas de vaccination de l'AMM ;
- Les données dans le cadre d'essais cliniques ou à la suite de l'utilisation du vaccin lors des épidémies montrant l'absence d'impact de la vaccination par BEXSERO® sur le portage du méningocoque de sérogroupe B ;
- La couverture potentielle par le vaccin BEXSERO® des souches de méningocoques du sérogroupe B circulant en France pour laquelle il n'existe pas de données récentes publiées alors que les données non publiées mises à disposition de la HAS semblent montrer une diminution ; la couverture des souches ne semble pas affectée par le schéma de vaccination ;
- Les données concernant l'efficacité en vie réelle, notamment en Angleterre depuis 2015, qui semblent en faveur de l'efficacité tout en notant qu'il est toutefois difficile de conclure compte tenu du faible nombre d'évènements considérés et de la décroissance concomitante de l'incidence des IIM B dans d'autres pays, en l'absence de programme de vaccination ;
- Les données épidémiologiques anglaises et la modélisation statistique montrant un impact potentiel de la vaccination par le vaccin BEXSERO® sur la réduction de l'incidence des IIM W au cours des dernières années ;
- 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, en particulier chez les enfants de moins d'un an. Cette situation ne peut s'expliquer par les recommandations BEXSERO® de 2013, ni la vaccination à la marge des nourrissons essentiellement par les pédiatres libéraux
- Les résultats de la mise à jour de l'analyse coût-efficacité menée par le HCSP de programmes de vaccination systématique des nourrissons et des adolescents.

La HAS ne recommande donc pas de modifier la stratégie vaccinale actuelle après avoir pris en compte l'évolution des données épidémiologiques relatives à l'IIM B au cours des quinze dernières années.

En effet, alors que les recommandations publiées par le HCSP en 2013 ont été rédigées dans le contexte d'un déclin récent de l'incidence des IIM B dans la population générale, le contexte actuel d'une stabilité relative de l'incidence d'IIM B depuis ce déclin ne va pas dans le sens de la nécessité d'un changement de la stratégie de vaccination contre l'IIM B. Ce constat est renforcé par les résultats de l'analyse coût-efficacité.

La HAS recommande de tenir compte de l'évolution de l'autorisation européenne de mise sur le marché concernant le vaccin BEXSERO®, modifiant des schémas de vaccination de la population. Outre cette évolution, elle met à jour les recommandations publiées par le HCSP en 2013 en prenant en compte l'existence d'un nouveau traitement antiC5 et en introduisant la vaccination de l'entourage familial des

personnes à risque élevé d'IIM et le rappel à 5ans pour les patients de plus de 2 ans présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique.

Les recommandations mises à jour sont détaillées ci-dessous :

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 survenus et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin BEXSERO® ou ne pouvant être différenciées.
- ➔ situations épidémiques :
 - définies par les critères d'alerte épidémique;
 - et liées à une souche couverte par le vaccin BEXSERO®.

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 ;
 - survenus et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin BEXSERO® 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 BEXSERO® 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 élevée d'IIM ;
- ➔ les enfants de plus de 2 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 BEXSERO® de le poursuivre avec BEXSERO®, les vaccins BEXSERO® et TRUMEMBA® n'étant pas interchangeables.

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 sérogroupe 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*. On distingue plusieurs sérogroupes de *Neisseria meningitidis* ; 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).

L'acquisition de méningocoques se fait par contact étroit avec les sécrétions respiratoires ou la salive ; elle 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 à 37%), et augmente dans les populations fermées (par ex. recrues militaires, pèlerins du Hadj) (2, 3).

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).

Le diagnostic peut être confirmé par l'isolement du pathogène, selon le cas, dans le liquide cébrospinal, l'hémoculture ou une biopsie de lésions cutanées (4). Sa détection par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) dans un de ces prélèvements est utile au diagnostic en cas de culture négative. Un traitement antibiotique adapté élimine *Neisseria meningitidis* et stoppe donc l'infection, de nombreux pays recommandent de débiter le traitement antibiotique en préhospitalier (à domicile par exemple), dès que l'infection est suspectée (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).

La présente recommandation a pour objectif de préciser la place de BEXSERO® dans le calendrier vaccinal français, compte tenu de l'évolution de l'AMM qui introduit une modification des schémas de vaccination pour différentes tranches d'âge.

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

1. Rationnel et objectifs

1.1. Saisine

BEXSERO® a d'abord obtenu une AMM européenne en janvier 2013 pour « l'immunisation active des personnes âgées de 2 mois et plus contre les infections invasives à méningocoques causées par *Neisseria meningitidis* du groupe B », puis son utilisation en France dans une population cible définie a été recommandée par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) en octobre 2013 et introduite dans le calendrier des vaccinations. Une nouvelle AMM modifiant les différents schémas de vaccination en fonction de l'âge a été délivrée en juillet 2018.

Suite à cette modification de l'AMM rendant possible la vaccination selon un schéma simplifié de primo-vaccination des nourrissons à 2 doses au lieu de 3 doses et la posologie actualisée chez les enfants plus âgés et les adolescents, 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.

1.2. Feuille de route

Une feuille de route a été établie par le Service d'évaluation économique et de santé publique (SEESP) de la HAS 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.

Cette feuille de route a été validée le 17 juillet 2018 par la CTV et le 25 avril 2019 par le Collège de la HAS, elle a été mise en ligne sur le site de la HAS le 25 juin 2019 (8).

Une feuille de route concerne également l'évaluation menée en parallèle du deuxième vaccin contre les infections invasives de sérogroupe B - TRUMENBA®.

1.3. Objectifs de l'évaluation visant à établir la recommandation

Afin d'établir la recommandation pour la place de BEXSERO® dans le calendrier vaccinal français pour la protection contre les infections invasives à méningocoques du sérogroupe B, les questions suivantes ont été identifiées :

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 sérogroupe B par le vaccin BEXSERO® ? On rappelle que la dernière étude de couverture théorique reposait sur un panel de 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 (y compris non B) en population ?
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 coût-bénéfice 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 ?

2. Contexte

2.1. Informations sur le vaccin BEXSERO®

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 ciblant des protéines de la bactérie (et non des polysaccharides) ont été élaborés. Ces 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 protéines de la membrane externe de différentes classes telles qu'une porine A de classe 1, une porine B de classe 3, la protéine RMP de classe 4 et la protéine OPC de classe 5 C. La protéine PorA est considérée comme la plus importante en termes de protection. Ces vaccins OMV contiennent en outre une quantité variable de lipopolysaccharides membranaires (pro-inflammatoires) suite au traitement par déter sion mais à un faible niveau (inférieur à 9%). Compte-tenu du mode de préparation, un choix précis des antigènes vaccinaux n'est pas possible. La conséquence est que les protéines ainsi sélectionnées sont en partie spécifiques de 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).

Plus 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. Le vaccin BEXSERO® a obtenu la première autorisation de mise sur le marché accordée à un vaccin contre les infections à méningocoque du séro groupe B.

2.1.1. Composition du vaccin BEXSERO®

Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension injectable en seringue préremplie. Une dose de 0,5 ml contient :

- 50 microgrammes de protéine de fusion (cf infra) recombinante correspondant à l'antigène de liaison à l'héparine (NHBA) de *Neisseria meningitidis* groupe B ;
- 50 microgrammes de protéine recombinante *Neisseria adhesin A* (NadA) de *Neisseria meningitidis* groupe B ;
- 50 microgrammes de protéine de fusion (cf infra) recombinante correspondant à protéine de liaison du facteur H (fHbp) de *Neisseria meningitidis* groupe B ;
- 25 microgrammes de vésicules de membrane externe (OMV) de *Neisseria meningitidis* groupe B, souche NZ98/254, base de la préparation protéique contenant l'antigène (PorA) P1.4, l'antigène protéique immunodominant de la préparation protéique à base de vésicules de membrane

externe dérivée de la souche MenB NZ98/254 (OMV NZ). PorA P1.4 est la cible principale des anticorps bactéricides générés après immunisation avec OMV NZ ;

- Et chacun des 4 éléments est adsorbé sur 0,5 mg d'adjuvant d'hydroxyde d'aluminium (Al3+).

2.1.2. L'autorisation de mise sur le marché européenne

2.1.2.1. L'autorisation de mise sur le marché européenne de 2013

BEXSERO® a obtenu une première AMM de l'Agence européenne du médicament (EMA) le 14 janvier 2013 pour l'immunisation active des personnes âgées de 2 mois et plus contre les infections invasives à méningocoques causées par *Neisseria meningitidis* du groupe B. BEXSERO® a été autorisé selon les schémas d'administration suivants :

Tableau 1. Schémas de vaccination originaux pour BEXSERO® selon l'AMM de 2013, considérés par le HCSP en 2013.

Tranche d'âge	Primovaccination	Intervalles	Rappel
Nourrissons âgés de 2 à 5 mois	Trois doses de 0,5 ml chacune, avec une première dose administrée à l'âge de 2 mois	1 mois minimum	Une dose entre 12 et 23 mois
Nourrissons âgés de 6 à 11 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Une dose au 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 de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel
Enfants âgés de 2 à 10 ans	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Besoin non établi
A partir de 11 ans	Deux doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Besoin non établi

2.1.2.2. L'autorisation de mise sur le marché européenne de 2018

BEXSERO® s'est vu accorder une AMM actualisée le 2 juillet 2018, qui constituait une mise à jour de la première AMM. La nouvelle AMM a simplifié les schémas de vaccination recommandés pour les différents groupes d'âge (Tableau 2), notamment permettant une primovaccination par deux doses chez les nourrissons âgés de 2 à 5 mois. BEXSERO® est toujours indiqué pour les personnes âgées de 2 mois et plus.

Tableau 2. Résumé de la posologie de BEXSERO®

Tranche d'âge	Primovaccination	Intervalles	Rappel
Nourrissons âgés de 2 à 5 mois (a)	Trois doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Oui, une dose entre l'âge de 12 et 15 mois avec un intervalle d'au moins 6 mois entre la primovaccination et la dose de rappel (b,c)
	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	
Nourrissons	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose au cours de la deuxième année avec un intervalle d'au moins 2

âgés de 6 à 11 mois			mois entre la primovaccination et la dose de rappel (c)
Enfants âgés de 12 à 23 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel (c)
Enfants âgés de 2 à 10 ans	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Selon les recommandations officielles, une dose de rappel peut être envisagée chez les sujets présentant un risque continu d'exposition à infection méningococcique
Adolescents à partir de 11 ans et adultes*			

(a) La première dose ne doit pas être administrée avant l'âge de 2 mois. La sécurité et l'efficacité de BEXSERO® chez les nourrissons de moins de 8 semaines n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

(b) En cas de retard, la dose de rappel ne doit pas être administrée au-delà de l'âge de 24 mois

(c) La nécessité et le moment d'administration d'une dose de rappel n'ont pas encore été déterminés.

* Il n'existe aucune donnée chez les adultes de plus de 50 ans.

2.2. La recommandation actuelle pour BEXSERO® en France

2.2.1. L'avis du Haut Conseil de la Santé Publique d'octobre 2013

Le HCSP a publié un avis en octobre 2013 (9), après avoir réuni un groupe de travail pour évaluer la place de BEXSERO® dans le calendrier vaccinal français. Cette recommandation faisait suite à la première AMM ci-dessus. La décision et les données utilisées pour parvenir à cette décision sont résumées ci-dessous.

2.2.1.1. Données disponibles d'immunogénicité

L'immunogénicité du vaccin BEXSERO® a été évaluée selon divers schémas et dans différentes classes d'âge. Elle est évaluée en activité bactéricide du sérum (hSBA), seule méthode de dosage des anticorps bactéricides actuellement corrélée avec une protection clinique (seuil admis $\geq 1:4$). Le critère d'efficacité choisi par le laboratoire est un taux supérieur ou égal à 1:5.

L'immunogénicité en hSBA est évaluée vis-à-vis de trois des quatre antigènes : fHbp (44/76) ; NadA (5.99) et PorA1.4 (NZ98/254), antigène dominant de la fraction OMV du vaccin. Le quatrième antigène, NHBA (287-953) est principalement évalué en méthode immuno-enzymatique (ELISA).

Les deux schémas de primovaccination à trois doses, évalués chez le nourrisson âgé de moins de 6 mois (primovaccination à 2, 3, 4 et 2, 4 et 2, 4, 6 mois) étaient immunogènes, des titres protecteurs étant obtenue (titre hSBA ≥ 5) pour les quatre antigènes.

La persistance des anticorps a été évaluée chez le nourrisson âgé de 12 mois après un schéma de primovaccination à trois doses. Il y a eu une baisse rapide de la séroprotection mais une réponse de type anamnétique a été observée après le rappel qui était prévu avec le schéma, témoignant de la mise en place d'une immunité mémoire.

Dans les groupes avec primovaccination de 6 à 11 mois, de 12 à 23 mois et de 24 à 26 mois, la réponse vaccinale était élevée (taux de séroprotection en l'hSBA : fHbp 100 % ; NadA 99-100 % ; NHBA 63-97 % ; PorA P1.4 95-100 %) après un schéma à deux doses espacées de deux mois et comparable en titres anticorps au schéma de primovaccination à trois doses (2, 4, 6 mois) du jeune nourrisson. Chez le nourrisson, un schéma de primovaccination à une seule dose à 12 mois suivi d'un rappel à 24 mois, était peu ou pas immunogène. On ne disposait d'aucune donnée sur la persistance

et le rappel des anticorps chez les jeunes enfants vaccinés selon le schéma à deux doses, administrées à 24 et 26 mois.

Aucune interférence immunitaire n'a été observée lors de l'administration concomitante du vaccin BEXSERO® avec les vaccins DTCaP-Hib+/-HBV, le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent ou le vaccin trivalent contre la rougeole, les oreillons et la rubéole chez le nourrisson.

Chez les adolescents et les adultes, divers schémas à deux doses espacées de 1, 2 ou 6 mois ont généré une réponse vaccinale élevée, sans différence significative selon les selon l'existence ou non d'une immunité préalable.

La nécessité d'une dose de rappel n'avait pas été établie chez les adolescents et les adultes.

2.2.1.2. Données disponibles concernant l'effet du vaccin sur le portage

À l'époque de l'évaluation de la place de BEXSERO® dans le calendrier de vaccination français en 2013, une seule étude avait été réalisée mesurant l'effet de la vaccination par le vaccin BEXSERO® sur le portage pharyngé des souches de méningocoque chez le jeune adulte de 18 à 24 ans en Angleterre (10). L'analyse à un mois après la vaccination n'a révélé aucun effet significatif favorable sur l'acquisition de souches de portage.

Des analyses cumulatives effectuées à des moments successifs ont montré que le groupe d'étudiants ayant reçu le vaccin BEXSERO® a connu une diminution de 24,2 % [IC 95 % : 7,8 - 37,6] du nombre de porteurs de méningocoques, mais il s'agissait d'un résultat d'ensemble tous sérogroupes confondus (B, C, W et Y) Aucune démonstration d'une diminution du portage n'est apportée pour les souches du séro groupe B.

2.2.1.3. Données disponibles de tolérance

Chez les enfants, les manifestations indésirables les plus fréquentes à la vaccination étaient une sensibilité et un érythème au point d'injection, la fièvre et l'irritabilité. Pour les événements plus rares, le HCSP avait suggéré que des études sur un plus grand nombre de personnes seraient nécessaires après leur commercialisation.

L'administration systématique de paracétamol réduit les événements indésirables systémiques comme la fièvre sans toutefois avoir d'impact négatif sur la réponse anticorps à la différence de ce qui a été observé avec d'autres vaccins.

Dans l'ensemble des études considérées, trois convulsions dans un climat fébrile sont survenues chez les nourrissons dans les 48 heures suivant la vaccination par BEXSERO®. Tous ces trois épisodes neurologiques, fébriles et non fébriles, ont eu une résolution rapide et une évolution simple. Cependant, l'apparition de ce type de manifestation neurologique à un si jeune âge (2 à 6 mois) expose le nourrisson au risque de nécessiter une prise en charge médicalisée lourde comportant une surveillance hospitalière, des investigations complémentaires habituellement réalisées dans ce type de situation et, si nécessaire, une antibiothérapie probabiliste d'attente. Par ailleurs, six cas de syndrome de Kawasaki ont été rapportés chez des nourrissons qui avaient reçu le vaccin BEXSERO® sans qu'un lien de causalité avec la vaccination ait été établi au moment de l'évaluation du HCSP.

Chez les adolescents et les adultes, les événements indésirables locaux et systémiques les plus fréquemment observés étaient la douleur au point d'injection, le malaise et les céphalées. Chez les adolescents, deux cas d'arthrite juvénile idiopathique ont été observés après la vaccination et ont été considérés comme attribuables au vaccin BEXSERO®.

Deux événements indésirables considérés comme graves ont conduit à la sortie de l'étude : une réaction vasovagale et une convulsion chez un patient épileptique. Ces deux événements ont été considérés comme étant liés à l'acte de vaccination plutôt qu'au produit. Deux décès ont été rapportés dans le groupe d'adolescents vaccinés avec le vaccin BEXSERO®, mais n'ont pas été considérés comme attribuables au vaccin.

2.2.1.4. Données disponibles concernant la couverture des souches invasives de méningocoque circulant en France

Le vaccin BEXSERO® comporte quatre antigènes vaccinaux considérés comme majeurs car largement exprimés à la surface des bactéries et induisant la synthèse d'anticorps fonctionnels in vivo. Il n'était cependant pas attendu que ce vaccin assure une protection contre la totalité des souches de méningocoque B en circulation compte tenu de la variabilité des protéines sous-capsulaires.

Le développement de ces nouveaux produits étant particulièrement lourd et complexe, et l'incidence de la maladie prévenue étant faible en population générale, il n'a pas été requis d'étude clinique d'efficacité pour obtenir une autorisation de mise sur le marché des autorités européenne EMA et américaine FDA. Les AMM ont donc été attribuées sur les données de tolérance et d'immunogénicité. Cependant il a également été demandé à l'industriel de démontrer que le candidat vaccin a la capacité de couvrir la majorité des souches virulentes circulant dans les différents pays où ce vaccin sera proposé. Le seul corrélat de protection connu et validé étant l'activité bactéricide du sérum du sujet vacciné contre la souche bactérienne en question, pour répondre à cette demande il faudrait en théorie tester toutes les souches invasives circulantes d'un pays par cette technique, ce qui n'est pas envisageable pour de simples questions de logistique et surtout de quantité de sérum disponible, en particulier chez le nourrisson.

La méthode mise au point par la firme pharmaceutique (Novartis) pour contourner ce problème porte l'appellation de MATS ELISA (pour Meningococcal Antigen Typing System) (11). Le principe de cette méthode comporte quatre étapes :

1. Déterminer, selon une technique immuno-enzymatique Elisa, le niveau d'expression des antigènes vaccinaux par un large panel de souches circulantes invasives.
2. Comparer, pour chaque souche, le niveau d'expression des antigènes vaccinaux à celui obtenu avec des souches de référence communes à tous les laboratoires nationaux. Cette comparaison définit le « Relative Potency ».
3. Déterminer, pour chaque antigène vaccinal, le niveau seuil de « Relative Potency » nécessaire pour obtenir une activité bactéricide suffisante (taux d'activité en hSBA > 1:4) chez des nourrissons vaccinés vis-à-vis d'une collection limitée de souches invasives (ce niveau seuil de « Relative Potency » définit le « Positive Bactericidal Threshold » (PBT).
4. Calculer enfin, selon les pays, les pourcentages de souches circulantes (couverture) qui ont un PBT suffisant et donc prédicteur de l'induction d'une activité bactéricide protectrice.

Le PBT a ainsi été déterminé vis-à-vis d'une collection limitée de souches invasives en utilisant un pool de sérums de nourrissons vaccinés et un taux d'activité en hSBA \geq 1:4. Cette méthode a été appliquée à un panel de 1 052 souches invasives isolées entre juillet 2007 et juin 2008 en Angleterre et au Pays de Galles, en France, en Allemagne, en Norvège, et en Italie. Sur une population de nourrissons âgés de 13 mois vaccinés, 78 % des souches testées sont apparues potentiellement couvertes par le vaccin (IC95% : 63-90). Selon cette méthode, le taux de couverture vis-à-vis de 200 souches de méningocoque B invasives ayant circulé en France entre juillet 2007 et juin 2008 était de 85 % [IC95% : 69-93]. La protection contre les souches de méningocoques de séro groupe non B n'est pas connue par cette méthode.

Il faut noter que la méthode Meningococcal Antigen Typing System (MATS) n'évalue pas la synergie des anticorps contre les antigènes vaccinaux lorsqu'une souche est couverte par plusieurs protéines. Cette méthode est considérée comme sous-évaluant la couverture des souches.

2.2.1.5. Analyse coût/efficacité de la vaccination

Le rapport coût-efficacité des schémas de vaccination proposés a été évalué à l'aide d'un modèle de transmission statique en chaîne de Monte-Carlo Markov. Les coûts et bénéfices potentiels de tous les schémas de vaccination ont été calculés pour toutes les tranches d'âge et à partir de données actualisées sur l'épidémiologie de la méningococcie invasive causée par le sérotype B, ainsi que de données relatives aux coûts et à la qualité de vie de la population française. L'impact potentiel de l'immunité de groupe a été simulé dans le modèle.

Une stratégie générale de vaccination de tous les nourrissons et de tous les adolescents n'a pas été jugée coût-efficace, le ratio différentiel coût/résultat (RDCR) de chaque schéma étant bien supérieur à celui attendu pour un programme de vaccination. Même la réduction du coût du vaccin par dose n'a pas permis de ramener le RDCR à un niveau acceptable.

Il a été considéré que seules des hypothèses très favorables, en termes de coût du vaccin, de couverture vaccinale et surtout de capacité du vaccin à induire une immunité de groupe (si cette hypothèse était dans l'avenir confirmée), pourraient conduire à considérer que la vaccination par le vaccin BEXSERO® pourrait être recommandée en routine.

2.2.1.6. L'avis du HCSP en 2013

Pour la population générale, le HCSP n'a pas recommandé l'utilisation du vaccin pour la prévention des IIM B en France chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte.

En résumé, la vaccination était recommandée pour les personnes à risque élevé de contracter une IIM et pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques (foyers de cas, épidémie, hyperendémie localisée) selon l'évaluation du risque effectuée par les autorités sanitaires et si la souche est couverte par BEXSERO®.

Elle n'est pas recommandée pour les sujets contacts des cas sporadiques d'IIM B en sus de la chimio-prophylaxie qui représente le moyen le plus efficace de prévention des cas secondaires.

2.2.2. Le calendrier de vaccination actuel contre les infections à méningocoques, sérotype B

La vaccination n'est aujourd'hui recommandée en France qu'avec le vaccin BEXSERO® quel que soit le groupe d'âge ciblé.

La vaccination contre les méningocoques de sérotype B est recommandée chez les personnels des laboratoires de recherche travaillant sur le méningocoque et chez des personnes se trouvant dans certaines situations de santé très particulières :

- les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab ;
- les personnes porteuses d'un déficit en properdine ;
- ou les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

La vaccination contre les IIM B peut être recommandée par les autorités sanitaires pour un groupe de personnes lorsqu'il existe plusieurs cas d'infections invasives dans leur entourage ou en situation d'épidémie. Le vaccin utilisé dépend de la nature du méningocoque responsable.

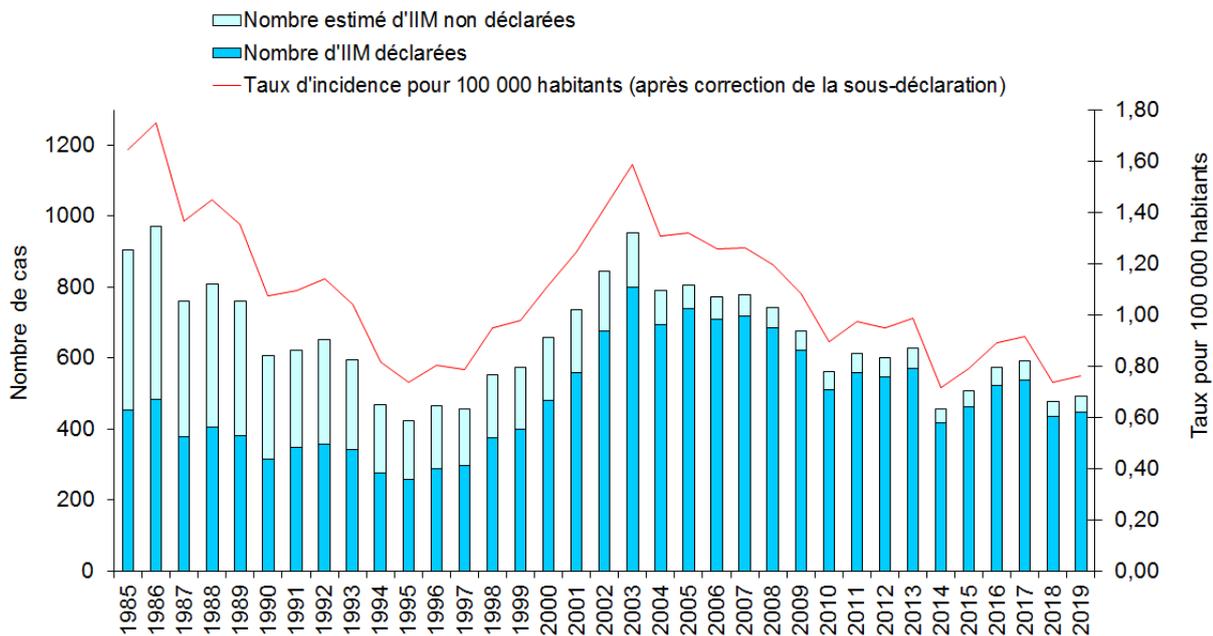
Lorsqu'elle est indiquée, la vaccination de personnes ayant été en contact étroit avec une personne présentant une infection invasive à méningocoque est organisée par les autorités sanitaires dans les dix jours suivant l'apparition du cas, en complément d'un traitement antibiotique. Le vaccin utilisé dépend de la nature du méningocoque responsable.

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 (12).

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.



(13)

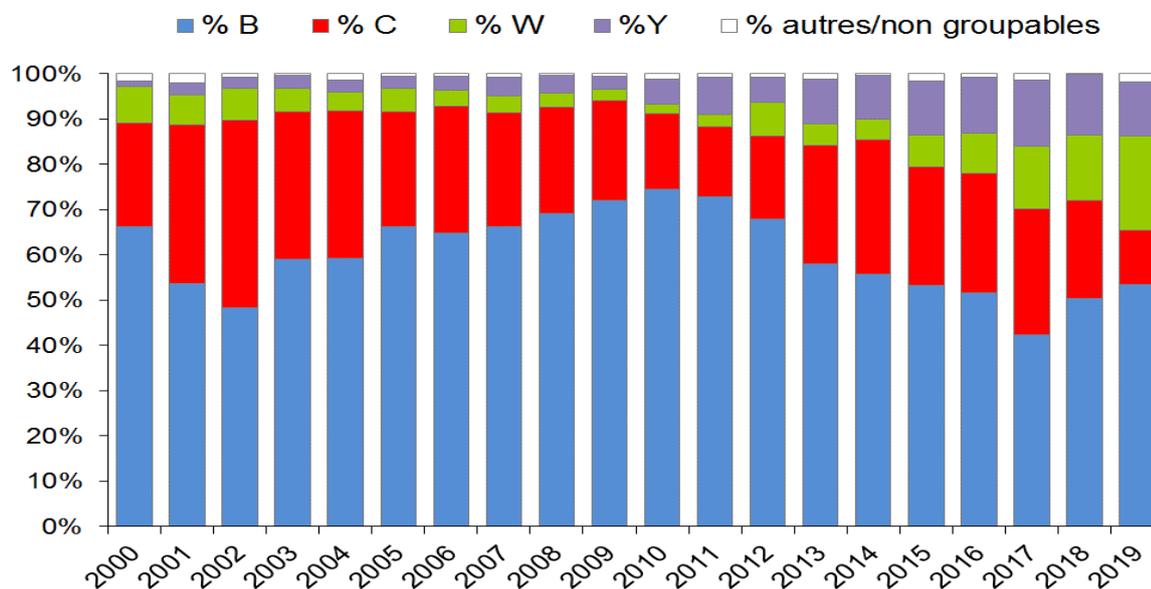
2.3.1. Distribution des cas et évolution des taux de déclaration par sérotype

2.3.1.1. Evolution par sérotype

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

Les IIM B représentaient 53 % des IIM de sérotype 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).

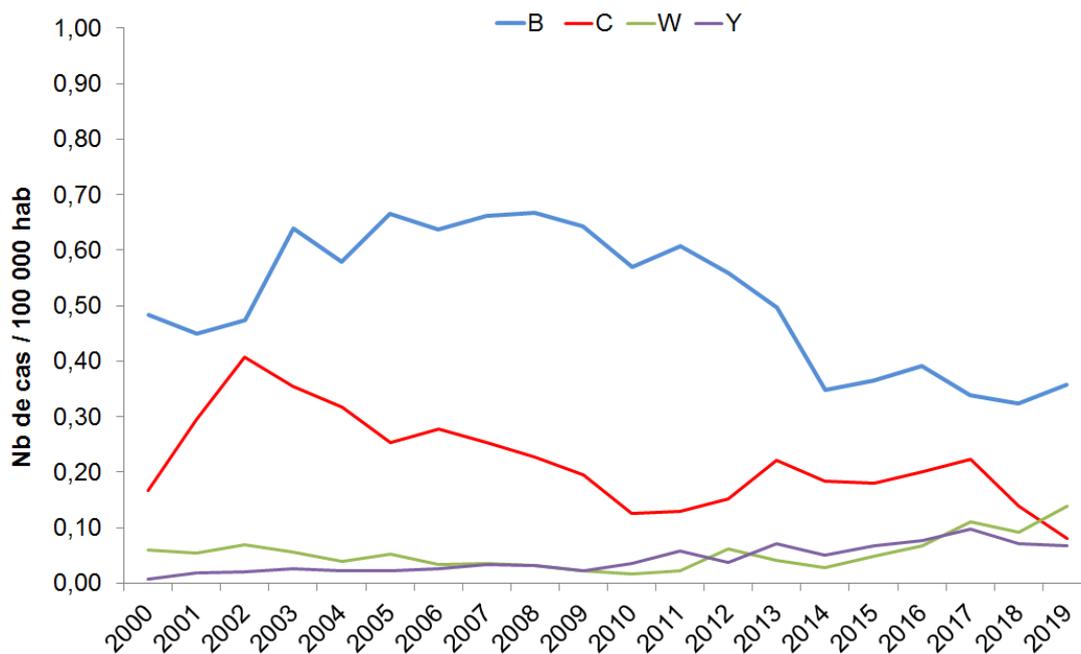
Figure 2. Proportion de cas d'infections invasives à méningocoque par sérotype, France entière, 2000-2019.



(13)

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.

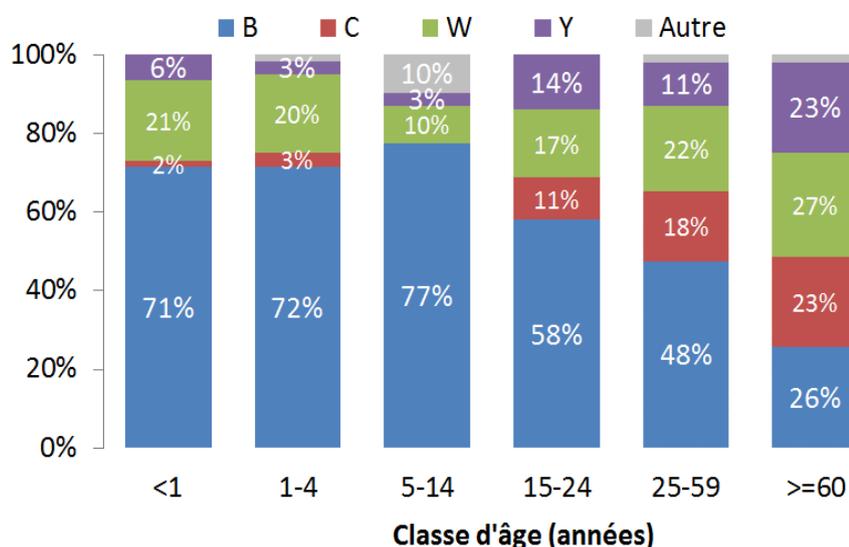


(13)

2.3.1.2. Evolution par classe d'âge et séro groupe

La distribution des sérogroupes variait selon la classe d'âge (Figure 4). Chez les nourrissons et les enfants, plus de 70 % des cas étaient dus au séro groupe B alors que cette proportion était plus faible chez les personnes plus âgées. Le séro groupe W était le deuxième séro groupe le plus fréquent quelle que soit la classe d'âge : il représentait 10 % des cas chez les 5-14 ans à 27 % des cas chez les personnes âgées de 60 ans et plus. En 2019, le séro groupe 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 séro groupe 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 séro groupe et par classe d'âge, France entière, 2019.



(13)

Les taux de déclaration des infections invasives à méningocoque par classe d'âge et par séro groupe 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 séro groupe, France entière, 2019.

<i>Taux de déclaration / 100 000 personnes</i>					
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

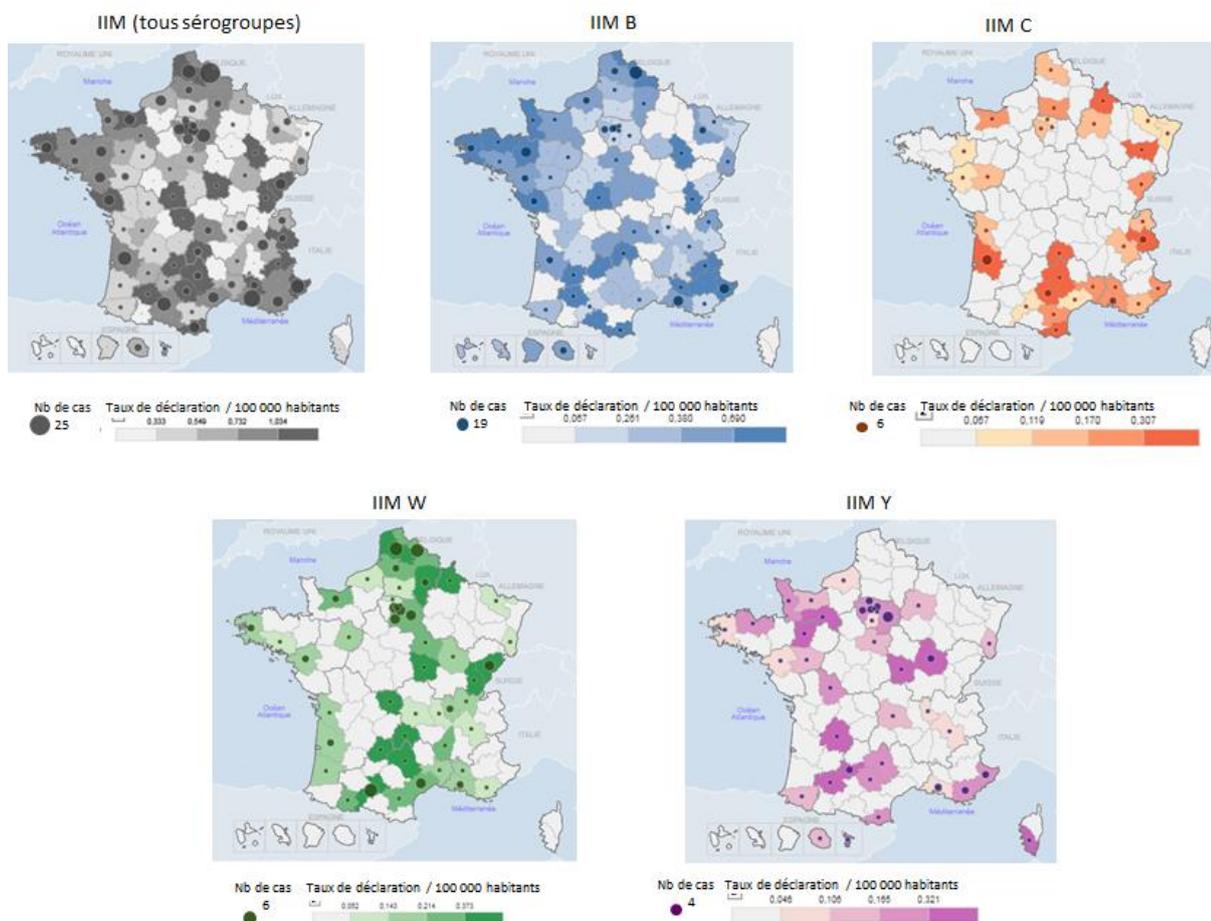
(13)

2.3.2. Distribution des cas par région de résidence

Les taux départementaux de déclaration des IIM variaient selon le séro groupe (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 sérogroupe, 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>) (13)

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 séro groupe : 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-groupes)		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%)

(13)

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

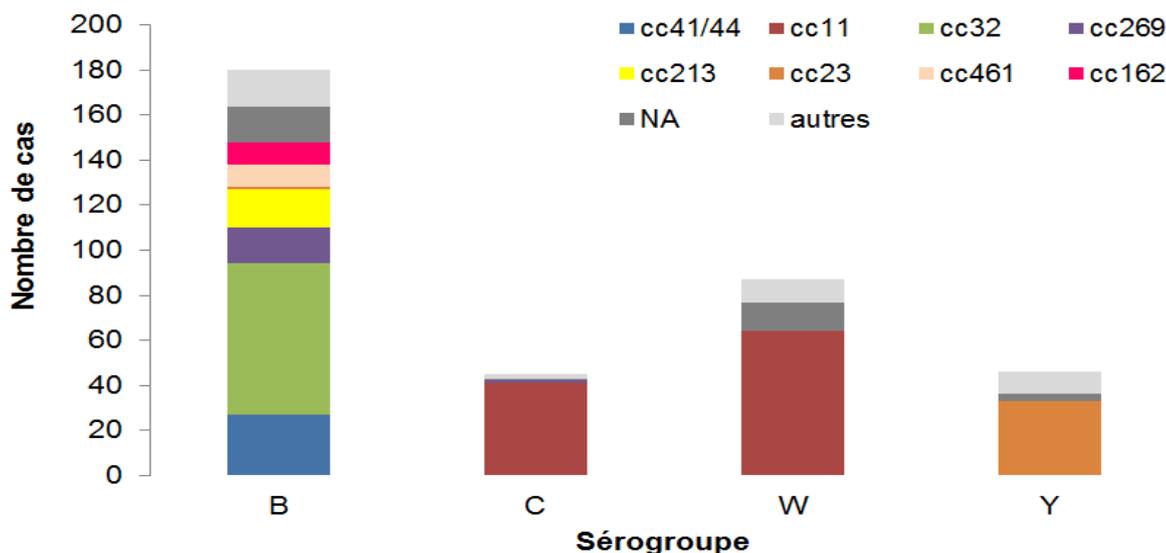
NB 2 : la létalité n'est calculée que pour les catégories dans lesquelles le dénominateur est supérieur à 10

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'acide désoxyribonucléique (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 séro-groupe B étaient hétérogènes et appartenaient à plusieurs complexes clonaux alors que les souches des autres sérogroupes étaient plus homogènes et dominées par un complexe clonal majoritaire (Figure 6). Comme les années précédentes, les méningocoques B appartenaient quasiment exclusivement aux cc32, cc41/44, cc269, cc213, cc461, cc162. Les souches de séro-groupe C et W appartenaient 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 sérogroupes identifiés par le CNR des méningocoques et Haemophilus influenzae, France entière, 2019.



(13)

2.3.5. Situations inhabituelles et grappes de cas liées au séro groupe 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 (14). 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 (9). 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

(13)

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 (

Tableau 6) et est particulièrement marquée pour le séro groupe 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 cinq ans environ on ne note pas d'évolution des déclarations des IIM B (Figure 3, page 29 ; Figure 8, page 40). 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 en 2013 n'est pas en faveur d'une évolution de ces recommandations.

2.4. Couverture des souches

Pour évaluer l'impact potentiel de BEXSERO® sur l'incidence des IIM B en France et dans d'autres pays européens, des isolats de souches invasives de méningocoques du séro groupe B de l'année épidémiologique 2007-08 ont été utilisés pour évaluer la couverture de souche du vaccin (15). Ces données sont les seules données publiées concernant la couverture des souches de BEXSERO® sur les souches circulant en France, et elles ont été prises en compte par le HCSP en 2013.

Entre juillet 2007 et juin 2008, 1052 souches ont été collectées en Angleterre et au Pays de Galles, en Allemagne, en Italie, en Norvège et en France. Le système de typage de l'antigène méningococcique (MATS) a été lié au typage de séquences multilocus et au typage de séquences antigéniques.

Le critère retenu était la présence d'au moins un antigène contre lequel existait une activité relative supérieure au seuil minimal (PBT : 0-021 pour le fHbp, 0-294 pour le NHBA et 0-009 pour le NadA) ou la présence de PorA P1.4. La relation entre le MATS et l'activité bactéricide du sérum avec complément humain a été établie à partir de sérums poolés post vaccination. Les souches ne répondant pas à ces critères ont été considérées comme non couvertes par le vaccin.

La couverture de souche prévue en France s'élevait à 85 % [IC 95 % : 69 ; 93], supérieure à la couverture estimée de la majorité des pays de l'étude (Tableau 7). L'étude a été réalisée sur une période correspondant à une année épidémiologique (juillet 2007 à juin 2008), ce qui signifie que les estimations ne sont pas affectées par le caractère saisonnier de l'incidence des IIM. L'étude a également montré que la moitié des souches étudiées seraient couvertes par plus d'un antigène du vaccin.

Tableau 7. Couverture de souches prévue de BEXSERO® dans différents pays européens

Pays	Couverture de souche prévue
Angleterre et Pays de Galles	73 % [IC 95 % : 57 ; 87]
France	85 % [IC 95 % : 69 ; 93]
Allemagne	82 % [IC 95 % : 69 ; 92]
Italie	87 % [IC 95 % : 70 ; 93]

Norvège	85 % [IC 95 % : 76 ; 98]
République tchèque	74 % [IC 95 % : 58 ; 87]
Espagne	69 % [IC 95 % : 48 ; 85]
Ensemble <i>(à l'exclusion de la République tchèque et de l'Espagne)</i>	78 % [IC 95 % : 63 ; 90]

(15)

Des données plus récentes, non publiées mais partagées avec la HAS par le CNR, concernant des souches isolées durant l'année épidémiologique 2013-14, suggèrent que la couverture potentielle de souches en France a diminué (16).

Une étude comparant le schéma de vaccination 2+1 au schéma de vaccination 3+1 quant à la couverture de souche n'a révélé aucune différence entre les deux schémas (17). L'activité bactéricide des sérums prélevés lors d'un essai clinique sur l'immunogénicité de différents schémas de vaccination chez les nourrissons et les enfants (18) est comparable dans les deux schémas.

En conclusion, la couverture potentielle des souches évaluée en France en 2007-2008 était de 85 %, elle a été prise en compte par le HCSP pour ses recommandations de 2013. Il n'existe pas d'étude plus récente publiée en France mais des données non publiées du Centre National de Référence suggèrent une diminution. La couverture des souches ne semble pas affectée par le schéma de vaccination.

3. Revue de la littérature

3.1. Recommandations internationales

Plusieurs pays et régions recommandent que tous les nourrissons reçoivent BEXSERO® dans le cadre de leur programme de vaccination chez les nourrissons (Tableau 8).

Quatorze pays recommandent la vaccination BEXSERO® pour les personnes présentant un risque accru d'IIM, et plusieurs de ces pays ont des recommandations pour tous les nourrissons, en utilisant le schéma 3+1 ou le schéma 2+1.

Tableau 8. Recommandations internationales actuelles du vaccin BEXSERO®

Pays	Recommandation	Schéma vaccinale chez les nourrissons
Allemagne	Populations à risque	
	Région Saxe : ≥ 2 mois jusqu'à 18 ans inclus	3+1
Andorre	Nourrissons ≥ 2 mois	2+1
Australie	Populations à risque	
	Région Australie du Sud : Nourrissons ≥ 2 mois, avec rattrapage chez les adolescents de 17 - 21 ans	2+1
Autriche	Nourrissons de 2 mois - 2 ans	2+1
Belgique	Populations à risque	
	Nourrissons de 2 mois - 5 ans	3+1
	Adolescents de 15 - 19 ans	
Canada	Situations d'épidémie et zones d'hyperendémie	
Espagne	Populations à risque	
	Situations d'épidémie et zones d'hyperendémie	
	Régions Castille et Léon, îles Canaries et Andalousie : Nourrissons à l'âge de 3 mois	2+1
Etats-Unis	Populations à risque dont les enfants et adolescents de 10 - 18 ans	
	Situations d'épidémie	
	Adolescents et jeunes adultes de 16 - 23 ans ne présentant pas un risque élevé	
Irlande	Populations à risque	
	Situations d'épidémie	
	Nourrissons ≥ 2 mois	2+1
Italie	Populations à risque	
	Nourrissons de 2 mois - 2 ans	3+1 ou 2+1
Lituanie	Nourrissons ≥ 2 mois	2+1

République tchèque	Nourrissons ≥ 2 mois	2+1
	Adolescents	
Royaume-Uni	Populations à risque	
	Situations d'épidémie	
	Nourrissons ≥ 2 mois	2+1
Saint-Marin	Nourrissons ≥ 2 mois	3+1

Les recommandations varient dans chaque pays, de même que la source de financement des programmes de vaccination. Le Royaume-Uni, Andorre, Saint-Marin, l'Irlande, l'Italie, la Lituanie et l'Australie du Sud recommandent la vaccination BEXSERO® pour tous les nourrissons, leur programme est financé par les fonds publics. D'autres pays recommandent la vaccination de ce groupe d'âge, mais le programme est financé par des fonds privés.

A titre d'exemple, le Royaume-Uni a recommandé la vaccination de tous les nourrissons âgés de 2 mois et plus en septembre 2015 avec le BEXSERO®, à la suite d'une évaluation réalisée par le « *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* » (JCVI) qui comprenait une évaluation économique.

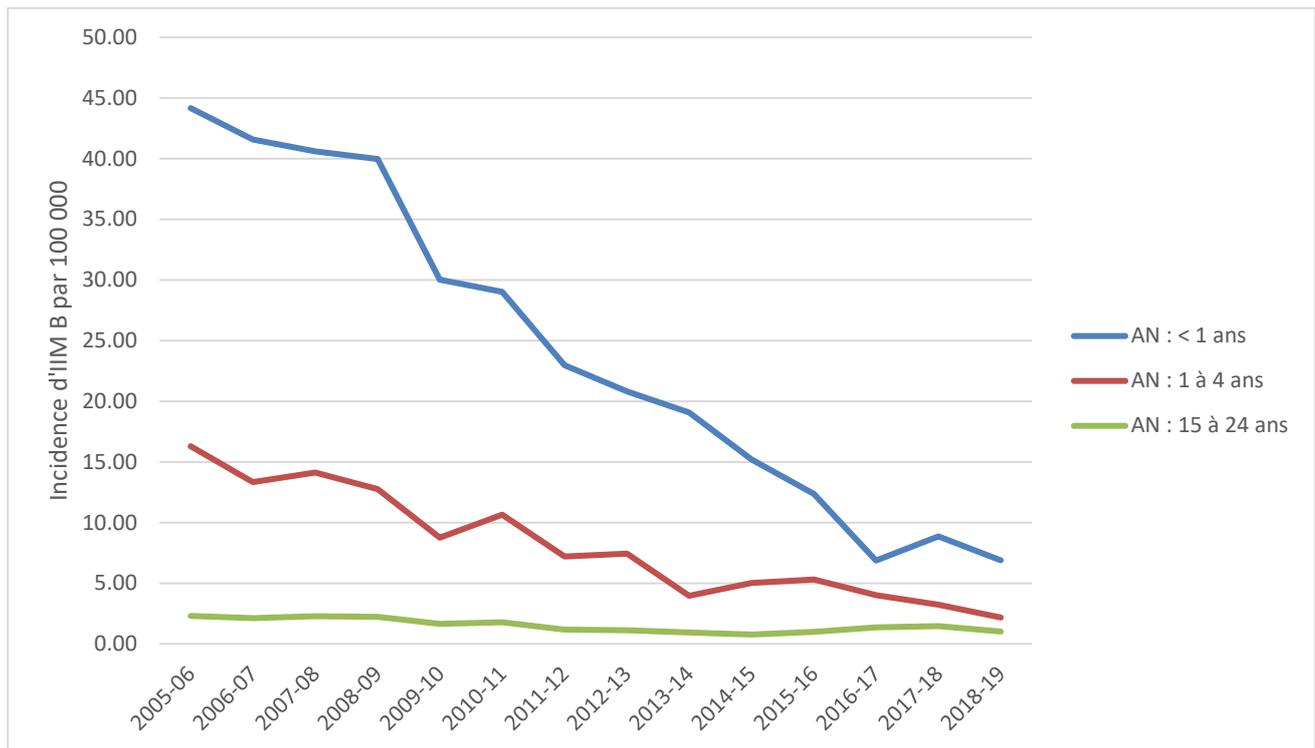
Avant cette recommandation, l'incidence d'IIM B chez les nourrissons de moins d'un an en Angleterre était de 18,8 pour 100 000 (année épidémiologique 2013 à 2014) et de 15,1 pour 100 000 (année épidémiologique 2014 à 2015) (Figure 7). En comparaison, l'incidence d'IIM B dans la même tranche d'âge en France se situait entre 6,8 (année civile 2013) et 5,6 (année civile 2015) (Public Health England

Figure 8). Les situations épidémiologiques en France et en Angleterre sont donc différentes, l'incidence en Angleterre était beaucoup plus élevée correspondant à la fois à un plus grand besoin d'intervention et à une situation où le vaccin aurait plus de chances d'être coût-efficace.

Les figures 7 et 8 montrent aussi l'évolution de l'incidence des IIM B en Angleterre et en France sur plus d'une décennie. L'incidence des IIM B en Angleterre a spontanément (sans vaccination) diminué depuis 2005-06, passant de près de 45 cas pour 100 000 à environ 15 cas pour 100 000 en 2015-16, et se situe entre 6,8 et 8,8 pour 100 000 depuis 2016-17, première année épidémiologique complète depuis le début de la vaccination contre les IIM B. L'incidence des IIM B a donc diminué avant l'introduction de la vaccination sans explication évidente. La tendance existe aussi en France pour les nourrissons de moins d'un an, avant 2013, mais les niveaux d'incidence sont nettement inférieurs.

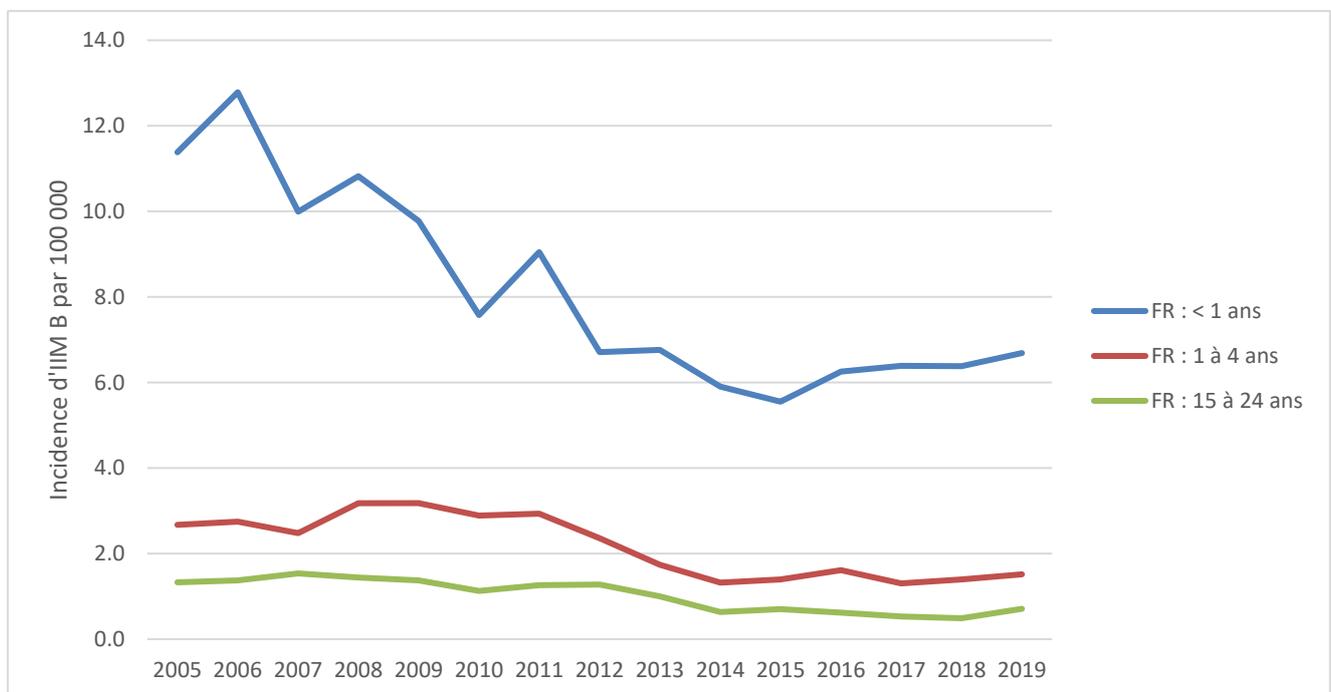
L'évaluation économique a indiqué que le vaccin serait coût-efficace (RDCR < 20 000 £ par année de vie ajustée par la qualité (QALY), 25 420 € par QALY) si le vaccin coûtait 3 £ (3,80 €) par dose (19). L'analyse a également supposé que la vaccination réduirait de 30 % le portage des méningocoques, hypothèse non encore démontrée. L'évaluation économique incluait les coûts liés aux litiges qui seraient pris en charge par le service national de santé au Royaume-Uni (litiges dus aux séquelles et coûts à long terme résultant de l'infection), ces coûts ne sont généralement pas inclus dans les évaluations médico-économiques des vaccins au Royaume-Uni ou en France. Le JCVI a recommandé d'appliquer des facteurs d'ajustement aux bénéfices et aux coûts lorsqu'il y a de bonnes raisons de penser que les bénéfices et les coûts estimés sont sous-estimés, ce qui a été jugé pertinent en raison de la nature à long terme des conséquences de l'infection par l'IIM B. L'analyse a également pris en compte les coûts supplémentaires et l'impact sur la qualité de vie de la famille ou de l'entourage de la personne infectée, qui ne sont généralement pas inclus dans les analyses économiques des vaccins au Royaume-Uni ou en France.

Figure 7. L'incidence pour 100 000 d'IIM B chez les nourrissons, les enfants et les adolescents en Angleterre entre 2005-06 et 2018-19. Les données sont présentées en années épidémiologiques, du 1er juillet de l'année N au 30 juin de l'année N+1.



Public Health England

Figure 8. L'incidence pour 100 000 d'IIM B chez les nourrissons, les enfants et les adolescents en France entre 2005 et 2019. Les données sont présentées en années civiles.



(13)

Le programme de vaccination généralisé des nourrissons au Royaume Uni a été instauré en 2015 alors que l'incidence diminuait nettement depuis une dizaine d'année ; la situation épidémiologique était encore très différente de celle de la France, avec une incidence beaucoup plus élevée (15

cas/100000 en 2015-2016 versus 5,6/100000 en France). Après une année complète de programme l'incidence a nettement diminuée pour atteindre un niveau comparable à celui de la France.

3.2. Immunogénicité

Depuis la publication de la recommandation du HCSP en 2013, plusieurs études et deux revues systématiques (20, 21) (22) ont été publiées sur l'immunogénicité de BEXSERO®. Les évaluations de l'immunogénicité de BEXSERO® sont importantes car il est difficile d'évaluer l'efficacité du vaccin, étant donné la rareté des IIM dans la population cible en France. L'hSBA est le corrélat immunologique de protection contre les IIM et est accepté pour l'homologation du vaccin (23).

3.2.1. Chez les nourrissons et les enfants

3.2.1.1. Revues systématiques et méta-analyses

Deux revues systématiques sur l'immunogénicité de BEXSERO® chez l'enfant ont été publiées depuis 2013. La première a été publiée la même année que la recommandation du HCSP (20) et tient compte des essais cliniques qui ont évalué l'immunogénicité de BEXSERO® publiés avant février 2013. L'immunogénicité a été évaluée dans des échantillons de sérum prélevés avant la première dose et un mois après la dose finale du vaccin à l'étude, sauf dans deux essais qui ont également évalué l'immunogénicité un mois après chaque dose et/ou immédiatement avant la dernière dose du vaccin à l'étude. Les principaux critères d'évaluation de l'immunogénicité comprenaient

- les taux de séroprotection potentielle correspondant au pourcentage de sujets ayant obtenu après vaccination : un titre sérique en anticorps bactéricides en hSBA supérieur à un seuil défini ou une augmentation (multiplication par 4) du taux d'anticorps bactéricides en hSBA;
- les titres géométriques moyens (MGT) contre les souches du séro groupe B (mesurés par le dosage bactéricide du complément sérique humain, hSBA) choisis pour être spécifiques des antigènes individuels contenus dans BEXSERO® et/ou le rapport géométrique moyen du MGT hSBA entre les échantillons sériques pré-vaccination et post-vaccination.

Après l'administration de trois doses de BEXSERO® (administrées à l'âge de 2, 3 et 4 mois ou de 2, 4 et 6 mois) à des nourrissons n'ayant jamais été vaccinés, la majorité présentaient des titres sérologiques d'anticorps bactéricides du complément sérique humain contre les souches séro groupe B. Par ailleurs, dans le prolongement de l'étude de phase III, deux doses de BEXSERO® administrées entre 12 et 15 mois à des nourrissons n'ayant jamais été vaccinés et une dose de rappel unique de BEXSERO® administrée à 12 mois à des nourrissons ayant déjà été vaccinés ont provoqué de fortes réactions immunogènes.

La deuxième revue systématique a été publiée en 2018 (21) et évaluait l'immunogénicité de BEXSERO® chez les enfants à partir de données d'essais publiés jusqu'en février 2017, incluant ainsi des données qui n'ont pas été prises en compte par le HCSP en 2013. L'immunogénicité a été évaluée à l'aide de l'hSBA, définie comme la proportion d'individus ayant montré une séroconversion (augmentation des titres d'anticorps de quatre fois ou plus entre les périodes de pré-vaccination et de post-vaccination, pour les individus séropositifs avant la vaccination, ou d'anticorps post-vaccination $\geq 1:4$ pour ceux qui étaient négatifs avant la vaccination). Au départ, trois souches de référence ont été utilisées (44-76/SL pour le fHbp, 5/99 pour le NadA, NZ98/254 pour le PorA) avant qu'une quatrième ne soit ajoutée (M10713) pour quantifier l'activité des anticorps spécifiques de l'antigène NHBA. L'immunogénicité a été évaluée 3 jours après la primovaccination (3 doses pour les enfants ≥ 2 mois), 30 jours après la dose de rappel, 6 mois ou plus après la primovaccination et 6 mois ou plus après la vaccination de rappel.

Les résultats de la revue systématique pour les enfants sont présentés dans le Tableau 9.

Tableau 9. Proportion d'enfants ayant obtenu une séroconversion contre quatre souches de référence de méningocoque après vaccination avec BEXSERO® et vaccins de contrôle

	Children ^a			
	N. studies (Sample)	Per-Protocol Analysis Seroconversion*, % (95% CI)	N. studies (Sample)	Intention-to-treat Analysis Seroconversion*, % (95% CI)
<u>A. 30 days after primary immunization course</u>				
4CMenB, 2/3 doses (primary course)**				
- 44/76-SL strain	10 (4245)	100 (99.6-100)	10 (4664)	92.7 (87.7-96.5)
- 5/99 strain	10 (4195)	100 (99.6-100)	10 (4666)	91.3 (85.6-95.7)
- NZ98/254 strain	10 (4279)	91.1 (83.6-96.6)	10 (4665)	83.8 (76.0-90.3)
- M10713 strain	5 (974)	91.0 (77.3-99.1)	5 (1137)	86.8 (67.6-98.6)
Controls, 2/3 doses (primary course)** ^φ				
- 44/76-SL strain	3 (530)	4.6 (3.0-6.7)	3 (617)	4.0 (2.5-5.7)
- 5/99 strain	3 (501)	3.5 (1.8-5.8)	3 (616)	3.0 (1.7-4.6)
- NZ98/254 strain	3 (539)	2.7 (1.2-4.7)	3 (617)	2.5 (1.3-3.9)
rMenB, 2/3 doses (primary course)**				
- 44/76-SL strain	4 (239)	97.8 (84.1-100)	4 (280)	80.6 (63.2-93.7)
- 5/99 strain	4 (235)	100 (99.8-100)	4 (280)	82.3 (69.4-92.5)
- NZ98/254 strain	4 (240)	4.8 (0.1-13.4)	4 (280)	3.7 (0.1-10.4)
<u>B. Immediately Pre-booster dose, after primary immunization course</u>				
4CMenB, 3 doses				
- 44/76-SL strain	7 (1397)	66.0 (53.4-77.6)	7 (1849)	49.8 (27.5-72.2)
- 5/99 strain	7 (1400)	98.9 (97.1-99.9)	7 (1846)	78.2 (54.8-94.9)
- NZ98/254 strain	7 (1704)	23.0 (12.6-35.5)	7 (1849)	20.1 (10.8-31.2)
- M10713 strain	4 (474)	46.5 (28.9-64.6)	4 (808)	40.2 (15.5-67.8)
<u>C. 30 days Post-booster dose (after primary immunization course)</u>				
4CMenB, 4 doses (primary course + booster dose)				
- 44/76-SL strain	7 (1354)	100 (99.6-100)	7 (1849)	78.4 (53.8-95.5)
- 5/99 strain	7 (1385)	100 (100-100)	7 (1846)	79.4 (55.8-95.6)
- NZ98/254 strain	7 (1659)	94.9 (90.1-98.3)	7 (1849)	83.1 (74.5-90.2)
- M10713 strain	4 (516)	93.2 (85.1-98.5)	4 (826)	77.8 (47.1-97.7)
rMenB, 4 doses (primary course + booster dose)				
- 44/76-SL strain	3 (125)	99.3 (96.2-100)	3 (234)	66.4 (37.8-89.9)
- 5/99 strain	3 (119)	99.9 (97.5-100)	3 (224)	71.7 (36.3-96.7)
- NZ98/254 strain	3 (201)	12.0 (2.2-26.8)	3 (234)	10.2 (1.5-24.0)
<u>D. Persistence of immune response (>6 months^φ) after primary immunization course</u>				
4CMenB, 2/3 doses (primary course)**				
- 44/76-SL strain	8 (1402)	67.0 (54.6-78.3)	8 (1857)	49.8 (28.4-71.3)
- 5/99 strain	8 (1405)	99.6 (98.0-100)	8 (1854)	77.0 (54.4-93.7)
- NZ98/254 strain	8 (1709)	25.4 (14.3-38.2)	8 (1857)	21.5 (12.1-32.6)
- M10713 strain	4 (474)	46.5 (28.9-64.6)	4 (808)	40.2 (15.5-67.8)
rMenB, 2/3 doses (primary course)**				
- 44/76-SL strain	4 (142)	59.1 (35.9-80.4)	4 (248)	41.8 (20.1-65.1)
- 5/99 strain	4 (132)	96.7 (92.3-99.6)	4 (248)	68.5 (44.2-88.6)
- NZ98/254 strain	4 (132)	2.0 (0.2-4.9)	4 (248)	1.7 (0.2-4.2)
<u>E. Persistence of immune response (>6 months^φ) after booster dose</u>				
4CMenB, 4 doses (primary course + booster dose)				
- 44/76-SL strain	4 (509)	62.0 (25.3-92.5)	4 (514)	60.3 (24.1-91.3)
- 5/99 strain	4 (509)	95.4 (89.3-99.3)	4 (514)	93.5 (85.1-98.9)
- NZ98/254 strain	4 (509)	34.7 (14.8-57.6)	4 (514)	33.6 (14.3-56.0)
- M10713 strain	4 (583)	75.2 (40.8-97.8)	4 (586)	75.0 (40.6-97.7)
rMenB, 4 doses (primary course + booster dose)				
- 44/76-SL strain	2 (42)	67.5 (52.1-81.4)	2 (45)	58.4 (43.4-72.8)
- 5/99 strain	2 (42)	68.0 (52.7-81.8)	2 (45)	59.1 (44.0-73.4)
- NZ98/254 strain	2 (43)	7.6 (0.9-18.4)	2 (45)	7.5 (1.0-17.9)

a Enfants = de 2 mois à 10 ans ;

4CMenB = BEXSERO® ;

rMenB = vaccin antiméningococcique recombinant de sérotype B ;

** 2 doses de 0,5 ml chacune pour les adolescents, 3 doses de 0,5 ml chacune à partir de 2 mois pour les enfants ;

φ Aucune donnée sur M10713 n'était disponible pour les vaccins de contrôle.

Φ BEXSERO® : dans l'ensemble des 8 essais sur des enfants, l'immunogénicité a été évaluée 6 mois après le cours de vaccination primaire ; rMenB vaccin : dans 3 des 4 essais sur des enfants, l'immunogénicité a été évaluée > 6 mois après le cours primaire ;

ψ BEXSERO® : dans les 4 essais sur des enfants, l'immunogénicité a été évaluée > 6 mois après la dose de rappel. rVaccin MenB : dans les deux essais sur des enfants, l'immunogénicité a été évaluée > 6 mois après la vaccination de rappel ;

* La séroconversion a été définie comme la proportion de personnes vaccinées présentant une augmentation de $\geq 1:4$ de l'activité bactéricide sérique à l'aide du hSBA avant et après la vaccination, ou hSBA titres ≥ 4 , contre les trois souches.

(21)

Cinq enfants ont été inclus dans le seul essai qui a fourni des données de persistance d'anticorps chez des enfants âgés d'un an ou plus : quatre avaient des titres d'anticorps protecteurs contre les souches de 44/76-SL et NZ98/254, et les 5 enfants avaient des titres protecteurs contre les souches 5/99 et M10713.

La persistance de la protection plus de six mois après primovaccination et après une dose de rappel (elle dépend du pourcentage initial de participants qui ont séroconverti) chez les nourrissons et les enfants était de 95 % [IC 95 % : 89,3 ; 99,3] contre la souche 5/99, 75 % [IC 95 % : 40,8 ; 97,8] contre la souche M10713, 62 % [IC 95 % : 25,3 ; 92,5] contre la souche 44/76-SL et 35 % [IC 95 % : 14,8 ; 57,6] contre la souche NZ98/254. Neuf essais contrôlés randomisés ont évalué l'immunogénicité du vaccin chez des enfants 30 jours après l'administration de deux doses de BEXSERO® : les taux de séroconversion étaient supérieurs à 93 % pour toutes les souches dans les analyses *per protocol* et supérieurs à 74 % dans les analyses en intention de traiter.

Dans cinq essais (Tableau 9), l'immunogénicité de BEXSERO® a été directement comparée à celle de vaccins de contrôle (les vaccins MenC ou autres vaccins de routine pour les nourrissons) 30 jours après la primovaccination. Dans les analyses *per protocol* et en intention de traiter, les personnes ayant reçu BEXSERO® étaient 9 à 13 fois plus susceptibles de développer une immunité que celles ayant reçu des vaccins de contrôle, ($p < 0,0001$).

3.2.1.2. L'étude principale : schéma 3+1, schéma 2+1 et schéma de rattrapage à deux doses

Cette étude a évalué les réponses immunitaires aux doses de rappel chez les nourrissons et les enfants qui ont reçu BEXSERO® selon un schéma 3+1, un schéma 2+1, ou un schéma de rattrapage à deux doses (22). Les nourrissons et les enfants ont été randomisés pour recevoir l'un des quatre schémas de vaccination : 2+1 (3,5, 5 et 11 mois ou 6, 8 et 11 mois) ou 3+1 (2,5, 3,5, 5 et 11 mois) ; les enfants du groupe 4 ont reçu une série de 2 doses de rattrapage, administrées à 2 mois d'intervalle. Les réponses immunitaires ont été mesurées par des tests hSBA contre 4 souches spécifiques des composants vaccinaux fHbp, NadA, PorA et NHBA. 754 nourrissons et 404 enfants ont été inscrits.

Les résultats de cet essai sont présentés dans Tableau 10. Les réponses immunitaires des nourrissons qui ont reçu le schéma 2+1 étaient semblables à celles rapportées après un schéma posologique de 3+1 chez les nourrissons ou de 3 doses chez les nourrissons plus âgés (group 3, 6 à 8 mois à la première vaccination). Quel que soit le schéma utilisé, presque tous les nourrissons et les enfants de cette étude avaient obtenu des titres séroprotecteurs (titres hSBA ≥ 4) contre 3 souches après chaque vaccination. Ces résultats confirment l'effet protecteur potentiel des programmes de réduction et de rattrapage dans ces groupes d'âge.

Tableau 10. Pourcentage de nourrissons/enfants ayant un titre de hSBA \geq 4 contre les souches spécifiques des composants du vaccin

	Group 1		Group 2		Group 3		Group 4	
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
<i>fHbp (strain H44/76)</i>								
Pre-vaccination	112	13% (8%–21%)	114	15% (8%–22%)	120	19% (13%–27%)	385	18% (14%–22%)
1 month after primary/catch-up series	237	100% (98%–100%)	228	100% (98%–100%)	234	100% (98%–100%)	386	99% (97%–100%)
1 month post-booster dose	233	100% (98%–100%)	227	100% (98%–100%)	238	100% (98%–100%)	–	–
<i>NadA (strain 5/99)</i>								
Pre-vaccination	114	4% (1%–10%)	115	6% (2%–12%)	123	1% (0.02%–4%)	388	6% (4%–9%)
1 month after primary/catch-up series	238	100% (98%–100%)	230	100% (98%–100%)	238	100% (98%–100%)	390	99% (98%–100%)
1 month post-booster dose	233	100% (98%–100%)	228	100% (98%–100%)	239	100% (98%–100%)	–	–
<i>PorA (strain NZ98/254)</i>								
Pre-vaccination	115	2% (0%–6%)	114	3% (1%–7%)	119	0% (0%–3%)	387	6% (4%–8%)
1 month after primary/catch-up series	238	99% (96%–100%)	230	98% (95%–99%)	233	99% (97%–100%)	389	99% (97%–100%)
1 month post-booster dose	231	100% (98%–100%)	226	99% (96%–100%)	236	100% (98%–100%)	–	–
<i>NHBA (strain M10713)</i>								
Pre-vaccination	72	35% (24%–47%)	66	26% (16%–38%)	69	17% (9%–28%)	352	62% (57%–67%)
1 month after primary/catch-up series	171	59% (52%–66%)	166	49% (41%–65%)	148	77% (70%–83%)	370	95% (92%–97%)
1 month post-booster dose	203	84% (78%–89%)	181	88% (83%–93%)	193	87% (81%–91%)	–	–

Group 1, infants receiving 4CMenB vaccine at 2½–3½–5–11 months; Group 2, infants receiving 4CMenB vaccine at 3½–5–11 months of age; Group 3, infants receiving 4CMenB vaccine at 6–8–11 months of age; Group 4, children receiving 2 catch-up doses of 4CMenB vaccine at least 2 months apart; hSBA, human complement serum bactericidal activity; N, number of infants/children in each group for which analyses were carried out; CI, confidence interval; fHbp, factor H binding protein; NadA, Neisserial adhesin A; PorA, porin A protein; NHBA, *Neisseria* heparin binding antigen.

(22)

3.2.1.3. Les autres études

Un essai clinique publié en 2014 visait à évaluer l'impact sur l'immunogénicité de BEXSERO® des modifications apportées à la formulation du vaccin (24). Les chercheurs ont réduit la teneur en vésicules de la OMV et/ou en protéines du vaccin et l'ont administré aux nourrissons âgés de 2 mois sur des schémas 3+1. Des prises de sang ont été effectuées avant la première dose (2 mois), puis à l'âge de 5 mois, un mois après la fin de la primovaccination. Des prises de sang ont également été effectuées avant la dose de rappel à l'âge de 12 mois et de nouveau un mois plus tard.

Les résultats montrent que la majorité des participants avaient obtenu des titres hSBA > 1:5 pour les souches fHbp, NadA et NZ98-OMV un mois après le cours de primovaccination (fHbp : 100 % [IC 95 % : 98 ; 100], NadA : 99 % [IC 95 % : 97 ; 100], NZ98-OMV : 78 % [IC 95 % : 71 ; 84]).

Avant l'administration de la dose de rappel, la proportion de participants présentant un AHB > 1:5 avait diminué (fHbp : 55 % [IC 95 % : 43 ; 67], NadA : 97 % [IC 95 % : 90 ; 100], NZ98-OMV : 12 % [IC 95 % : 7 ; 19]) mais ces proportions ont augmenté après la dose de rappel (fHbp : 100 % [IC 95 % : 94 ; 100], NadA : 100 % [IC 95 % : 95 ; 100], NZ98-OMV : 89 % [IC 95 % : 83 ; 94]).

3.2.1.4. Vaccination concomitante

Trois études ont évalué l'immunogénicité de BEXSERO® lorsqu'il est administré avec d'autres vaccins : MENVEO® (25), MENJUGATE® (26, 27) et PRIORIX-TETRA® (26). Un des essais a administré les vaccins selon un schéma 3+1 (3, 5, 7 et 13 mois) (25), le deuxième essai a utilisé un schéma 3+1 similaire (2, 4, 6 et 12 mois) (26) et le dernier essai un schéma 2+1 (3, 5 et 12 mois) (27).

Les réponses immunitaires à BEXSERO® avec MENVEO® et à BEXSERO® seul étaient semblables, ce qui démontre que BEXSERO® administré en concomitance avec MENVEO® était non inférieur à BEXSERO® seul. Les résultats pour BEXSERO® avec PRIORIX-TETRA® ou avec MENJUGATE® taient semblables, démontrant une non-infériorité pour les deux vaccins.

3.2.1.5. Effet du paracétamol prophylactique sur l'immunogénicité

Le paracétamol prophylactique est recommandé pour réduire l'incidence et la gravité de la fièvre (28). Les réponses immunitaires à la vaccination par BEXSERO® n'ont pas diminué lorsqu'on l'a administré

avec le paracétamol, pas plus que les réponses immunitaires aux autres vaccins lorsque BEXSERO® a été administré en concomitance avec le vaccin hexavalent HEXAXIM® ou PREVENAR®.

3.2.1.6. Vaccination des nourrissons présentant des anomalies du complément et fonction splénique

Tableau 11. Pourcentage de participants analysés ayant des titres d'hSBA ≥ 1:5

Souche	Calendrier	Complément défi- cient n=39 [IC 95 %]	Asplénie ou dys- fonctionnement splénique n=106 [IC 95 %]	En bonne santé n=85 [IC 95 %]
H44/76	Mois 0	0 % [0.0 ; 9.0]	7 % [2.7 ; 13.4]	6% [2.0 ; 13.3]
	1 mois après la deuxième dose	87 % [72.6 ; 95.7]	97 % [91.8 ; 99.4]	98 % [91.8 ; 99.71]
	Les différences 1 mois après la deuxième dose	-10 % [-24.6 ; -1.6] (a)	-1 % [-6.1 ; 5.6] (b)	-
5/99	Mois 0	0 % [0 ; 9.5]	12% [6.2 ; 19.5]	6 % [2.0 ; 13.7]
	1 mois après la deuxième dose	95 % [82.3 ; 99.4]	100 % [96.6 ; 100.0]	99 % [93.5 ; 99.97]
	Les différences 1 mois après la deuxième dose	-4 % [-16.3 ; 2.2] (a)	1 % [-2.3 ; 6.5] (b)	-
NZ98/254	Mois 0	0 % [0.0 ; 9.7]	4 % [1.0 ; 9.5]	2 % [0.29 ; 8.4]
	1 mois après la deuxième dose	68 % [51.3 ; 82.5]	86 % [77.7 ; 91.9]	83 % [73.6 ; 90.6]
	Les différences 1 mois après la deuxième dose	-15 % [-32.4 ; 0.8] (a)	3 % [-7.8 ; 13.5] (b)	-
M10713	Mois 0	56 % [38.1 ; 72.1]	79 % [70.3 ; 86.8]	78 % [67.5 ; 86.4]
	1 mois après la deuxième dose	73 % [55.9 ; 86.2]	94 % [87.8 ; 97.8]	99 % [93.5 ; 99.97]
	Les différences 1 mois après la deuxième dose	-26 % [-42.0 ; -13.7] (a)	-5 % [-11.1 ; 1.3] (b)	-

(a) Complément déficient par rapport aux enfants en bonne santé

(b) Asplénie ou dysfonctionnement splénique par rapport aux enfants en bonne santé

(29)

L'immunogénicité de BEXSERO® chez les enfants présentant un risque plus élevé d'IIM a été évaluée dans cinq pays européens chez des enfants âgés de 2 à 17 ans présentant des déficits en complément,

une asplénie, ou une dysfonction splénique (29). 239 enfants ont reçu 2 doses de BEXSERO® à 2 mois d'intervalle et un groupe de contrôle (n=87) d'enfants en bonne santé a été utilisé. Le critère d'évaluation primaire de l'immunogénicité était, pour chacune des souches, le pourcentage de participants ayant des titres d'hSBA au départ et 1 mois après la deuxième dose du vaccin ($\geq 1:5$).

Les résultats de l'essai sont résumés dans Tableau 11. Après 2 doses de BEXSERO® à 2 mois d'intervalle, les enfants atteints d'asplénie ou de dysfonction splénique présentaient une activité bactéricide similaire à celle des enfants du groupe de contrôle contre les 4 souches.

Doses de rappel supplémentaires

L'immunogénicité d'une dose de rappel supplémentaire a été évaluée chez les sujets âgés de 35 mois à 12 ans déjà vaccinés par BEXSERO® avec les schémas 2+1, 2+0 ou 3+1. Les enfants âgés de 35 à 47 mois ont reçu une dose de rappel et les enfants âgés de 4 à 12 ans ont également reçu une dose de rappel (18). Les doses de rappel ont été administrées 24 à 36 mois après le schéma de vaccination initial. Des prises de sang ont été effectuées avant le rappel et un mois plus tard. Des dosages de l'activité bactéricide sérique (hSBA) ont été utilisés pour mesurer les anticorps dirigés contre 4 souches : H44/76 pour fHbp, 5/99 pour NadA, NZ98/254 pour PorA et M10713 pour NHBA.

Le Tableau 12 présente les résultats pour tous les groupes de l'étude, y compris les participants naïfs nouvellement recrutés qui n'avaient reçu aucune dose de BEXSERO® avant cette étude. Pour tous les groupes précédemment vaccinés, la proportion dans chaque groupe de participants ayant suffisamment d'anticorps protecteurs pour chaque souche a augmenté pour atteindre des niveaux similaires à ceux de l'étude originale.

Tableau 12. Persistance des anticorps et réponses de rappel 24-36 mois après les différents calendriers de vaccination chez les nourrissons et les enfants

Antigen	Estimate	Timing	Follow-on participants						Vaccine-naïve participants		
			35-47		4-7		8-12		35-47	4-7	8-12
			Group A	Group C	Group E	Group G	Group I	Group K	Group L	Group M	
			Value (95% CI) N	Value (95% CI) N							
fHbp	% ≥ 4	T1	48 (37.3-58.5) 92	51 (40.1-62.1) 86	64 (52.1-74.8) 75	39 (21.8-57.8) 31	59 (48.5-69.5) 91	39 (28.8-49.0) 96	27 (16.1-41.0) 55	20 (10.0-33.7) 50	
		T2	99 (94.3-99.97) 96	100 (95.8-100.0) 86	100 (95.2-100.0) 75	97 (83.8-99.9) 32	99 (94.0-99.97) 91	95 (88.3-98.3) 96	91 (80.0-97.0) 55	80 (66.3-90.0) 50	
		T3	-	-	-	-	-	100 (96.3-100.0) 98	98 (90.1-99.95) 54	100 (92.7-100.0) 49	
	GMT	T1	3.91 (3.01-5.08) 92	4.84 (3.66-6.41) 86	6.21 (4.65-8.31) 75	3.14 (2.08-4.75) 31	6.15 (4.77-7.93) 90	2.82 (2.26-3.50) 96	2.33 (1.77-3.07) 55	1.93 (1.39-2.68) 50	
		T2	158 (116-215) 96	205 (147-287) 86	288 (204-408) 75	155 (95-252) 32	258 (190-349) 91	14 (11-17) 96	16 (12-23) 55	13 (8.67-20) 50	
		T3	-	-	-	-	-	107 (84-135) 98	74 (56-99) 54	63 (47-85) 49	
	NadA	% ≥ 4	T1	84 (74.5-90.6) 92	91 (82.7-95.9) 87	95 (87.1-98.5) 76	74 (55.4-88.1) 31	86 (76.8-92.2) 91	3 (0.6-8.9) 96	4 (0.44-12.5) 55	8 (2.2-19.2) 50
			T2	99 (94.3-99.97) 96	99 (93.8-99.97) 87	97 (90.8-99.68) 76	100 (89.1-100.0) 32	100 (96.0-100.0) 91	88 (79.2-93.4) 96	93 (82.4-98.0) 55	80 (66.3-90.0) 50
			T3	-	-	-	-	-	100 (96.3-100.0) 98	100 (93.4-100.0) 54	100 (92.7-100.0) 49
GMT		T1	39 (26-58) 92	53 (35-82) 87	89 (57-139) 76	19 (9.92-35) 31	22 (15-32) 91	1.15 (1.02-1.29) 96	1.20 (0.96-1.51) 55	1.38 (1.10-1.73) 50	
		T2	2908 (2059-4107) 96	3593 (2474-5218) 87	3677 (2495-5419) 76	3205 (1860-5526) 32	2921 (2079-4104) 91	38 (28-54) 96	27 (18-40) 55	20 (12-33) 50	
		T3	-	-	-	-	-	631 (503-792) 98	421 (319-555) 54	317 (238-423) 49	
PorA		% ≥ 4	T1	45 (34.2-55.3) 92	42 (31.3-53.0) 86	52 (40.2-63.7) 75	25 (11.5-43.4) 32	47 (36.7-58.0) 91	2 (0.25-7.3) 96	7 (2.1-17.9) 54	6 (1.3-16.5) 50
			T2	99 (94.3-99.97) 96	100 (95.8-100.0) 86	100 (95.2-100.0) 75	100 (89.1-100.0) 32	100 (96.0-100.0) 91	78 (68.5-85.9) 96	85 (72.9-93.4) 54	70 (55.4-82.1) 50
			T3	-	-	-	-	-	100 (96.3-100.0) 98	100 (93.4-100.0) 54	100 (92.6-100.0) 48
	GMT	T1	3.41 (2.57-4.54) 92	3.17 (2.34-4.31) 86	4.86 (3.54-6.67) 75	2.99 (1.92-4.65) 32	4.49 (3.40-5.92) 91	1.14 (1.06-1.23) 96	1.35 (1.15-1.59) 54	1.22 (1.06-1.41) 50	
		T2	92 (70-122) 96	91 (68-123) 86	133 (97-181) 75	71 (46-110) 32	82 (63-108) 91	6.94 (5.60-8.59) 96	13 (8.88-19) 54	8.56 (5.51-13) 50	
		T3	-	-	-	-	-	34 (27-42) 98	37 (28-49) 54	34 (26-46) 48	
	NHBA	% ≥ 4	T1	38 (27.7-50.2) 78	37 (25.4-49.3) 68	49 (36.6-61.9) 65	28 (12.7-47.2) 29	69 (58.1-78.5) 87	44 (33.2-55.3) 84	45 (30.7-59.8) 49	63 (47.5-76.8) 46
			T2	75 (64.6-83.6) 88	84 (73.5-90.9) 79	97 (89.6-99.64) 67	93 (77.9-99.2) 30	96 (88.9-98.8) 89	50 (39.1-60.9) 88	69 (54.1-80.9) 51	68 (52.9-80.9) 47
			T3	-	-	-	-	-	77 (66.9-85.1) 91	75 (61.1-86.0) 52	80 (65.7-89.8) 49
GMT		T1	3.05 (2.08-4.46) 78	3.10 (2.05-4.68) 68	3.58 (2.35-5.45) 65	2.31 (1.29-4.13) 29	7.83 (5.52-11) 87	3.53 (2.64-4.71) 84	4.80 (2.86-8.06) 49	7.70 (4.55-13) 46	
		T2	13 (9.15-18) 88	18 (13-26) 79	40 (27-59) 67	32 (19-54) 30	53 (38-73) 89	4.92 (3.39-7.13) 88	9.44 (5.84-15) 51	12 (6.61-21) 47	
		T3	-	-	-	-	-	12 (7.57-18) 91	11 (6.87-19) 52	14 (8.34-24) 49	

(18)

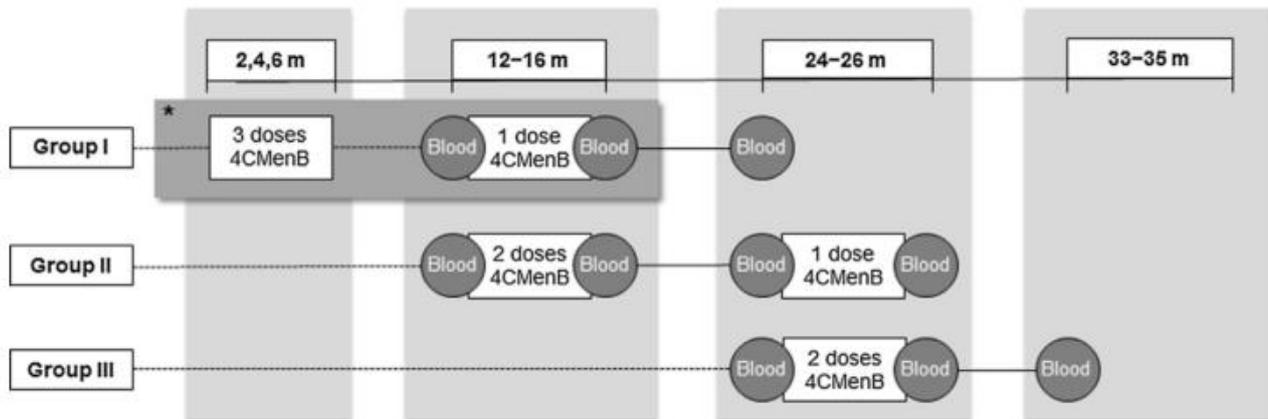
Des résultats similaires ont été observés chez des enfants déjà vaccinés avec BEXSERO® selon un schéma 3+1 qui ont ensuite reçu une dose de rappel à l'âge de 40 à 44 mois (30). Avant l'administration de la dose de rappel, la proportion d'enfants ayant un titre en hSBA ≥ 1:4 pour chaque souche était de 41 % à 76 %. Une bonne réponse à une dose de rappel du vaccin a été observée pour toutes les souches un mois après la dose de rappel :

- fHbp : 100 % [IC 95 % : 82 ; 100]
- NadA : 100 % [IC 95 % : 81 ; 100]
- PorA : 89 % [IC 95 % : 67 ; 99]
- NHBA : 94 % [IC 95 % : 73 ; 100]

Les nourrissons qui avaient reçu BEXSERO® selon un schéma 3+1 (2, 4, 6 et 12 mois) et PRIORIX-TETRA® ont participé à une étude visant à évaluer l'immunogénicité de schémas posologiques de rappel entre le 24 et 26 mois (Figure 9) (31). L'activité bactéricide du sérum a été évaluée avant la

deuxième dose de rappel et après l'exécution du schéma des doses de rappel. Le pourcentage de participants avec un titre hSBA ≥ 5 a été déterminé.

Figure 9. Les différents groupes et phases de l'étude d'immunogénicité



(31)

Chez les enfants du groupe 2 qui avaient reçu deux doses à l'âge de 12 à 16 mois, 100 % d'entre eux avaient des titres d'hSBA ≥ 5 pour les souches fHbp et NadA. 96 % à 100 % d'entre eux avaient des titres hSBA ≥ 5 pour la souche PorA. Les titres ont diminué au cours des 12 mois suivants (fHbp : 56%-75%, NadA : 94%-97%, NZ OMV : 6%-18%) puis la troisième dose de BEXSERO® a fait passer la proportion d'enfants avec des titres hSBA ≥ 5 à 100% pour toutes les souches. Pour le groupe 3, deux doses de 4CMenB à 24 et 26 mois ont permis d'obtenir des titres de 98 à 100 % de ≥ 5 pour les trois souches.

Une autre étude visait à évaluer l'immunogénicité d'une deuxième dose de rappel à un schéma 3+1 (administrée à différents moments), à 4 ans (32). Les enfants ont reçu BEXSERO® à 2, 3 et 4 mois ou à 2, 4 et 6 mois, puis des rappels à dose unique ont été administrés à 12, 18 ou 24 mois. Une cinquième dose a été administrée à l'âge de 4 ans. Avant la vaccination, la proportion de participants ($n = 468$) ayant des titres d'hSBA ≥ 5 était similaire dans tous les groupes : 89 % à 100 % contre 5/99 ; 12 % à 35 % pour H44/76 ; 8 % à 12 % pour NZ98/254 et 53 % à 80 % pour M10713. Après l'administration d'une dose rappel de BEXSERO® à l'âge de 4 ans, ce taux est passé à 100 % (5/99), 97 % à 100 % (H44/76), 80 % à 95 % (NZ98/254) et 84 % à 100 % (M10713) ($n = 210$), comparativement à 89 %, 70 %, 24 % et 76 % respectivement chez les groupes de contrôle ($n = 192$). Tous les groupes d'étude ont montré de bonnes réponses à la cinquième dose de BEXSERO® un mois après la vaccination.

3.2.2. Chez les adolescents et les adultes

3.2.2.1. Revues systématiques et méta-analyses

La première revue systématique de l'immunogénicité de BEXSERO® chez les adolescents a été publiée en février 2013 (voir section 3.2.1) (20). En utilisant les mêmes méthodes d'estimation de l'immunogénicité que chez les nourrissons, l'analyse a révélé que deux doses de BEXSERO® ont provoqué une forte réponse immunitaire chez les adolescents : les titres sérologiques sont passés de 44 %, 35 % et 35 % chez les adolescents (respectivement pour fHbp, NadA et PorA) à 93 %, 96 % et 93 % un mois après la première dose de BEXSERO®. Un mois après la deuxième dose, la proportion de participants ayant des titres supérieurs au seuil de séroprotection était supérieure à 99 % pour les trois souches.

La revue publiée en 2018 présentait les résultats pour les adolescents, reproduits dans Tableau 13 (21). Moins d'études ont été incluses pour les adolescents que pour les enfants, mais ces essais ont montré que 93,7 % à 99,4 % des adolescents ont séroconverti pour les trois souches testées, comparativement à 17,7 % à 27,0 % des participants du groupe de contrôle.

Tableau 13. Proportion d'adolescents ayant obtenu une séroconversion contre quatre souches de référence de méningocoque après vaccination avec BEXSERO® et vaccins de contrôle

Adolescents ^b				
	Per-Protocol Analysis		Intention-to-treat Analysis	
	N. studies (Sample)	Seroconversion*, % (95% CI)	N. studies (Sample)	Seroconversion*, % (95% CI)
<i>A. 30 days after primary immunization course</i>				
4CMenB, 2/3 doses (primary course)**				
- 44/76-SL strain	3 (1515)	99.4 (97.8-100)	3 (1673)	91.5 (85.8-97.9)
- 5/99 strain	3 (1517)	99.4 (97.8-100)	3 (1673)	91.1 (86.6-94.8)
- NZ98/254 strain	3 (1516)	93.7 (70.4-100)	3 (1673)	85.6 (65.6-97.8)
- M10713 strain	0	--	0	--
Controls, 2/3 doses (primary course)**				
- 44/76-SL strain	3 (279)	27.0 (8.0-51.7)	3 (299)	25.5 (8.7-47.2)
- 5/99 strain	3 (279)	22.8 (13.8-33.2)	3 (299)	21.4 (15.1-28.6)
- NZ98/254 strain	3 (279)	17.7 (1.2-46.2)	3 (299)	16.1 (1.6-40.3)
rMenB, 2/3 doses (primary course)**				
- 44/76-SL strain	1 (81)	95.1 (88.0-98.1)	1 (85)	90.6 (82.5-95.2)
- 5/99 strain	1 (81)	100 (95.5-100)	1 (85)	95.3 (88.5-95.2)
- NZ98/254 strain	1 (81)	23.5 (15.6-33.8)	1 (85)	22.4 (14.8-32.3)

b Adolescents = de 11 à 17 ans ;

4CMenB = BEXSERO® ;

rMenB = vaccin antiméningococcique recombinant de séro groupe B ;

** 2 doses de 0,5 ml chacune pour les adolescents ;

φ Aucune donnée sur M10713 n'était disponible pour les vaccins de contrôle.

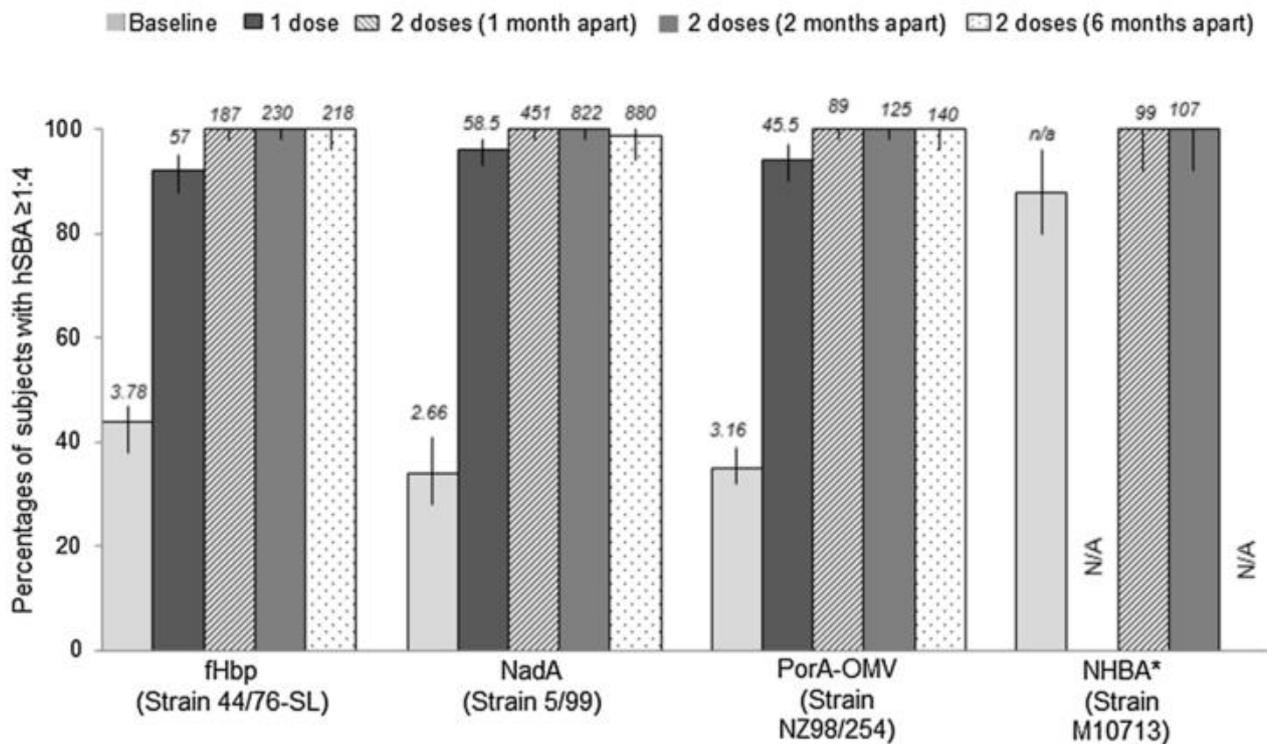
* La séroconversion a été définie comme la proportion de personnes vaccinées présentant un augmentation de $\geq 1:4$ de l'activité bactéricide sérique à l'aide du hSBA avant et après la vaccination, ou hSBA titres ≥ 4 , contre les trois souches.

(21)

Une revue publiée en 2015 a examiné l'immunogénicité de BEXSERO® chez les adolescents et les jeunes adultes (33). Dans chaque étude incluse dans l'examen, l'objectif d'immunogénicité était de déterminer la proportion de participants ayant des titres de hSBA $\geq 1:4$. Des souches de référence (44/76-SL, 5/99, NZ98/254 et M10713) ont été sélectionnées pour correspondre à chacun des composants du vaccin.

La Figure 10 montre les résultats regroupés des essais : 92 à 96% et 99 à 100% des adolescents avaient des titres protecteurs contre les 3 souches testées à 1 mois après la première dose et 1 mois après la deuxième dose, respectivement. Aucun autre bénéfice n'a été observé après une troisième dose.

Figure 10. Pourcentages d'adolescents âgés de 11 à 17 ans présentant des titres d'hSBA $\geq 1:4$ et des MGT à un mois après la vaccination avec BEXSERO®



(33)

3.2.2.2. Les autres études

Une étude menée au Canada a évalué l'immunogénicité d'un schéma à deux doses administrées à des adolescents (11 à 17 ans) à un mois d'intervalle (34). Des prises de sang ont été effectuées avant la première dose, 2 semaines après la deuxième dose et 1 mois après la deuxième dose. Deux groupes ont été utilisés dans l'étude pour évaluer la constance des lots.

Pour les souches 44/76-SL et 5/99 un mois après la deuxième dose, la proportion de participants présentant un hSBA $\geq 1:5$ était respectivement de 99 % et 100 %. Pour la souche NZ98/254, ce chiffre était de 70 % et 79 % pour les groupes 1 et 2 respectivement (aucune différence n'a été observée pour les autres souches des deux groupes). Deux semaines après cette deuxième vaccination, 100 % des deux groupes avaient des titres de hSBA $\geq 1:5$ pour les souches 44/76-SL et 5/99, mais seulement 84 % et 96 % des deux groupes avaient ces titres pour NZ98/254.

En Corée, des adolescents de 11 à 17 ans ont été vaccinés avec BEXSERO® à deux doses, à un mois d'intervalle (35). L'immunogénicité a été évaluée par hSBA contre trois souches du séro groupe B. Des prises de sang ont été effectuées avant la première vaccination et 30 jours après la deuxième vaccination. Un mois après la deuxième vaccination, 98 %, 97 % et 97 % des sujets du groupe ayant reçu BEXSERO® ont obtenu le titre hSBA ≥ 4 contre les souches fHbp, NadA et PorA, comparative ment à 27 %, 16 % et 17 % dans le groupe de contrôle ayant reçu un placebo et MENVEO®.

Dans une petite étude réalisée auprès de huit travailleurs de laboratoire (36) ayant reçu deux doses de BEXSERO® à 5 semaines d'intervalle, la proportion de participants ayant obtenu un titre hSBA ≥ 4 pour chaque souche 6 semaines après la deuxième dose était de 100 %, 88 %, 100 % et 100 % pour H44/76, NGH38, 5/99 et LNP24349 respectivement, une augmentation par rapport à la référence de 38 %, 50 %, 50 % et 50 % respectivement.

Vaccination concomitante

Lors d'un petit essai clinique mené auprès d'adultes âgés de 18 à 65 ans travaillant au laboratoire de santé publique de Manchester au Royaume-Uni (37), le personnel a été vacciné avec BEXSERO® et MENVEO® pour évaluer l'immunogénicité de la vaccination concomitante contre les sérotypes du méningocoque A, B, C, W et Y. 38 personnes ont reçu les deux vaccins. Des échantillons de sang ont été prélevés aux mois 0, 2, 3, 6 et 7. Les vaccins ont été administrés au mois 0, puis des doses supplémentaires de BEXSERO® ont été administrées aux mois 3 et 6. Le corrélât de protection de l'hSBA accepté pour le groupe B était un titre de l'hSBA de ≥ 4 .

Le Tableau 14 montre les résultats pour chaque souche de méningocoque. Les participants ayant un hSBA ≥ 4 sont passés de 60,5 %-86,8 % à 83,8 %-100 % (selon les souches) après la première dose de BEXSERO®, puis à 90,6 %-100 % après la deuxième dose et 90 %-100 % après la troisième dose. Aucun groupe de contrôle n'a été utilisé.

Tableau 14. Proportions de participants ayant des titres sériques d'anticorps bactéricides au-dessus des seuils, avant et après la vaccination

Capsular group	Strain	Cut off	Month 0 (pre-vaccination)	Month 2 (2 months post-ACWY-CRM, 2 months post-1st 4CMenB)	Month 3 (3 months post-ACWY-CRM, 1 month post-2nd 4CMenB)	Month 6 (6 months post-ACWY-CRM, 4 months post-2nd 4CMenB)	Month 7 (7 months post-ACWY-CRM, 1 month post-3rd 4CMenB)
A	F8238	rSBA ≥ 8	32/38 (84.2%)	35/37 (94.6%)	31/32 (96.9%)	30/32 (93.75%)	28/30 (93.3%)
A	F8238	rSBA ≥ 128	31/38 (81.6%)	35/37 (94.6%)	31/32 (96.9%)	30/32 (93.8%)	28/30 (93.3%)
C	C11	rSBA ≥ 8	26/38 (68.4%)	35/37 (94.6%)	32/32 (100.0%)	30/32 (93.8%)	29/30 (96.7%)
C	C11	rSBA ≥ 128	24/38 (63.2%)	33/37 (89.2%)	27/30 (90.0%)	28/32 (87.5%)	27/30 (90.0%)
W	M01 240070	rSBA ≥ 8	23/38 (60.5%)	37/37 (100.0%)	32/32 (100.0%)	31/32 (96.9%)	30/30 (100.0%)
W	M01 240070	rSBA ≥ 128	22/38 (57.9%)	36/37 (97.3%)	31/32 (96.9%)	28/32 (87.5%)	29/30 (96.7%)
Y	M03 241125	rSBA ≥ 8	24/38 (63.2%)	37/37 (100.0%)	32/32 (100.0%)	31/32 (96.9%)	30/30 (100.0%)
Y	M03 241125	rSBA ≥ 128	22/38 (57.9%)	35/37 (94.6%)	32/32 (100.0%)	30/32 (93.8%)	30/30 (100.0%)
B	44/76-SL	hSBA ≥ 4	33/38 (86.8%)	35/37 (94.6%)	32/32 (100.0%)	32/32 (100.0%)	28/28 (100.0%)
B	NZ 98/254	hSBA ≥ 4	27/38 (71.1%)	33/37 (89.2%)	32/32 (100.0%)	31/32 (96.9%)	30/30 (100.0%)
B	5/99	hSBA ≥ 4	27/38 (71.1%)	37/37 (100.0%)	32/32 (100.0%)	32/32 (100.0%)	30/30 (100.0%)
B	M00 242922	hSBA ≥ 4	25/38 (65.8%)	31/37 (83.8%)	31/32 (96.8%)	31/32 (96.9%)	30/30 (100.0%)
B	M01 240355	hSBA ≥ 4	23/38 (60.5%)	31/37 (83.8%)	29/32 (90.6%)	29/32 (90.6%)	27/30 (90.0%)
B	M01 240101	hSBA ≥ 4	33/38 (86.8%)	37/37 (100.0%)	32/32 (100.0%)	32/32 (100.0%)	30/30 (100.0%)
B	M01 240364	hSBA ≥ 4	29/38 (76.3%)	33/37 (89.2%)	30/32 (93.8%)	29/31 (93.6%)	29/30 (96.4%)

(37)

Immunogénicité après une campagne de vaccination en réponse à une épidémie

BEXSERO® a été utilisé lors d'une épidémie de méningococcie causée par le sérotype B en 2013-2014 dans une université du New Jersey (38). Parmi les 499 participants à l'étude ayant reçu deux doses de BEXSERO® à dix semaines d'intervalle, 66,1 % [IC 95 % : 61,8 ; 70,3] étaient séropositifs pour la souche de cette épidémie ; parmi les 17 participants qui n'ont reçu qu'une seule dose, 58,8 % [IC 95 % : 32,9 ; 81,6] étaient séropositifs pour la souche ; parmi les 19 participants non vaccinés, 21,1 % [IC 95 % : 6,1 ; 45,6] étaient séropositifs.

Le Tableau 15 montre la proportion de participants vaccinés ayant un hSBA > 8 , un hSBA entre 4 et 8 et un hSBA < 4 , ainsi que les participants non vaccinés. Les MGT pour les étudiants qui ont reçu deux doses de vaccin, quelle que soit la réaction à l'épidémie, étaient sensiblement plus élevés que ceux des étudiants qui n'ont pas été vaccinés. Les auteurs ont conclu que 66,1 % des personnes entièrement vaccinées présentaient une immunité présumée protectrice contre la souche de cette épidémie (330 des 499 étudiants qui ont reçu deux doses ont eu un hSBA ≥ 4).

Tableau 15. Séropositivité et moyens géométriques titres pour les souches de référence du BEXSERO® 5/99 et 44/76-SL

Reference-Strain Characteristic	Two Doses			No Vaccination (N=18)
	Outbreak-Strain hSBA Response			
	hSBA >8 (N=61)	hSBA 4–8 (N=61)	hSBA <4 (N=61)	
hSBA response ≥4 against 5/99 including NadA				
No. of participants	59	61	61	1
% (95% CI)	96.7 (88.7–99.6)	100 (94.1–100)	100 (94.1–100)	5.6 (0.1–27.3)
GMT (95% CI)	214.2 (152.7–300.5)	261.6 (181.3–377.3)	256.3 (187.3–350.7)	1.2 (1.0–1.5)
hSBA response ≥4 against 44/76-SL including fHbp				
No. of participants	61	59	53	6
% (95% CI)	100 (94.1–100)	96.7 (88.7–99.6)	86.9 (75.8–94.2)	33.3 (13.3–59.0)
GMT (95% CI)	178.8 (129.1–247.8)	36.4 (26.6–49.9)	17.4 (13.0–23.2)	3.2 (1.7–5.8)

(38)

3.2.3. Conclusion des études d'immunogénicité

Depuis la publication du rapport HCSP en 2013, les études publiées sur l'immunogénicité du vaccin BEXSERO® ont montré que le schéma 2+1 et le schéma 3+1 pour les nourrissons sont comparables, et que le schéma 3+1 peut être remplacé par le schéma réduit.

Les études examinant l'immunogénicité de BEXSERO® chez les enfants plus âgés ou chez les adolescents, avec deux doses à un intervalle de 2 mois, démontrent également un bon niveau de séro-conversion.

Les études ont également démontré que BEXSERO® peut être administré aux enfants en même temps que les vaccins existants dans le calendrier de vaccination sans compromettre la réponse immunitaire à BEXSERO® ou à ces autres vaccins.

3.3. Efficacité en vie réelle (effectiveness)

Les recommandations internationales pour l'utilisation de BEXSERO® dans différentes populations cibles facilitent l'évaluation de l'efficacité en vie réelle (Tableau 16).

Tableau 16. Efficacité estimée du BEXSERO® en vie réelle

Pays	Année	Tranche d'âge	Efficacité estimée	Source
Royaume-Uni	2016	Nourrissons ≥ 2 mois	82.9 % [IC 95 % : 24.1 ; 95.2]	(39)
Canada	2019	2 mois à 20 ans	79 % [IC 95 % : -231 ; 99]	(40)
Royaume-Uni	2020	Nourrissons ≥ 2 mois	1ère dose : 24,1 % [IC 95 % : -37,6 ; 58,2] 2ème dose : 52,7 % [IC 95 % : -33,5 ; 83,2] 3ème dose : 59,1 % [IC 95 % : -31,1 ; 87,2]	(41)
Italie (Toscane)	2020	Nourrissons 2 à 12 mois	93,6 % [IC 95 % : 55,4 ; 99,1]	(42)

Une première étude (2016) d'efficacité en vie réelle au Royaume-Uni suggère que le programme de vaccination des enfants avec BEXSERO® a une efficacité de 82,9% chez les nourrissons (39). Une deuxième étude réalisée lors d'une épidémie d'IIM dans une région du Québec a rapporté une efficacité de 79% chez des individus âgés de 2 mois à 20 ans, mais le résultat n'avait pas de signification statistique en raison des intervalles de confiance trop larges (40).

Une troisième étude publiée en 2020 résume l'efficacité du programme de vaccination BEXSERO® en Angleterre (41). Les auteurs ont estimé l'impact du programme de vaccination au cours de ses trois premières années depuis 2015. Ils ont comparé l'incidence de l'infection à méningocoque B observée au cours de ces 3 années avec l'incidence attendue estimée à partir de l'incidence observée au cours des quatre années précédant l'introduction du vaccin. L'efficacité vaccinale ajustée pour une dose unique de BEXSERO® administrée à l'âge de 77 jours, au plus tard, était de 24,1 % [IC 95 % : -37,6 ; 58,2]. Pour les enfants plus âgés, éligibles pour une seconde dose, âgés de 133 jours à 13 mois, l'efficacité ajustée était de 52,7 % [IC 95 % : -33,5 ; 83,2]. Enfin, l'efficacité ajustée pour les enfants éligibles à trois doses de BEXSERO® était de 59,1 % [IC 95 % : -31,1 ; 87,2]. Les auteurs ont noté les grands intervalles de confiance et ont attribué ces résultats au petit nombre de cas de la maladie dans les cohortes étudiées. Il est important de noter de plus que les réductions de l'incidence des IIM B en Angleterre se sont produites en même temps que les réductions de l'incidence des IIM B dans d'autres pays, y compris certains pays qui ne recommandent pas la vaccination de tous les nourrissons contre cette maladie. Dans ces conditions, il est difficile de conclure.

Les données de deux régions d'Italie montrent une grande efficacité des vaccins pour deux schémas de vaccination différents (42). La région de Toscane a vacciné les nourrissons selon un schéma 3+1 (2, 4, 6 et 12 mois) et la région de Vénétie a vacciné les nourrissons selon un schéma 2+1 (7, 9 et 15 mois). La vaccination a commencé en 2014 et 2015 respectivement, et les chercheurs ont comparé l'incidence d'IIM B dans la population vaccinée à l'incidence avant le début des programmes de vaccination. La couverture vaccinale pour les deux régions était élevée, avec une couverture moyenne de 83,9 % et 81,7 % respectivement depuis le début de chaque programme. L'incidence de la maladie au cours de la période précédant la vaccination était de 1,96 [IC 95 % : 1,52 ; 2,40] et 1,94 [IC 95 % : 1,92 ; 1,96] respectivement, elle était réduite à 0,12 [IC 95 % : 0,08 ; 0,15] et 0,53 [IC 95 % : 0,50 ; 0,56] dans les populations vaccinées respectives. L'efficacité vaccinale rapportée pour chaque région était de 93,6 % [IC 95 % : 55,4 ; 99,1] et 91,0 % [IC 95 % : 59,9 ; 97,9] respectivement.

D'autres données publiées ne fournissent pas d'estimations de l'efficacité du vaccin, mais traitent de l'impact de l'utilisation de BEXSERO® dans différentes situations.

McNamara et al. décrivent l'enquête épidémiologique d'une épidémie d'IIM causée par le sérotype B dans une université du New Jersey en 2013-14 (43). BEXSERO® et TRUMENBA® ont été utilisés dans le cadre d'une campagne de vaccination parmi les étudiants pour enrayer cette épidémie. La campagne de vaccination a débuté en décembre 2013 jusqu'en février 2014, et 89,1% de la population éligible a reçu les deux doses requises, soit plus de 5000 étudiants. Après la campagne de vaccination, un seul cas supplémentaire a été rapporté chez une personne non vaccinée, qui était un contact étroit avec les étudiants de l'université. Bien sûr, cette étude n'est pas en mesure de rendre compte de l'efficacité du vaccin, car on ne sait pas exactement combien de cas d'IIM auraient pu survenir si la campagne de vaccination ne s'était pas tenue.

Une campagne de vaccination de masse dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean, au Québec, a commencé en 2014 après une épidémie de méningococcie attribuée au sérotype B (40). Les personnes âgées de 2 mois à 20 ans étaient admissibles à la vaccination par BEXSERO®, et 83 % des 59 500 résidents admissibles ont participé à la campagne de vaccination.

Tableau 17. Incidence d'IIM causée par le sérotype B au Québec, juillet 2006 à décembre 2016

Tranche d'âge	Région	Cas	Incidence / 100 000	Cas	Incidence / 100 000	% changement
		juillet 2006 à juin 2014		juillet 2014 à décembre 2016		
Tous les âges	Province	447	0,7	59	0,2	-67 %
	SLSJ	75	3,4	2	0,3	-92 %
	Autres régions	372	0,6	57	0,3	-53 %
≤ 20 ans	Province	293	2,0	36	0,8	-61 %
	SLSJ	56	11,4	0	0,0	-100 %
	Autres régions	237	1,7	36	0,8	-51 %
> 20 ans	Province	154	0,3	23	0,1	-55 %
	SLSJ	19	1,1	2	0,4	-67 %
	Autres régions	135	0,3	21	0,1	-53 %

(44)

En comparant la réduction de l'incidence des IIM dans la région du Québec « Saguenay–Lac-Saint-Jean » (SLSJ) où une épidémie s'est déclarée, à la réduction de l'incidence dans d'autres régions, de Wals et al. (44, 45) ont observé une réduction plus grande de l'incidence en SLSJ dans la population des moins de 21 ans, cible de la vaccination, que dans la population des plus de 20 ans (Tableau 17).

En conclusion, les études sur l'efficacité en vie réelle semblent en faveur de celle-ci, en Angleterre notamment avec la dernière étude publiée. Toutefois, la réduction de l'incidence des IIM B dans ce pays préexistait à l'instauration du programme de vaccination généralisé des nourrissons. De plus la réduction de l'incidence des IIM B observée depuis le programme de vaccination instauré en 2015 s'est produite en même temps que les réductions de l'incidence des IIM B dans d'autres pays, y compris certains pays qui ne recommandent pas la vaccination de tous les nourrissons. Dans ces conditions, il est difficile de conclure.

3.4. Durée de protection

Les données sur la persistance des anticorps et la durée de protection offertes par BEXSERO® sont disponibles, et plusieurs études ont été résumées dans une revue publiée en 2016 (46) (

Tableau 18). Pour les nourrissons, les schémas de vaccination suivis dans les études citées n'étaient pas les mêmes que ceux envisagés dans cette recommandation. Pour les enfants plus âgés, la variabilité du pourcentage d'enfants ayant des titres de hSBA >1:4 pour les souches testées suggère qu'il est difficile d'estimer la durée effective de la protection et de penser que les programmes de vaccination infantile peuvent procurer vis-à-vis des IIM B une protection qui se poursuit à l'adolescence.

Tableau 18. Persistance des titres protecteurs après administration de BEXSERO® (Les titres de l'hSBA $\geq 1:4$ ont été considérés comme protecteurs dans toutes les études, à l'exception de celles portant sur les enfants où les titres $\geq 1:5$ ont été considérés comme protecteurs)

Tranche d'âge	Citation	Âge auquel le vaccin a été administré (mois)	Intervalle entre la dose finale et la mesure de l'hSBA (mois)	% de sujets possédant des titres protecteurs (par souches)			
				fHbp 44/76-SL	NadA 5/99	PorA NZ98/254	NHBA M10713
Nourrissons	(30)	2, 4, 6, 12	28	65	76	41	67
Nourrissons	(47)	6, 8, 12	28	36	100	14	79
Nourrissons	(48)	6, 8, 12, 40	20	67	100	17	45
Enfants	(49 , 50)	13, 15	12	74	97	18	38
Enfants	(48 , 51 , 52)	40, 42	18	38	100	0	86
Adolescents	(53)	Deux doses	18-23	82	94	77	-

(49 , 50) et (46)

L'étude récente menée en Angleterre a comparé l'incidence de l'IIM causée par les souches B avec les données d'incidence des quatre années précédant l'introduction du programme de vaccination BEXSERO® en 2015 (41). Une comparaison de l'incidence observée des IIM B dans le groupe d'âge éligible à la vaccination avec l'incidence attendue pour le même groupe d'âge a montré une forte réduction des cas (169 cas observés contre 446 cas attendus, soit une réduction de 277 [IC 95 % : 236 ; 323]) pour les 3 premières années du programme de vaccination. Les auteurs ont fait valoir que cela démontre que le vaccin protège les enfants pendant au moins deux ans après leur dose de rappel, étant donné la différence des cas observés (par rapport aux cas attendus) pour ce groupe d'âge.

3.4.1. Chez les nourrissons et les enfants

3.4.1.1. L'étude principale : schéma 3+1, schéma 2+1 et deux doses de rattrapage

Cette étude a évalué la persistance des anticorps et les réponses immunitaires aux doses de rappel administrées 24-36 mois après la vaccination chez les nourrissons qui ont reçu BEXSERO® selon un schéma 3+1, un schéma 2+1 ou un schéma de rattrapage à deux doses (18). 646 nourrissons ont été randomisés selon différents schémas : les nourrissons qui avaient déjà reçu le schéma 3+1 ont reçu soit un rappel supplémentaire (n=98) ou pas de vaccin supplémentaire (n=47), les nourrissons précédemment vaccinés avec le schéma 2+1 ont reçu un rappel supplémentaire (n=89 et n=81, selon l'âge du premier vaccin) ou aucun vaccin supplémentaire (n=43 et n=39). De plus, les enfants âgés de 2 à 5 ans ont reçu un rappel (n=32) ou aucun vaccin supplémentaire (n=36), et les enfants âgés de 6 à 10 ans ont reçu un rappel (n=91) ou aucun vaccin supplémentaire (n=90).

Le Tableau 19 montre que la persistance des anticorps avant l'administration du rappel 24-36 mois après la primo-vaccination était similaire entre le schéma 3+1 et les deux schémas 2+1. La diminution de l'immunité était donc similaire entre les deux schémas. C'est la même chose pour les deux schémas 2+0 chez les enfants plus âgés.

Tableau 19. Pourcentage de participants avec des titres de hSBA \geq 4 24-36 mois après la vaccination par BEXSERO®

Groupe	Schéma et âge	Rappel à 24-36 mois après la dernière vaccination	fHbp	NadA	PorA	NHBA
A	3+1 (2.5, 3.5, 5, 11 mois)	Oui	51 %	84 %	45 %	36 %
B		Non	[IC 95 % 42,8 : 60,0]	[IC 95 % 77,2 : 89,9]	[IC 95 % 36,6 : 53,6]	[IC 95 % 27,9 : 45,2]
C	2+1 (3.5, 5 et 11 moi)	Oui	53 %	88 %	38 %	38 %
D		Non	[IC 95 % 43,8 : 61,5]	[IC 95 % 80,9 : 92,9]	[IC 95 % 29,8 : 47,1]	[IC 95 % 28,8 : 47,5]
E	2+1 (6, 8 et 11 mois)	Oui	61 %	93 %	56 %	45 %
F		Non	[IC 95 % 52,0 : 70,1]	[IC 95 % 87,2 : 97,1]	[IC 95 % 46,9 : 65,4]	[IC 95 % 35,4 : 54,8]
G	2+0 (2 à 5 ans)	Oui	52 %	79 %	29 %	42 %
H		Non	[IC 95 % 39,7 : 64,6]	[IC 95 % 67,4 : 88,1]	[IC 95 % 19,0 : 41,7]	[IC 95 % 29,4 : 54,4]
I	2+0 (6 à 10 ans)	Oui	58 %	85 %	50 %	66 %
J		Non	[IC 95 % 50,3 : 65,2]	[IC 95 % 79,4 : 90,3]	[IC 95 % 42,2 : 57,3]	[IC 95 % 58,9 : 73,5]

(18)

3.4.1.2. Schéma 3+1 (2, 4, 6 et 12 mois)

Les nourrissons qui ont reçu BEXSERO® selon un schéma 3+1 (2, 4, 6 et 12 mois) ont reçu des doses de rappel entre 40 et 44 mois (30). Avant les doses de rappel, des prises de sang ont été effectuées pour évaluer la persistance des anticorps après la primovaccination au cours des 12 premiers mois de la vie. Le corrélat de protection était un titre d'hSBA de 1:4 ou plus pour les souches listées dans

Tableau 18. 70 nourrissons ont été inscrits et 68 ont été inclus dans l'analyse. Avant l'administration d'une dose de rappel de 40 à 44 mois, le pourcentage de participants ayant un titre d'hSBA $\geq 1:4$ était de :

- fHbp : 65 % [IC 95 % : 38 ; 86]
- NadA : 76 % [IC 95 % : 50 ; 93]
- PorA : 41 % [IC 95 % : 18 ; 67]
- NHBA : 67 % [IC 95 % : 38 ; 88]

Ces pourcentages avaient diminué depuis la dernière évaluation de la réponse immunitaire, un mois après la dose à l'âge de 12 mois (fHbp : 100 % [IC 95 % : 98 ; 100], NadA : 93 % [IC 95 % 77 ; 99], PorA : 96 % [IC 95 % : 81 ; 100]) (54). La souche M10713 ne faisait pas partie de l'étude précédente, il n'y avait donc aucune valeur à comparer.

Une bonne réponse a été observée pour toutes les souches un mois après la dose de rappel de 40 à 44 mois (31) :

- fHbp : 100 % [IC 95 % : 82 ; 100]
- NadA : 100 % [IC 95 % : 81 ; 100]
- PorA : 89 % [IC 95 % : 67 ; 99]
- NHBA : 94 % [IC 95 % : 73 ; 100]

3.4.1.3. Schéma 3+1 et rappel (2, 3, 4 ou 2, 4, 6 mois, et rappel à 12, 18 ou 24 mois)

Deux schémas différents à trois doses avec des calendriers différents pour la dose de rappel ont été utilisés dans un essai clinique pour évaluer la persistance des anticorps après ces doses de rappel (55). Les nourrissons ont reçu BEXSERO® à l'âge de 2, 4 et 6 mois (deux groupes, n = 1 189) ou à l'âge de 2, 3 et 4 mois (n = 308), puis des doses de rappel ont été administrées à 12, 18 ou 24 mois. Un titre interpolé $\geq 1:5$ représentait 95 % de confiance que les participants atteignant ce titre avaient un hSBA protecteur ($\geq 1:4$). La réponse immunitaire aux rappels n'était pas différente entre les trois calendriers de rappel, mais la réponse immunitaire à la primovaccination avant le rappel montre qu'un rappel à 12 mois est préférable (Tableau 20). En effet, 20 mois après la primovaccination (48), le pourcentage d'enfants ayant des titres de hSBA $\geq 1:4$ pour chaque souche avait diminué pour la plupart des souches : fHbp : 44 % [IC 95 % : 20 ; 70], NadA : 88 % [IC 95 % 62 ; 98], PorA : 69 % [IC 95 % : 41 ; 89], NHBA : 88 % [IC 95 % : 62 ; 98].

Tableau 20. Pourcentage de participants ayant des titres de SBA $\geq 1:5$ selon la visite d'étude et la souche de méningocoques

12 months	246Con	246Int	234Con	Control (12, 14)	246Con	246Int	234Con	Control (12, 14)
	44/76				5/99			
Post primary	99% (96–100, 160)	99% (96–100, 146)	100% (96–100, 87)	2% (1–5, 185)	99% (95–100, 157)	99% (96–100, 145)	100% (96–100, 87)	2% (1–6, 172)
12 mo	73% (65–79, 165)	85% (78–90, 147)	57% (46–67, 90)	13% (8–18, 199)	96% (91–98, 164)	99% (95–100, 147)	96% (89–99, 89)	1% (0–3, 198)
Post 1st dose	97% [93–99, 158]	100% [97–100, 138]	100% [94–100, 83]	90% (84–94, 175)	100% [97–100, 156]	100% [97–100, 142]	100% [94–100, 84]	95% (91–98, 175)
Post 2nd dose				100% (98–100, 179)				100% (98–100, 183)
	NZ98/254				M10713			
Post primary	80% (72–85, 161)	86% (80–91, 147)	78% (68–86, 88)	3% (1–6, 187)			36% (21–53, 39)	6% (0–29, 17)
12 mo	20% (14–27, 169)	35% (27–43, 152)	18% (11–28, 92)	1% (0–3, 206)			26% (16–38, 70)	20% (6–44, 20)
Post 1st dose	95% [89–98, 159]	96% [90–99, 142]	97% [89–100, 86]	41% (34–49, 179)			76% [62–87, 67]	11% (1–35)
Post 2nd dose				99% (96–100, 183)				
18 mo	246Con	246Int	234Con	Control (18, 20)	246Con	246Int	234Con	Control (18, 20)
	44/76-SL				5/99			
Post primary	99% (95–100, 111)	100% (97–100, 108)	100% (93–100, 51)	NA	100% (97–100, 113)	100% (97–100, 106)	100% (93–100, 51)	NA
18 mo	28% (20–37, 115)	41% (32–51, 107)	20% (10–34, 50)	2% (0–12, 45)	97% (92–99, 111)	96% (91–99, 107)	94% (84–99, 51)	4% (1–15, 45)
Post 1st dose	100% [96–100, 116]	99% [94–100, 111]	98% [88–100, 56]	88% (74–96, 42)	100% [96–100, 118]	100% [96–100, 110]	100% [92–100, 56]	98% (88–100, 42)
Post 2nd dose				100% (92–100, 44)				98% (88–100, 42)
	NZ98/254				M10713			
Post primary	76% (67–84, 114)	93% (86–97, 108)	84% (71–93, 51)	NA			42% (22–63, 24)	NA
18 mo	8% (4–14, 117)	13% (7–20, 111)	2% (0–10, 53)	0% (0–8, 47)			26% (15–40, 50)	26% (14–41, 43)
Post 1st dose	77% [67–86, 91]	86% [76–93, 111]	80% [65–91, 56]	33% (20–50, 42)			74% [57–87, 50]	31% (17–48, 39)
Post 2nd dose				93% (81–99, 44)				86% (72–95, 43)
24 mo	246Con	246Int	234Con	Control (24, 26)	246Con	246Int	234Con	Control (24, 26)
	44/76-SL				5/99			
Post primary	100% (97–100, 107)	100% (96–100, 102)	98% (88–100, 43)	NA	100% (97–100, 108)	100% (96–100, 97)	100% (92–100, 42)	NA
24 mo	13% (7–20, 112)	22% (15–31, 104)	15% (6–28, 48)	4% (0–13, 53)	86% (78–92, 112)	94% (88–98, 104)	82% (68–92, 45)	2% (0–10, 51)
Post 1st dose	100% [95–100, 101]	100% [95–100, 93]	100% [91–100, 48]	88% (74–96, 42)	100% [95–100, 100]	100% [95–100, 92]	100% [90–100, 46]	91% (79–98, 46)
Post 2nd dose				100% (92–100, 44)				100% (92–100, 42)
	NZ98/254				M10713			
Post primary	78% (68–85, 107)	89% (81–94, 100)	81% (66–91, 42)	NA			25% (9–49, 20)	NA
24 mo	7% (3–13, 116)	8% (3–14, 105)	13% (5–25, 48)	2% (0–10, 53)			32% (18–48, 41)	14% (5–27, 44)
Post 1st dose	84% [74–92, 103]	89% [80–96, 95]	96% [83–100, 48]	27% (15–42, 45)			95% [81–100, 41]	31% (18–47, 45)
Post 2nd dose				91% (79–98, 46)				81% (66–91, 42)

Numbers in parentheses represent 95% confidence intervals and those in square brackets represent 98.3% confidence intervals. The number of participants in the relevant persistence (post primary and 12 months) and postbooster (post dose 1 and post second dose) per protocol populations follows after the comma. Results are unadjusted and analyzed according to treatment received. Blood taken post 2nd dose in Controls (12, 14) was not analyzed for strain M10713.

NA indicates not applicable.

(55)

Un autre essai clinique (32) a évalué l'immunogénicité d'une cinquième dose de BEXSERO® chez les enfants qui avaient reçu 3 doses (2, 3 et 4 mois, ou 2, 4 et 6 mois) plus un premier rappel administré à 12 mois, 18 mois ou 24 mois. Des prises de sang ont été effectuées avant la cinquième dose (deuxième rappel) et 30 jours après. Cette cinquième dose devait être administrée à l'âge de 4 ans (48 mois).

Les résultats de Tableau 21 montrent que, pour toutes les souches testées et pour toutes les cohortes, les MGT étaient inférieurs à l'âge de 4 ans, mais supérieurs à ceux du groupe témoin non vacciné. Un mois après la cinquième dose (pour les cohortes précédemment vaccinées, une première dose pour le groupe de contrôle non vacciné), le pourcentage de participants ayant des titres hSBA ≥ 4 était systématiquement plus élevé pour les participants précédemment vaccinés que pour le groupe de contrôle non vacciné. Les auteurs de l'étude ont affirmé que ces résultats montrent que BEXSERO® a à la fois induit une mémoire immunologique et est immunogène chez les enfants de 4 ans non vaccinés précédemment, mais que les niveaux d'anticorps diminuent après l'administration d'une dose de rappel aux enfants en bas âge (avant 2 ans).

Tableau 21. Proportion de participants (intervalles de confiance à 95 %) ayant (i) des titres d'hSBA ≥ 5 pour chaque souche de référence au départ et un mois après la vaccination à 4 ans et (ii) quatre fois plus de titres d'hSBA après une dose de BEXSERO® à 4 ans

	246Con12	246Con18	246Con24	246Int12	246Int18	246Int24	234Con12	234Con18	234Con24	Naïve
<i>Strain 5/99 (NadA)</i>										
Baseline @ 4 years	62/67 93% (83-98%)	59/60 98% (91-100%)	56/58 97% (88-100%)	62/64 97% (89-100%)	62/62 100% (94-100%)	54/54 100% (93-100%)	38/42 90% (77-97%)	25/28 89% (72-98%)	27/28 96% (82-100%)	9/200 5% (2-8%)
One month post booster	26/26 100% (87-100%)	18/18 100% (81-100%)	16/16 100% (79-100%)	16/16 100% (79-100%)	26/26 100% (87-100%)	15/15 100% (78-100%)	38/38 100% (91-100%)	26/26 100% (87-100%)	26/26 100% (87-100%)	168/188 89% (84-93%)
Four fold rise @ one month post booster	25/26 96% (80-100%)	17/18 94% (73-100%)	15/16 94% (70-100%)	15/15 100% (78-100%)	23/25 92% (74-99%)	15/15 100% (78-100%)	37/38 97% (86-100%)	24/25 96% (80-100%)	22/26 85% (65-96%)	166/184 90% (85-94%)
<i>Strain H44/76 (fHBP)</i>										
Baseline @ 4 years	8/67 12% (5-22%)	11/60 18% (10-30%)	14/59 24% (14-37%)	13/65 20% (11-32%)	17/63 27% (17-40%)	19/54 35% (23-49%)	5/42 12% (4-26%)	7/28 25% (11-45%)	6/28 21% (8-41%)	1/206 0% (0.01-3%)
One month post booster	26/26 100% (87-100%)	18/18 100% (81-100%)	16/16 100% (79-100%)	16/16 100% (79-100%)	26/26 100% (87-100%)	15/15 100% (78-100%)	38/39 97% (87-100%)	26/26 100% (87-100%)	26/26 100% (87-100%)	135/192 70% (63-77%)
Four fold rise @ one month post booster	24/26 92% (75-99%)	18/18 100% (81-100%)	16/16 100% (79-100%)	16/16 100% (79-100%)	25/26 96% (80-100%)	14/15 93% (68-100%)	38/39 97% (87-100%)	24/25 96% (80-100%)	25/26 96% (80-100%)	139/191 73% (66-79%)
<i>Strain NZ98/254 (OMV)</i>										
Baseline @ 4 years	6/67 9% (2-18%)	5/60 8% (3-18%)	7/60 12% (5-23%)	6/66 9% (3-19%)	7/63 11% (5-22%)	5/54 9% (3-20%)	4/42 10% (3-23%)	3/28 11% (2-28%)	3/28 11% (2-28%)	1/206 0% (0.01-3%)
One month post booster	24/26 92% (75-99%)	15/18 83% (59-96%)	15/16 94% (70-100%)	13/16 81% (54-96%)	23/26 88% (70-98%)	12/15 80% (52-96%)	38/40 95% (83-99%)	24/26 92% (75-99%)	24/26 92% (75-99%)	45/190 24% (18-30%)
Four fold rise @ one month post booster	21/26 81% (61-93%)	11/18 61% (36-83%)	13/16 81% (54-96%)	11/16 69% (41-89%)	23/26 88% (70-98%)	11/15 73% (45-92%)	35/40 88% (73-96%)	18/25 72% (51-88%)	22/26 85% (65-96%)	51/189 27% (21-34%)
<i>Strain M10713 (NHBA)</i>										
Baseline @ 4 years	35/65 54% (41-66%)	40/59 68% (54-79%)	43/58 74% (61-85%)	34/62 55% (42-68%)	32/60 53% (40-66%)	43/54 80% (66-89%)	27/40 68% (51-81%)	21/28 75% (55-89%)	21/28 75% (55-89%)	116/192 60% (53-67%)
One month post booster	21/25 84% (64-95%)	16/18 89% (65-99%)	14/16 88% (62-98%)	13/14 93% (66-100%)	24/25 96% (80-100%)	14/15 93% (68-100%)	35/36 97% (85-100%)	25/25 100% (86-100%)	25/25 100% (86-100%)	141/186 76% (70-83%)
Four fold rise @ one month post booster	9/24 38% (19-59%)	8/17 47% (23-72%)	5/16 31% (11-59%)	4/12 33% (10-65%)	9/23 39% (20-61%)	6/15 40% (16-68%)	17/35 49% (31-66%)	11/24 46% (26-67%)	8/25 32% (15-54%)	42/173 24% (18-31%)

(32)

3.4.1.4. Schéma 2+1 (6, 8 et 12 mois)

Dans une étude similaire, les nourrissons vaccinés avec trois doses de BEXSERO® (6, 8, 12 mois) ont reçu un rappel à 40 mois (47). Avant l'administration de la dose de rappel, le pourcentage des 30 participants ayant un titre d'hSBA $\geq 1:4$ pour chaque souche était le suivant :

- fHbp : 36 % [IC 95 % : 13 ; 65]
- NadA : 100 % [IC 95 % : 77 ; 100]
- PorA : 14 % [IC 95 % : 2 ; 43]
- NHBA : 79 % [IC 95 % : 49 ; 95]

Après la dose de rappel à l'âge de 40 mois, ces pourcentages avaient augmenté (fHbp : 100 % [IC 95 % : 77 ; 100], NadA : 100 % [IC 95 % : 77 ; 100], PorA : 93 % [IC 95 % : 66 ; 100], NHBA : 93 % [IC 95 % : 66 ; 100]), ce qui indique une bonne réponse à la dose de rappel.

20 mois plus tard (52), le pourcentage d'enfants ayant des titres de hSBA $\geq 1:4$ pour chaque souche avait diminué pour la plupart des souches : fHbp : 67 % [IC 95 % : 35 ; 90], NadA : 100 % [IC 95 % : 72 ; 100], PorA : 17 % [IC 95 % : 2 ; 48], NHBA : 45 % [IC 95 % : 17 ; 77].

3.4.1.5. Doses de rattrapage (13 et 15 mois)

Un schéma de vaccination différent a été évalué chez les enfants, lorsque des doses de rattrapage ont été administrées à l'âge de 13 et 15 mois (50). Une dose de rappel a été administrée 12 mois plus tard, avant ce rappel, les titres d'hSBA ont été mesurés pour évaluer la persistance des anticorps. Avant l'administration d'une dose de rappel, le pourcentage des 67 participants ayant un titre d'hSBA $\geq 1:5$ l'étaient :

- fHbp : 75 % [IC 95 % : 63 ; 84]

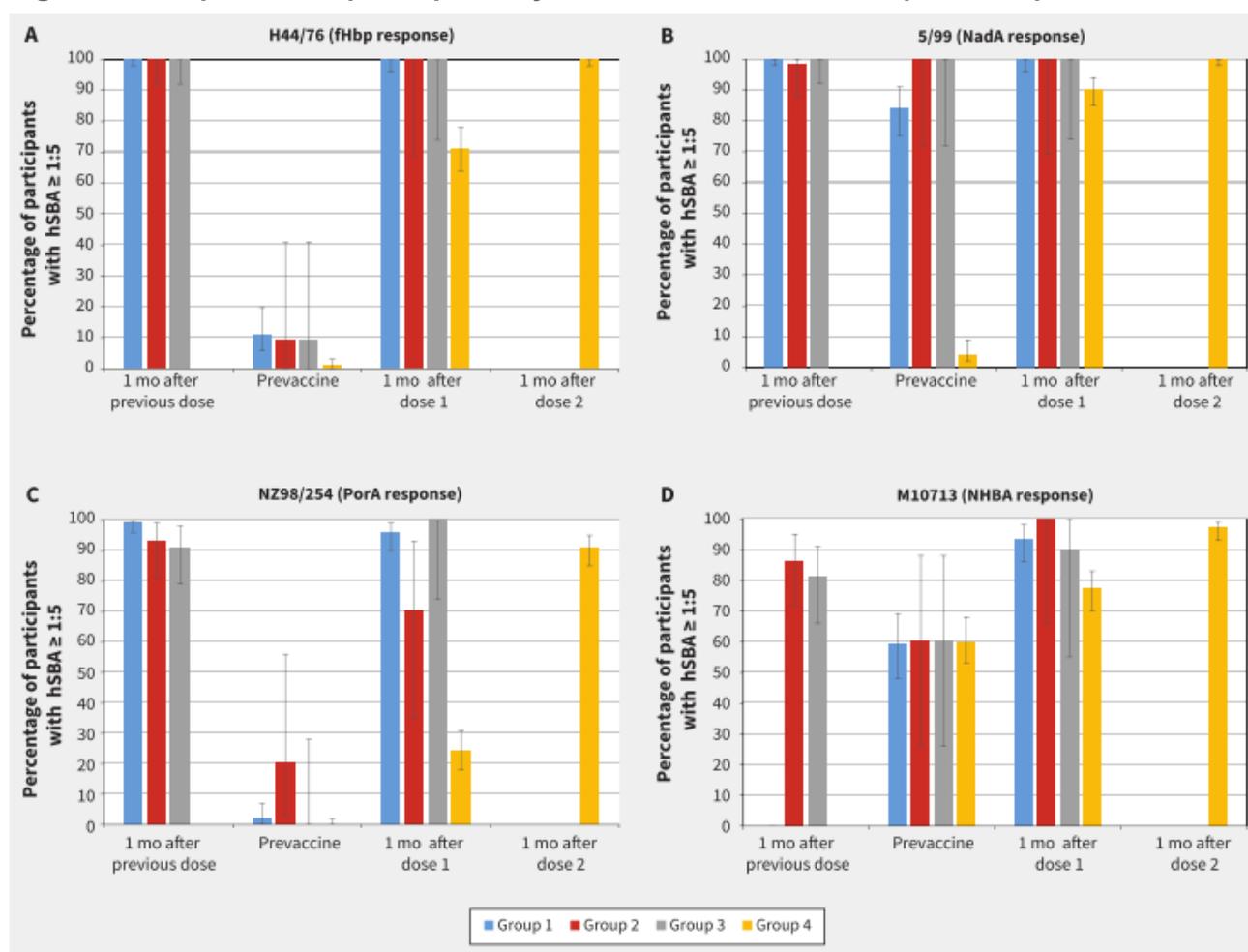
- NadA : 97 % [IC 95 % : 90 ; 100]
- PorA : 18 % [IC 95 % : 10 ; 29]
- NHBA : 39 % [IC 95 % : 27 ; 52]

Après la dose de rappel, ces pourcentages avaient augmenté (fHbp : 100 % [IC 95 % : 77 ; 100], NadA : 99 % [IC 95 % : 92 ; 100], PorA : 97 % [IC 95 % : 89 ; 100], NHBA : 82 % [IC 95 % : 70 ; 91]).

3.4.1.6. Doses de rappel après les schémas 2+0 (12 et 14 mois, ou 18 et 20 mois, ou 24 et 26 mois)

Trois schémas de vaccination dans lesquels BEXSERO® a été administré en deux doses à deux mois d'intervalle ont été évalués 12 à 24 mois plus tard avant l'administration d'une dose de rappel (56). Les chercheurs ont calculé le pourcentage de participants ayant un titre d'hSBA de 1:5 ou plus. La population étudiée a été divisée en quatre groupes (1 : BEXSERO® à 12 et 14 mois, 2 : BEXSERO® à 18 et 20 mois, 3 : BEXSERO® à 24 et 26 mois, 4 : non vacciné auparavant). Pour chacune des souches testées, le pourcentage de participants ayant un titre hSBA > 1:5 était de 9%-11% (fHbp), 84%-100% (NadA), 0%-18% (PorA) et 59%-60% (NHBA) (Figure 11). Une dose de rappel peut être nécessaire pour maintenir les titres d'hSBA à 1:5 ou plus pour tous les schémas testés.

Figure 11. Proportion de participants ayant un titre de hSBA \geq 1:5 pour chaque souche



(56)

3.4.2. Chez les adolescents et les adultes

Les adolescents de 11 à 17 ans ont été prélevés 1 mois puis 18 à 24 mois après leur dernière dose de BEXSERO® (53). Les participants avaient reçu 1 ou 2 ou 3 doses du vaccin selon différents schémas (cf tableau). Trois souches ont été testées (44/76SL, 5/99, NZ98/254). Les résultats du Tableau 22 montrent que les schémas posologiques ont continué d'offrir une protection contre les souches du sérotype B chez la majorité des participants 18 à 24 mois après la dernière dose de leur schéma.

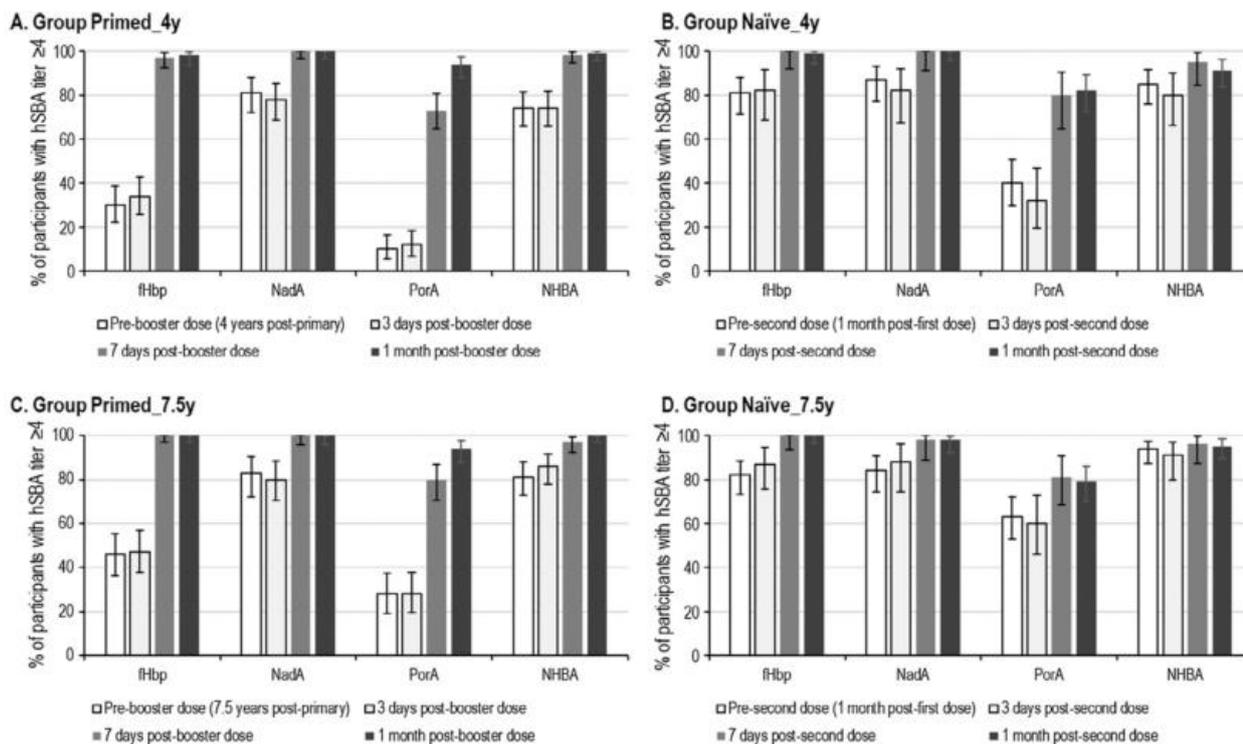
Tableau 22. Pourcentages (avec IC à 95 %) de participants ayant des titres d'hSBA ≥ 4 pour les trois souches d'essai dans les groupes d'étude et comme totaux dans ceux ayant reçu 1, 2 ou 3 doses au départ (avant la dose 1), et 1 mois (de l'étude précédente) et 18-24 mois après la dernière dose de BEXSERO®, dans les schémas indiqués et chez les sujets n'ayant jamais été vaccinés

Schedule (mo)*	One dose			Two doses				Three doses				Naive
	0	6	Total	0,1	0,2	0,6	Total	0,1,2	0,1,6	0,2,6	Total	
N	95	51	146	102	106	49	257	153	53	57	263	151
Strain 44/76SL (fHbp)												
Baseline	40% (30-51)	47% (33-62)	42% (34-51)	32% (23-42)	41% (31-51)	31% (18-45)	35% (30-42)	44% (36-52)	40% (26-54)	32% (20-45)	40% (34-47)	
1 Month after last dose	93% (85-97)	94% (84-99)	93% (88-97)	100% (96-100)	100% (97-100)	100% (93-100)	100% (99-100)	100% (98-100)	100% (93-100)	100% (94-100)	100% (99-100)	
18-24 Months after last dose	73% (63-81)	73% (58-84)	73% (65-80)	82% (74-89)	81% (72-88)	84% (70-93)	82% (77-87)	83% (76-89)	92% (82-98)	86% (74-94)	86% (81-90)	50% (42-59)
Strain 5/99 (NadA)												
Baseline	33% (23-43)	33% (21-48)	33% (25-41)	26% (18-36)	30% (22-40)	22% (18-45)	27% (22-33)	34% (27-42)	28% (17-42)	21% (11-34)	30% (25-36)	
1 Month after last dose	96% (90-99)	88% (76-96)	93% (88-97)	100% (96-100)	100% (97-100)	98% (89-100)	100% (98-100)	100% (98-100)	100% (93-100)	100% (94-100)	100% (99-100)	
18-24 Months after last dose	65% (55-75)	73% (58-84)	68% (60-75)	93% (86-97)	95% (89-98)	94% (83-99)	94% (91-97)	96% (92-99)	98% (90-100)	100% (94-100)	97% (95-99)	25% (18-33)
Strain NZ98/254 (NZOMV)												
Baseline	31% (21-41)	29% (17-44)	30% (23-38)	24% (16-33)	30% (22-40)	29% (17-43)	27% (22-33)	30%* (22-58)	32% (20-46)	21% (11-34)	28%* (23-34)	
1 Month after last dose	94% (87-98)	92% (81-98)	93% (88-97)	100% (96-100)	100% (97-100)	100% (93-100)	100% (99-100)	99%* (96-100)	100% (93-100)	98% (91-100)	99%* (97-100)	
18-24 Months after last dose	62% (52-72)	61% (46-74)	62% (53-70)	75% (65-83)	75% (66-83)	86% (73-94)	77% (71-82)	86% (79-91)	98% (90-100)	96% (88-100)	90% (86-94)	40% (32-48)

(53)

Une période de suivi plus longue a été utilisée dans une étude ultérieure sur les participants qui ont reçu le schéma à 2 doses administrées à 6 mois d'intervalle (57). Lors de cette étude, une dose de rappel a été administrée 4 ans ou 7,5 ans après la dernière dose du schéma initial. Les participants, âgés de 11 à 17 ans dans l'étude initiale, étaient alors âgés de 15 à 24 ans. Avant l'administration de la dose de rappel, le pourcentage de participants ayant un titre d'hSBA ≥ 4 quatre ans après le schéma à deux doses était de 30 % [IC 95 % : 22,5 ; 38,0] pour la fHbp, 84 % IC 95 % : 77,0 ; 90,0] pour la NadA, 75 % [IC 95 % : 66,9 ; 81,7] pour la NHBA et 9 % [IC 95 % : 4,9 ; 14,9] pour la PorA (Figure 12). Les taux de séroprotection avaient également diminué chez les participants vaccinés 7,5 ans avant le rappel. De fortes réponses immunologiques ont été observées après la vaccination de rappel à 4 ans (94-100 %) et après celle de 7,5 ans (93-100 %).

Figure 12. Pourcentages de participants ayant un titre hSBA ≥ 4 avant et après la vaccination



(57)

Dans le cadre d'une étude d'immunogénicité de BEXSERO® chez 12 travailleurs de laboratoire en France, chaque participant a reçu deux doses du vaccin à 5 semaines d'intervalle (36). Des échantillons de sang ont été prélevés avant la première dose, six semaines après cette dose donc une semaine après la deuxième dose, et un an après la deuxième dose. Onze participants ont été complètement vaccinés. Les quatre souches d'essai utilisées dans l'étude étaient H44/76, NGH38, 5/99 et LNP24349.

Les huit participants ayant pu fournir des échantillons de sang après la deuxième dose avaient des titres de hSBA ≥ 4 pour les souches H44/76, 5/99 et LNP24349, et sept participants pour la souche NGH38. Un an après, quatre participants (57 % des sept participants qui participaient encore à l'étude) présentaient des titres de hSBA ≥ 4 pour les souches H44/76 et NGH38, six participants (86 %) pour la souche 5/99 et cinq (71 %) pour la souche LNP24349.

3.4.3. Conclusion des études de durée de protection

Depuis la publication de la recommandation du HCSP pour BEXSERO® en 2013, plusieurs études ont été menées pour évaluer la durée de la protection offerte aux nourrissons, enfants et adolescents sur différents schémas de vaccination.

L'étude principale sur la durée de protection de BEXSERO® a démontré que 24 à 36 mois après la fin de la primovaccination, la proportion de nourrissons vaccinés avec des titres hSBA ≥ 4 pour chaque souche était similaire pour les schémas 3+1 et 2+1. Les résultats étaient également similaires pour les enfants âgés de 2 à 10 ans avec les schémas de rattrapage 2+0.

D'autres études dans ce domaine ont indiqué que la réponse immunitaire continue de diminuer pour les schémas 3+1 et 2+1, jusqu'à 40 mois.

Chez les adolescents de 11 à 17 ans, vaccinés par les 2 doses recommandées à 6 mois d'intervalle, et chez les personnes âgées de 15 à 24 ans vaccinées par BEXSERO® 4 à 7,5 ans auparavant, la réponse immunitaire diminue pour toutes les souches testées.

Le baisse de la séroprotection est plus rapide chez les nourrissons que chez les adolescents.

Au total, les différents schémas vaccinaux semblent équivalents en matière de durée de protection et les réinjections de rappel ont toujours un effet booster.

Sur la base de l'observation en vie réelle en Angleterre, la protection après vaccination 2+1 serait d'au moins 2 ans.

3.5. L'impact sur le portage

L'impact de la vaccination BEXSERO® sur le portage du méningocoque a été évalué dans plusieurs études dans différents pays.

Au moment de la préparation de cette recommandation, une étude en cours au Royaume-Uni évaluera l'impact de BEXSERO® et TRUMENBA® sur le portage des méningocoques chez les adolescents de 16 à 18 ans (58). Les données devraient être publiées en 2022.

Un essai randomisé en grappe a été publié en 2020 en Australie, qui a recruté 34 489 étudiants âgés de 15 à 18 ans pour évaluer l'impact de BEXSERO® sur le portage du méningocoque pour les souches A, B, C, W X et Y (59). Le groupe qui a été vacciné comprenait 13 687 étudiants (et 12 746 ont été inclus dans l'analyse finale), le groupe de contrôle non vacciné 12 469 étudiants (dont 11 523 ont été inclus dans l'analyse finale). Les étudiants qui ont été vaccinés ont reçu deux doses de BEXSERO® à deux mois d'intervalle. Tous les étudiants ont été soumis à un écouvillonnage au début de l'essai et 12 mois plus tard. BEXSERO® n'a eu aucun impact sur le portage du méningocoque pour aucun des sérogroupes étudiés, y compris le séro groupe B (Tableau 23).

Tableau 23. L'impact de la vaccination avec BEXSERO® sur le portage des souches de méningocoques.

Outcome	Vaccination Group (N=12,746)	Control Group (N=11,523)	Odds Ratio (95% CI)†
	no. (%)		
Carriage of disease-causing genogroup	326 (2.55)	291 (2.52)	1.02 (0.80–1.31)‡
Carriage of any <i>N. meningitidis</i>	547 (4.29)	561 (4.87)	0.85 (0.70–1.04)
Carriage of genogroup B	164 (1.29)	135 (1.18)	1.10 (0.81–1.47)
Carriage of genogroup Y	117 (0.92)	131 (1.13)	0.81 (0.56–1.18)
Carriage of genogroup W§	17 (0.16)	18 (0.18)	0.89 (0.43–1.85)
Carriage of genogroup C§	12 (0.11)	7 (0.07)	1.87 (0.63–5.55)
Carriage of genogroup X§	8 (0.07)	1 (0.01)	7.59 (0.98–58.83)¶
Acquisition of any <i>N. meningitidis</i>	430 (3.38)	427 (3.70)	0.91 (0.73–1.13)
Acquisition of disease-causing genogroup	272 (2.13)	238 (2.07)	1.03 (0.79–1.34)

(59)

‡ p = 0,85

§ L'imputation multiple n'a pas été appliquée en raison du petit nombre de cas. Des données complètes étaient disponibles pour 10 841 élèves du groupe de vaccination et pour 10 285 élèves du groupe de contrôle.

¶ Les auteurs n'ont pas effectué d'analyse ajustée en raison du petit nombre de cas.

Une étude randomisée, multicentrique et contrôlée a été menée au Royaume-Uni pour examiner le portage du méningocoque chez les adolescents et les jeunes adultes de 18-24 ans avant la vaccination BEXSERO® et à différents moments après celle-ci (10). Dans les 3 mois suivant la dose 2 de la vaccination par BEXSERO® on constate une réduction significative du nombre de porteurs de tout génotype méningococcique (18,2 % [IC 95 % : 3,4 ; 30,8]) et 26,6 % [IC 95 % : 10,5 ; 39,9] pour les

sérogroupe B, C, W et Y. Mais aucune réduction significative des porteurs des méningocoques du sérogroupe B spécifiquement (12,6 %) n'a été enregistrée [IC 95 % : -15,9 ; 34,1]. Cela peut être attribuable à une faible acquisition de souches de méningocoques.

Une campagne de vaccination de masse dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean, au Québec, a commencé en 2014 après une épidémie de méningococcie attribuée au sérogroupe B (40). Les personnes âgées de 2 mois à 20 ans étaient admissibles à la vaccination par BEXSERO, et 83 % des 59 500 résidents admissibles ont participé à la campagne de vaccination. La méthode d'évaluation de l'impact sur le portage méningococcique consistait à comparer l'incidence d'IIM causée par le sérogroupe B dans la population non admissible à la vaccination après la période de suivi (4 ans) au même âge, dans différentes régions du Québec. L'incidence d'IIM attribuable au sérogroupe B chez les personnes âgées de plus de 20 ans a diminué de 59 % dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean et de 56 % dans les autres régions, ce que les chercheurs ont interprété comme un manque de preuve d'impact sur le portage méningococcique.

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 (60), ni dans l'Orégon (61). Dans les deux universités, les étudiants vaccinés ont été testés par écouvillonnage plusieurs fois sur une période de 11 mois (Oregon) et de 13 mois (Rhode Island) pour détecter la présence du méningocoque dans leur rhinopharynx. Dans les deux universités, la prévalence du portage est demeurée stable chez les étudiants vaccinés, ce qui n'a pas permis de démontrer un impact sur le portage des méningocoques.

3.5.1. Conclusion des études sur l'impact sur le portage

Ni l'essai randomisé australien, ni les trois études réalisées en réponse à des épidémies d'IIM attribuables au sérogroupe B au Canada et aux États-Unis, ni l'essai clinique randomisé au Royaume-Uni n'ont permis de fournir des données attestant un impact de la vaccination sur le portage.

Au total, que ce soit dans le cadre d'essais randomisés ou lors d'études en situation épidémique, l'impact de la vaccination par BEXSERO® sur le portage du méningocoque du sérogroupe B n'a pu être démontré.

3.6. L'impact sur les autres souches de méningocoques

Bien que BEXSERO® soit un vaccin contre le sérogroupe B, les antigènes contenus dans le vaccin sont également exprimés par d'autres sérogroupe de méningocoques (62). Ceci a été démontré pour la première fois avec des isolats de 11 sérogroupe X provenant de plusieurs pays africains. Les bactéries ont été phénotypées et génotypées par le MLST, PorA, fetA, fHbp, NHBA et NadA selon des schémas normalisés recommandés. Les sérums ont été obtenus à partir d'études cliniques menées avant et après l'administration de BEXSERO® chez 40 nourrissons (en pré-vaccination, puis après trois doses ou après trois doses plus une dose de rappel), chez 12 adolescents (pré-vaccinés et vaccinés avec deux doses) et chez 23 adultes (pré-vaccinés, et après trois doses de BEXSERO®).

Les sérums de pré-vaccination des nourrissons ne présentent aucun titre détectable contre toutes les souches. Des titres légèrement plus élevés ont été observés chez les adolescents avant la vaccination avec des valeurs de 4 ou 8 pour trois isolats et chez les adultes avec des titres d'au moins 4 contre 7 des 11 isolats testés, 4 isolats présentant des titres de 8 ou 16 (Tableau 24).

Après la vaccination, les titres d'hSBA ont augmenté dans tous les calendriers et groupes d'âge testés, avec des titres supérieurs à 8 ou 4 fois plus élevés contre tous les isolats d'Afrique, à l'exception de la souche LNP14355 avec seulement 3 fois plus de titres dans le groupe adulte.

Ces données suggèrent que les isolats MenX testés impliqués dans la méningite à méningocoques en Afrique pourraient être couverts par BEXSERO®.

Tableau 24. hSBA titres utilisant des sérums de pré-immunisation (PI) et de post-immunisation de trois essais cliniques

Isolate	Positive control (rabbit polyclonal) Anti MenX	Adults sera		Adolescents sera		Infant sera		
		PI	Post 3rd	PI	Post 2nd	PI	Post 3rd	Post 4th
LNP13407	>4096	4	>128	<4	128	<4	32	64
LNP14354	2048	16	>128	4	>128	<4	>64	>64
LNP14355	2048	8	64	4	>128	<4	>64	>64
LNP14964	2048	<4	>128	<4	>128	<4	32	>64
LNP15038	1024	16	>128	<4	>128	<4	>64	>64
LNP15075	128	4	128	<4	32	<4	16	16
LNP15877	2048	4	>128	8	>128	<4	>64	>64
LNP23557	2048	<4	128	<4	64	<4	16	32
LNP23558	>4096	16	>128	<4	>128	<4	16	64
LNP24196	128	<4	4	<4	4	<4	<4	<4
LNP24287	1024	<4	4	<4	8	<4	<4	<4

(62)

Une souche endémique du sérotype W et de complexe clonal de type 11, MenW:cc11, a causé une augmentation des IIM en Angleterre entre 2009 et 2016 (63). 73 isolats de cette souche de patients hospitalisés en Angleterre et au Pays de Galles en 2011-12 ont été reçus par l'agence Public Health England. Les chercheurs ont « poolé » des échantillons de sérum provenant d'essais cliniques de phase 2 sur des nourrissons vaccinés avec BEXSERO® à 2, 3, et 4 mois ou à 2, 4 et 6 mois et après l'administration d'un rappel à 12, 18 ou 24 mois. Après le rappel, les titres d'hSBA contre la souche endémique étaient plus élevés qu'après la primovaccination, et les réponses étaient comparables à celles des adolescents qui avaient reçu une dose unique d'un vaccin quadrivalent MenACWY, MENVEO® (**Erreur ! Référence non valide pour un signet.**). Les chercheurs ont observé que les isolats de MenW:cc11 causant les IIM en Angleterre et au Pays de Galles possédaient des allèles pour les variants peptidiques NadA-2/3 qui devraient offrir une protection croisée élevée avec le variant NadA du vaccin BEXSERO®.

Tableau 25. Titres d'anticorps bactéricides dans des échantillons de sérum regroupés de nourrissons vaccinés avec BEXSERO® et d'adolescents vaccinés avec MENVEO® contre 6 isolats cliniques invasifs du sérotype W en Angleterre et au pays de Galles, au Royaume-Uni, 2011-12*

Isolate	Adolescents receiving Menveo		Negative control‡	Infants receiving Bexsero			
	Positive control†			Pool 1§	Pool 2¶	Pool 3#	Pool 4**
	Before	After					
M11-240417	<16	256	<2	64	128	>128	>128
M11-240427	<16	128	<2	32	32	64	64
M11-240802	<16	512	<2	32	>64	>64	>64
M12-240016	<16	256	<2	32	32	64	128
M11-240798	<16	512	<2	>64	>64	>64	>64
M12-240754	<16	256	<2	64	64	>64	>64

*Human serum bactericidal antibody titers against 6 meningococcal group W clinical isolates belonging to ST-11 clonal complex using pooled serum from adolescents immunized with the MenACWY conjugate vaccine, Menveo, and from infants immunized with the protein-based, multicomponent meningococcal vaccine, Bexsero.

†Pooled serum samples from adolescents 11–17 years of age before and 1 month after receiving a single dose of MenACWY (Menveo) conjugate vaccine (n = 10).

‡Pooled prevaccination serum samples from infants at 2 months of age (n = 180) (control).

§Pooled serum samples from infants who received 3 doses of vaccine at 2, 3, and 4 months of age and had a blood sample taken 1 month after the last dose of vaccine (n = 56).

¶Pooled serum samples from infants who received 3 doses of vaccine at 2, 4, and 6 months of age and had a blood sample taken 1 month after the last dose of vaccine (n = 47).

#Pooled serum samples from infants who received 3 doses of vaccine at 2, 4, and 6 months of age plus a booster at 12 months and had a blood sample taken 1 month after the booster (n = 72).

**Pooled serum samples from an additional cohort of infants who also received 3 doses of vaccine at 2, 4, and 6 months of age plus a booster at 12 months and had a blood sample taken 1 month after the booster (n = 94).

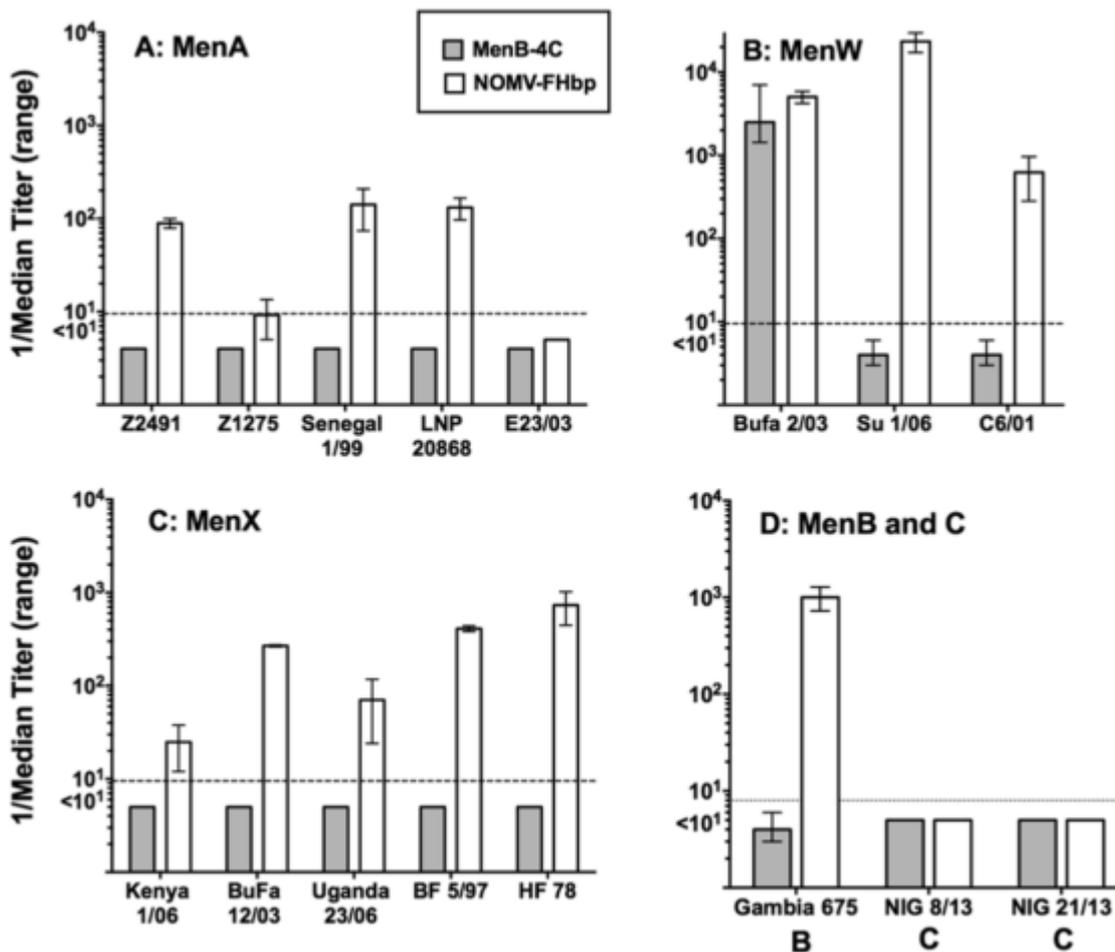
(63)

L'efficacité des anticorps sériques bactéricides déclenchée par BEXSERO® contre différentes souches de méningocoques a été comparée à celle d'un prototype de vaccin antiméningococcique

NOMV-FHbp chez des souris transgéniques (64). Vingt souris ont reçu de petites doses de BEXSERO® (une cinquième de la dose humaine) et huit ont reçu le vaccin prototype. Les souches testées étaient cinq souches du séro-groupe A, trois souches du séro-groupe W, cinq souches du séro-groupe X et deux souches du séro-groupe C, ainsi qu'une souche du séro-groupe B. Toutes les souches provenaient d'épidémies africaines d'IIM.

BEXSERO® a suscité des réponses anticorps contre une des souches de séro-groupe W, la souche BuFa 2/03 W (Figure 13), et des réponses plus faibles contre toutes les autres souches. Pour les souches du séro-groupe X, ces résultats entrent en conflit avec les données rapportées par Hong et al. (62), ce qui peut être dû aux différences entre les espèces dans les réponses anticorps des souris transgènes et des humains vaccinés avec BEXSERO®.

Figure 13. Réponse aux souches des sérogroupes A, W, X, B et C aux anticorps bactéricides sériques des souris transgéniques



(64)

Une analyse des souches de portage a été réalisée en Espagne pour évaluer l'impact potentiel de BEXSERO® sur le portage méningococcique (65). 60 souches de méningocoques ont été analysées pour la variabilité de leur séquence et l'exposition à leur surface des antigènes de BEXSERO®. Les chercheurs ont trouvé des niveaux quantifiables d'expression de fHbp et de NHBA et de réactivité croisée immunologique dans 10 % et 75 % des souches de portage analysées, respectivement, ce qui suggère qu'il existe un potentiel d'impact sur les souches de portage en Espagne de la vaccination par BEXSERO®, mais les chercheurs déclaraient qu'on ne pouvait prévoir si les souches seraient couvertes ou non, et la couverture potentielle du vaccin ne pourrait être correctement définie par MATS.

Une étude récente a examiné l'impact de BEXSERO® sur plusieurs sérogroupes de méningocoques, en utilisant des isolats collectés dans différents pays (66). Cette étude a recueilli 227 isolats de maladies invasives en Angleterre, au Pays de Galles, en France, et en Allemagne entre juillet 2007 et juin 2008, et au Brésil en 2012. Ces isolats ont été soumis aux sérums de nourrissons après leur deuxième dose de BEXSERO® et d'adolescents après leur quatrième dose. Le nombre d'isolats des souches MenC, MenW et MenY tués dans les sérums dans les pays européens est présenté dans le Tableau 26.

Tableau 26. Nombre d'isolats de souches de méningocoques C, W et Y tués dans le hSBA par des sérums de nourrissons vaccinés avec BEXSERO® en Angleterre, au Pays de Galles, en France, en Allemagne, et au Brésil.

SBA titres	MenC Pays européens : n = 76 Brésil: n = 4		MenW Pays européens : n = 28 Brésil: n = 7		MenY Pays européens : n = 23 Brésil: n = 9		Toutes Pays européens : n = 127 Brésil: n = 20	
	Référence	Post-vaccination	Référence	Post-vaccination	Référence	Post-vaccination	Référence	Post-vaccination
	Sera des pays européens							
≥ 4	4 (5 %)	50 (66 %)	2 (3 %)	21 (75 %)	11 (48 %)	21 (91 %)	17 (13 %)	92 (72 %)
≥ 8	2 (3 %)	35 (46 %)	0 (0 %)	19 (68 %)	8 (35 %)	20 (87 %)	10 (8 %)	74 (58 %)
≥ 16	0 (0 %)	29 (38 %)	0 (0 %)	18 (64 %)	2 (9 %)	17 (74 %)	2 (2 %)	64 (50 %)
≥ 32	0 (0 %)	26 (34 %)	0 (0 %)	14 (50 %)	1 (4 %)	15 (65 %)	1 (1 %)	55 (43 %)
≥ 64	0 (0 %)	24 (32 %)	0 (0 %)	14 (50 %)	0 (0 %)	12 (52 %)	0 (0 %)	50 (39 %)
≥ 128	0 (0 %)	21 (28 %)	0 (0 %)	12 (43 %)	0 (0 %)	10 (43 %)	0 (0 %)	43 (34 %)
Sera du Brésil								
≥ 4	0 (0 %)	1 (25 %)	0 (0 %)	7 (100 %)	3 (33 %)	9 (100 %)	3 (15 %)	17 (85 %)
≥ 8	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	7 (100 %)	0 (0 %)	9 (100 %)	0 (0 %)	16 (80 %)
≥ 16	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	7 (100 %)	0 (0 %)	9 (100 %)	0 (0 %)	16 (80 %)
≥ 32	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (86 %)	0 (0 %)	9 (100 %)	0 (0 %)	15 (75 %)
≥ 64	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (57 %)	0 (0 %)	7 (78 %)	0 (0 %)	11 (55 %)
≥ 128	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (11 %)	0 (0 %)	1 (5 %)

(66)

Bien que cette étude ne démontre pas l'efficacité du vaccin contre les souches non-MenB, ces résultats suggèrent que BEXSERO® pourrait être utile pour la protection vis-à-vis de sérogroupes autres que le sérotype B. Dans l'ensemble, 74,1% des isolats MenC, MenW et MenY collectés dans les pays européens et au Brésil ont été tués par des sérums poolés provenant de nourrissons vaccinés avec BEXSERO®, le vaccin a montré une couverture élevée de la souche pour les trois sérogroupes testés.

Une analyse des tendances en Angleterre suggère que BEXSERO® a réduit l'incidence des IIM W chez les nourrissons au-delà de la réduction attendue attribuable à la protection indirecte du programme de vaccination MenACWY chez les adolescents (67). Cette analyse a été publiée en 2020, en utilisant les données d'incidence confirmées par PCR de 2010 à 2019. Le programme de vaccination MenACWY des adolescents en Angleterre et le programme de vaccination BEXSERO® des nourrissons ont tous deux débuté en 2015.

L'analyse a utilisé deux modèles de régression de Poisson pour estimer l'impact de BEXSERO® sur les cas de maladie causés par sérotype W en Angleterre chez les nourrissons. Le premier modèle estime l'impact direct du vaccin sur l'incidence de la maladie. Ce modèle a produit des ratios de taux d'incidence comparant l'incidence avant et après la vaccination BEXSERO® en fonction de l'éligibilité des nourrissons à la vaccination BEXSERO®. Le second modèle prédit l'incidence de la maladie chez les nourrissons de moins de 5 ans en l'absence de vaccination BEXSERO® et MenACWY. Les chercheurs ont supposé que l'incidence annuelle d'IIM W continuerait à augmenter pendant quatre ans après 2015, ou qu'elle continuerait pendant un an puis plafonnerait.

Le Tableau 27 présente les rapports des taux d'incidence pour chaque groupe d'âge au cours de la période d'étude, en comparant l'incidence observée d'IIM W dans les cohortes admissibles à la vaccination BEXSERO® à l'incidence estimée sur la base du modèle de Poisson pour les tendances de la maladie en l'absence de vaccination.

Tableau 27. Les ratios des taux d'incidence (IRR) de la maladie IIM W confirmée en laboratoire dans les cohortes d'enfants éligibles à la vaccination BEXSERO, comparés à l'incidence estimée à partir des tendances de la maladie dans les cohortes d'enfants (âgés de 12 ans maximum) non éligibles à la vaccination BEXSERO®.

Tranche d'âge	IRR [IC 95 %] 2015-16	IRR [IC 95 %] 2016-17	IRR [IC 95 %] 2017-18	IRR [IC 95 %] 2018-19
9 à 17 semaines	1,65 [0,54 ; 5,02]	0,75 [0,21 ; 2,63]	1,31 [0,34 ; 5,02]	0,00 [0,00 ; 0,84]
18 semaines à <1 an	0,34 [0,15 ; 0,81]	0,33 [0,14 ; 0,76]	0,82 [0,33 ; 2,03]	0,21 [0,06 ; 0,72]
1 an	-	0,53 [0,23 ; 1,25]	0,09 [0,01 ; 0,75]	0,32 [0,09 ; 1,17]
2 ans	-	-	0,94 [0,27 ; 3,31]	0,20 [0,02 ; 1,73]
3 ans	-	-	-	0,62 [0,15 ; 2,56]

(67)

La réduction globale des cas d'IIM W attribuable à la vaccination BEXSERO® a été de 98 cas [IC 95 % : 34 ; 201] pendant quatre ans pour les enfants éligibles au vaccin. Le deuxième modèle (BEXSERO® et vaccination Men ACWY versus aucun) a estimé que la réduction totale des cas d'IIMW (en soustrayant les cas observés de la prévision basée sur l'une des hypothèses énumérées ci-dessus) était de 212 dans le cas conservateur, et de 997 dans le cas extrême. Cela a conduit les chercheurs à conclure que BEXSERO® a réduit la charge de morbidité de MenW de 98 cas pendant quatre ans, tandis que le programme de vaccination MenACWY a réduit la charge de morbidité de 114 à 899 cas.

Sur la base de ces estimations de réduction des cas, les chercheurs ont estimé que l'efficacité directe du vaccin BEXSERO® contre les cas de MenW chez les nourrissons était de 34 % [IC 95 % : -472 ; 83] pour les nourrissons de moins d'un an, et de 88 % [IC 95 % : -29 ; 98] pour les nourrissons de plus d'un an. Les larges intervalles de confiance ont été décrits comme secondaires aux petits nombres de cas dans l'ensemble au cours de la période d'étude.

3.6.1. Conclusions des données sur l'impact sur les autres souches

Des données d'observation provenant du Royaume-Uni et utilisant des souches W de méningocoques provenant d'épidémies depuis 2009 suggèrent que BEXSERO® pourrait induire une réponse immunitaire vis-à-vis des souches W, mais cet impact n'a pas encore été démontré dans un essai clinique qui évalue l'efficacité du vaccin à prévenir l'infection causée par ces souches.

L'analyse de l'incidence observée par rapport à l'incidence attendue d'IIM W en Angleterre est prometteuse, et bien que les intervalles de confiance pour l'efficacité estimée du vaccin soient larges, les résultats suggèrent qu'il pourrait y avoir un impact potentiel sur les IIM W en raison des composants du vaccin.

L'étude de Biolchi et al. suggère que la couverture des souches pourrait être plus large que les seules souches B et W. Ces données sont encourageantes mais ne permettent pas encore de conclure à une large efficacité du vaccin contre de multiples sérogroupes de méningocoques.

3.7. Sécurité et tolérance

3.7.1. Chez les nourrissons et les enfants

3.7.1.1. Revues systématiques

La revue systématique publiée par Watson et al. en 2016 a résumé les données de sécurité et de tolérance de BEXSERO® et de son utilisation dans deux pays (46).

- ➔ Des données provenant des États-Unis (68) après l'utilisation du vaccin lors de deux flambées épidémiques dans des universités ont montré qu'après l'administration de 28 229 doses à 15 236 personnes, BEXSERO® a été associée à deux événements indésirables graves (rhabdomyolyse et anaphylaxie) (0,13 événement pour 1000 personnes vaccinées), les deux personnes se sont complètement rétablies. Les autres événements indésirables graves signalés pendant la flambée n'étaient pas liés au vaccin.
- ➔ Suite à l'épidémie au Québec en 2014, les questionnaires envoyés aux personnes vaccinées ont démontré que 6 % des répondants (794 sur 13230) ont consulté un médecin sept jours après la première dose, et 9 % (860 sur 9559) après la deuxième dose (69). En outre, 2,9 % et 5,7 % des répondants ont déclaré s'être absents du travail ou de l'école après la première ou la deuxième dose, respectivement. Aucun problème de santé inattendu lié au vaccin n'a été signalé. La manifestation la plus fréquente était la douleur au point d'injection (97 % des 2073 personnes ayant déclaré une manifestation), la fièvre et les malaises étant fréquents chez les personnes ayant déclaré des événements indésirables. Deux enfants ont été hospitalisés, et se sont complètement rétablis, à la suite d'événements indésirables graves qui auraient pu être liés à la vaccination (une réaction allergique, une crise convulsive fébrile).

3.7.1.2. Les autres études

La sécurité et la tolérance de BEXSERO® ont été évaluées dans plusieurs études depuis la publication du rapport HCSP en 2013. Vesikari et al. (26) ont rapporté les résultats des essais de phase 3 chez

des nourrissons et des enfants âgés de 12 mois, où BEXSERO® a été administré avec d'autres vaccins de routine. Pour les enfants ayant reçu le vaccin, la manifestation la plus fréquente était la douleur au point d'injection (87 % des 2477), avec 723 cas décrits comme une sensibilité sévère. Un érythème a été signalé pour 83 % des enfants, une induration pour 77 % et un gonflement pour 47 %. Ces manifestations étaient plus fréquentes chez les enfants ayant reçu BEXSERO® que chez les enfants ayant reçu d'autres vaccins (DTCoq, PCV7, MenC). Lorsque la dose de rappel de BEXSERO® a été administrée, elle l'a été soit en même temps que le RORV, soit seule, les taux de manifestation ont été similaires pour les deux groupes.

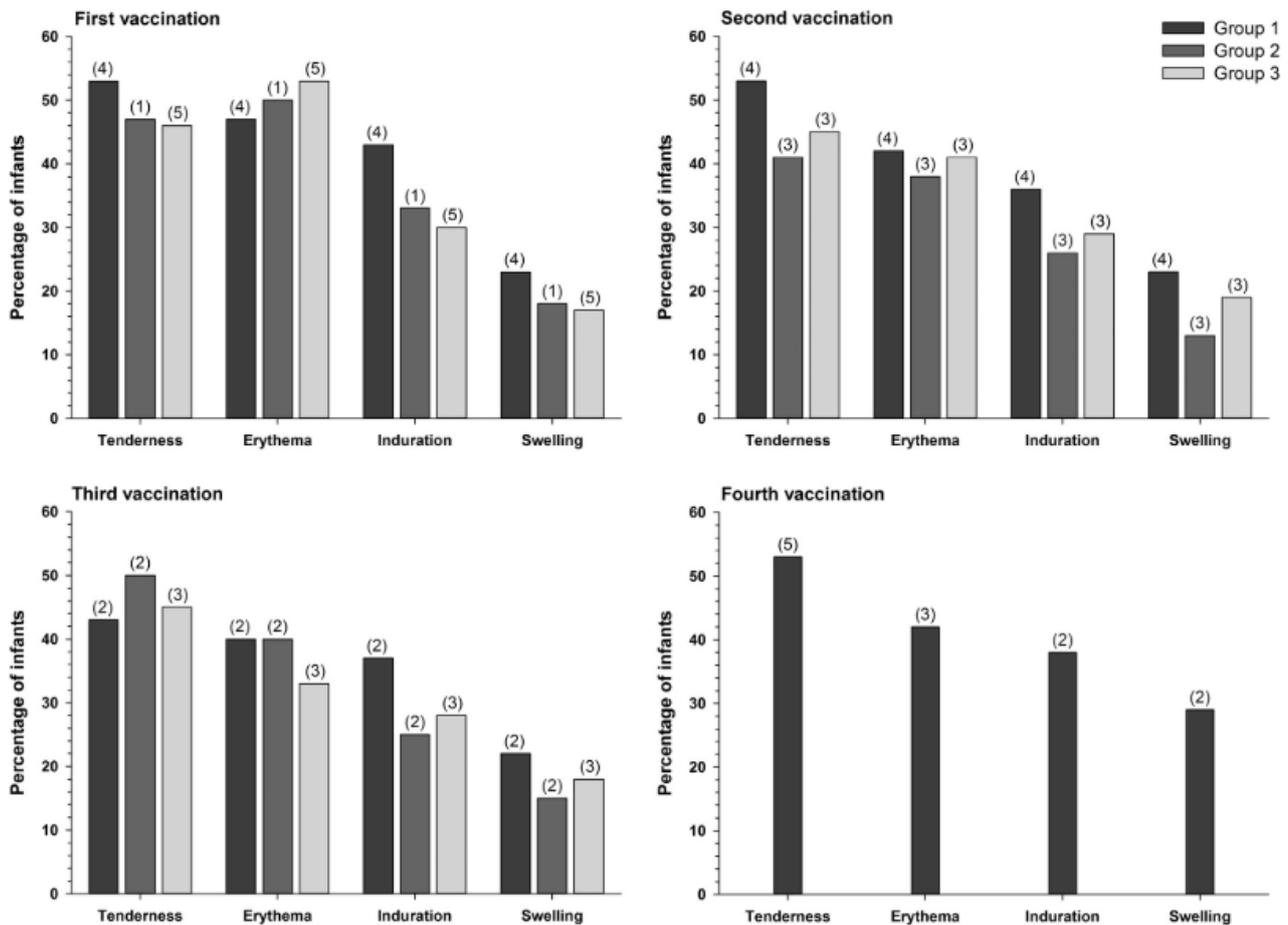
Les manifestations systémiques étaient plus fréquentes chez les enfants ayant reçu BEXSERO® que pour les autres vaccins. Quatre-vingt-treize pour cent des 2478 enfants qui ont reçu le vaccin avec d'autres vaccins de routine ont signalé une irritabilité, contre 83% pour 659 qui ont reçu les vaccins de routine seuls ou les vaccins de routine avec un vaccin MenC conjugué. Pour toutes les manifestations étudiées (changement des habitudes alimentaires, somnolence, vomissements, diarrhée, pleurs inhabituels, éruptions cutanées, utilisation d'antipyrétiques), à l'exception de la fièvre sous surveillance médicale, l'utilisation de BEXSERO® a été associée à des taux plus élevés de manifestations post vaccination.

Une étude de suivi publiée en 2015 (31) n'a fait état d'aucun décès ou événement indésirable grave lié à la vaccination d'enfants avec BEXSERO® ou avec d'autres vaccins de routine. BEXSERO® a été administré à l'âge de 24 à 26 mois, soit avec un schéma à une dose, soit un schéma à deux doses. Après la première dose du vaccin, 56-57% des enfants ont présenté une manifestation (10% ont été décrites comme sévères), 66-67% après leur deuxième dose (16-18% sévères). Après une troisième dose de vaccin, 94 % des enfants ont présenté des douleurs (18 % grave).

Une étude publiée par Martinon-Torres et al. a comparé la sécurité de plusieurs schémas de vaccination, notamment les schémas 2+1 et 3+1 pour les nourrissons ainsi que les schémas de rattrapage pour les enfants âgés de 2 à 10 ans (22). Tous les enfants ont été observés pendant 30 minutes après la vaccination, les manifestations ont été aussi enregistrées pendant les sept jours suivant la vaccination. Les groupes 1 à 4 comprenaient 239, 234, 243 et 395 participants ayant reçu les schémas de vaccination attribués.

La Figure 14 compare les pourcentages de nourrissons ayant « déclaré » des manifestations dans les groupes 1 (schéma 3+1 à 2,5, 3,5, 5 et 11 mois), 2 (schéma 2+1 à 3,5, 5 et 11 mois) et 3 (schéma 2+1 à 6, 8 et 11 mois). Les taux de manifestations rapportés pour les schémas 3+1 et 2+1 sont similaires.

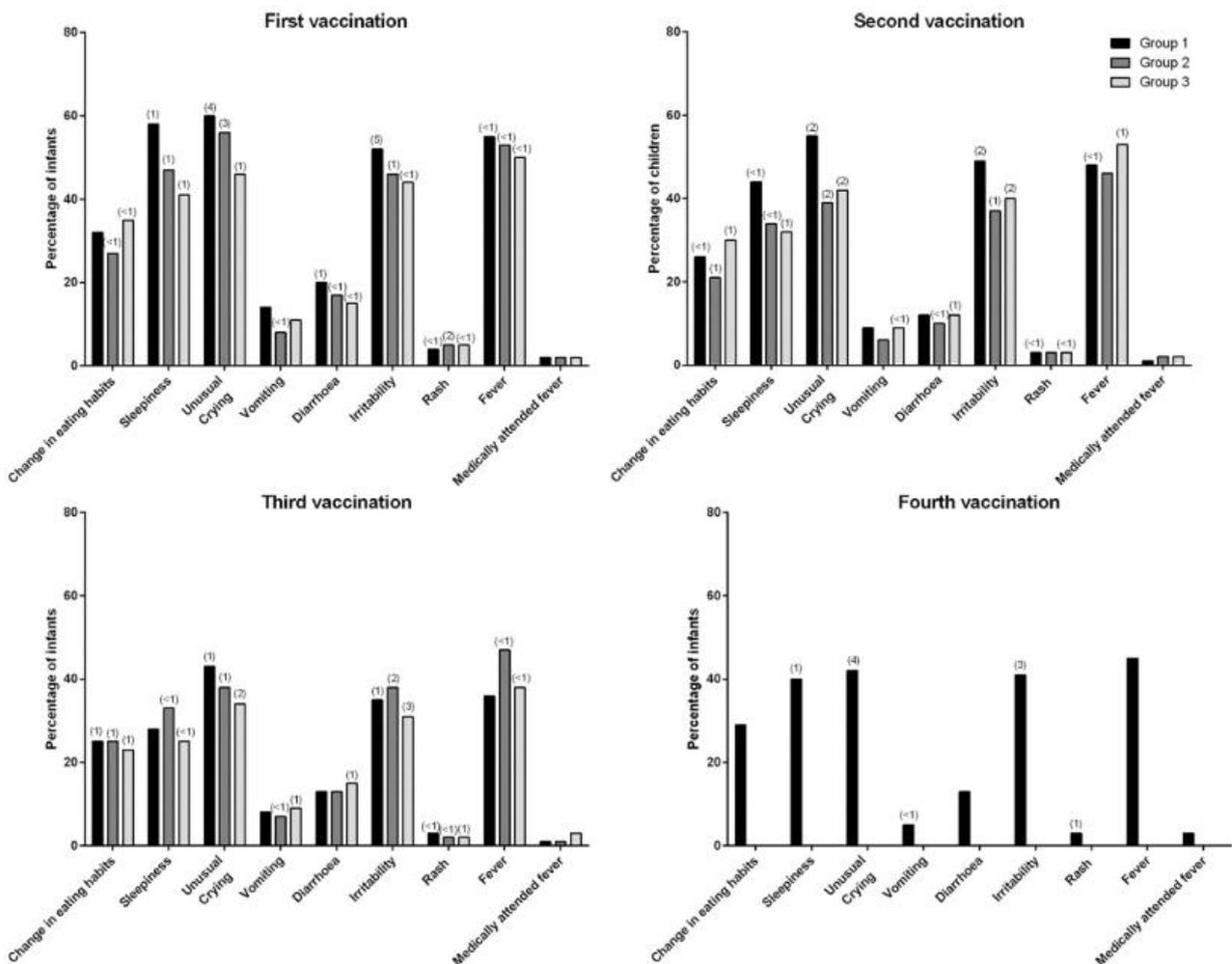
Figure 14. Pourcentage de nourrissons déclarant des manifestations après chaque vaccination dans les groupes 1-3. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de manifestations graves.



(22)

Les taux de fièvre après chaque dose étaient similaires dans les trois schémas pour les groupes 1 à 3, avec moins de rapports de fièvre pour la troisième dose que pour la première et la deuxième (Figure 15). Aucun signal n'a été détecté au cours de l'étude. Des événements indésirables non sollicités ont été signalés par 75 à 79 % des enfants, selon le groupe, et 16 à 25 % ont été considérés comme potentiellement liés au vaccin. Les événements indésirables les plus fréquents chez les nourrissons étaient l'induration pendant plus de 7 jours, signalée pour 23% des nourrissons du groupe 1 (schéma 3+1), et l'infection des voies respiratoires chez 22% des nourrissons des groupes 2 et 3 (schéma 2+1).

Figure 15. Pourcentage de nourrissons signalant des événements indésirables après chaque vaccination dans les groupes 1-3. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de manifestations graves.



(22)

Le groupe 4 concerne les enfants de 2 à 10 ans ayant bénéficié d'un schéma de rattrapage. Dans ce groupe, on observe moins d'événements indésirables signalés chez les enfants plus âgés, de 6 à 10 ans, que chez les enfants de 2 à 5 ans (34 % et 56 % respectivement). L'induration (7 % des enfants âgés de 2 à 5 ans) et la fièvre (4 % des enfants âgés de 6 à 10 ans) ont été les événements indésirables les plus fréquents.

Deux nourrissons ont été retirés de l'étude en raison d'événements indésirables, dont aucun n'a été considéré comme lié au vaccin (anomalie congénitale du système nerveux central dans le groupe 1, et spasmes musculaires dans le groupe 2). Trois des 45 événements indésirables graves ont été considérés comme étant peut-être liés au vaccin. Une fièvre a été signalée chez deux nourrissons et a disparu dans les trois jours suivant son apparition. Un nourrisson du groupe 3 a développé une arthrite idiopathique juvénile 110 jours après la troisième vaccination, qui n'était pas résolue à la fin de l'étude.

Cette étude démontre un profil de sécurité similaire pour le schéma 2+1 et le schéma 3+1 chez les nourrissons. Aucun signal de sécurité n'a été détecté pour les nourrissons ou les enfants plus âgés de l'étude.

Un essai qui a administré BEXSERO® à des enfants de quatre ans, n'ayant jamais été vaccinés ou ayant déjà reçu le vaccin selon un calendrier 3+1, a rapporté des données de sécurité (27). Tous les participants ont été observés pendant 30 minutes après l'administration d'une cinquième dose, puis

toute manifestation a été signalée dans les 6 mois suivant cette vaccination. Deux cent six enfants qui n'avaient pas été vaccinés avec BEXSERO® ont été inscrits, ainsi que 229 enfants déjà vaccinés.

L'événement indésirable le plus fréquent était la douleur au point d'injection, de 84 % à 100 % des participants dans les groupes des enfants déjà vaccinés (11 % à 32 % ont signalé une douleur intense) et 91 % dans le groupe des enfants n'ayant jamais été vaccinés (13 % grave). Un à six pour cent des participants n'ayant jamais été vaccinés ont déclaré avoir ressenti une douleur sept jours après la vaccination, mais la majorité des participants ayant déclaré une douleur ont également déclaré que celle-ci s'était dissipée dans les deux jours suivant la vaccination.

Des changements dans les habitudes alimentaires ont été signalés par 26 % à 48 % des participants déjà vaccinés, contre 24 % des participants n'ayant jamais été vaccinés. Les autres événements indésirables signalés étaient la somnolence (37 % à 72 %, contre 37 %), les vomissements (4 % à 12 %, contre 4 %), la diarrhée (5 % à 15 %, contre 5 %), l'irritabilité (47 % à 74 %, contre 33 %), les maux de tête (5 % à 35 %, contre 12 %), l'arthralgie (21 % à 47 %, contre 22 %), les éruptions cutanées (0 % à 26 %, contre 7 %) et la fièvre $\leq 38^{\circ}\text{C}$ (4 % à 21 %, contre 10 %). Les seuls événements indésirables graves signalés dans le mois suivant le premier vaccin étaient une laryngite et un traumatisme, qui n'étaient pas liés au vaccin.

Une étude de suivi visait à évaluer la sécurité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de BEXSERO® suivant plusieurs schémas de vaccination différents (y compris aucune vaccination antérieure) a été publiée en 2018 (18). Cette étude a examiné la sécurité d'une dose de rappel de 24 à 36 mois après la dernière dose, ou de deux doses chez des participants n'ayant jamais été vaccinés. Les enfants précédemment vaccinés avaient reçu soit le schéma 3+1 ou 2+1, soit un schéma 2+0 pour les enfants plus âgés, âgés de 2 à 10 ans. Les enfants n'ayant jamais été vaccinés et âgés de 35 mois à 12 ans ont reçu deux doses de rappel. Les manifestations et les événements indésirables ont été enregistrés 7 jours après la vaccination, et les participants ont été suivis pendant 6 mois (enfants déjà vaccinés) ou 12 mois (enfants n'ayant jamais été vaccinés). Le nombre de participants était de 851, dont 391 enfants précédemment vaccinés qui ont reçu une dose de rappel, 205 enfants n'ayant jamais été vaccinés qui ont reçu deux doses de rappel, et 255 enfants « témoins » qui n'ont pas reçu de dose de rappel.

Au moins un événement indésirable a été signalé au cours de la période de suivi de sept jours par 94 % à 97 % des participants du groupe précédemment vacciné, les taux étaient similaires pour le groupe n'ayant jamais été vacciné. La sensibilité et la douleur au point d'injection ont été les manifestations les plus fréquentes. Les événements indésirables systémiques les plus fréquents étaient l'irritabilité (environ 55 % à 60 %, données présentées uniquement sur les graphiques), le malaise (environ 40 %) et les céphalées (environ 30 %). Aucun événement indésirable grave n'a été signalé.

L'innocuité de la vaccination BEXSERO® chez les enfants ayant un déficit en complément et une fonction splénique altérée a été rapportée par Martinon-Torres en 2018 (29). Les participants (40 avec déficit en complément, 112 avec asplénie, 87 « témoin sain ») âgés de 2 à 17 ans ont reçu 2 doses de BEXSERO® à 2 mois d'intervalle. Parmi les enfants de 2 à 5 ans, le pourcentage d'enfants ayant déclaré de la fièvre après chaque dose était de 17 % pour ceux avec un déficit en complément, de 11 % pour ceux avec une asplénie. Plus d'enfants ont déclaré de la fièvre après la première dose dans le groupe des enfants en bonne santé ayant le même âge que pour la deuxième dose (31 % et 8 % respectivement). Pour les enfants plus âgés, de 6 à 17 ans, 18 % et 4 % des participants présentant une carence en complément ont déclaré de la fièvre après la première et la deuxième dose respectivement, les taux étaient de 3 % et 4 % pour tous les autres participants. Sept événements indésirables ont été signalés au total, dont aucun n'était lié à la vaccination (appendicite, gastro-entérite, 2 infections respiratoires, commotion cérébrale, amygdalite, thrombus intracardiaque).

3.7.1.3. Évaluations de la sécurité de BEXSERO® après ou pendant les campagnes de vaccination

Plusieurs études sur la sécurité et la tolérance de BEXSERO® ont été publiées après l'introduction du vaccin dans les campagnes de vaccination d'autres pays, soit dans le cadre de programmes d'atténuation des épidémies, soit dans le cadre de campagnes de vaccination nationales, depuis la publication du rapport du HCSP.

Évaluations de la sécurité menées pendant les épidémies

Lors d'une épidémie de méningococcie au Québec (Canada) en 2014, plus de 59 000 personnes ont été ciblées pour une vaccination contre le méningocoque B avec BEXSERO® (70). En juillet 2015, 83 % de ce groupe (à partir de 2 ans) avaient reçu leur première dose de vaccin et 77 % avaient reçu leur deuxième dose, tandis que 40 % des nourrissons de moins de 2 ans avaient reçu quatre doses du vaccin. Une surveillance active des événements indésirables après la vaccination a été menée dans les 7 jours suivant chaque dose.

Une prophylaxie antipyrétique a été recommandée pour les jeunes enfants de moins de 2 ans, et 90 % de cette cohorte a reçu cette prophylaxie, mais 65 % des enfants plus âgés l'ont également reçue. La fièvre a été signalée dans les 7 jours suivant la vaccination par 11 % et 13 % des receveurs après la première et la deuxième dose respectivement. La grande majorité des cas de fièvre ont été signalés à des températures inférieures à 40°C. Il est important de noter que les deux premières doses de BEXSERO® pour les jeunes nourrissons ont été administrées avec d'autres vaccinations pédiatriques de routine, ce qui semble avoir augmenté la fréquence de la fièvre (ratio de fréquence de 2,77 pour les nourrissons âgés de 2 à 6 mois [IC 95 % : 1,74 ; 4,41]). La prophylaxie n'a pas réduit la température moyenne des participants, mais elle a réduit la fréquence des déclarations chez les jeunes nourrissons, sans effet observé chez les enfants plus âgés.

Les affections les plus fréquemment déclarées lors d'une période d'absentéisme ou d'une consultation médicale après la vaccination étaient un malaise (4,2 %), des manifestations locales au point d'injection (3,6 %) et des problèmes gastro-intestinaux (2,7 %). Douze participants ont déclaré avoir souffert d'arthralgie dans les sept jours suivant la vaccination. Six participants ont eu des convulsions fébriles, et deux d'entre eux ont été hospitalisés pendant 24 heures. Vingt et un participants ont déclaré des manifestations de type allergique, dont un évoquant une anaphylaxie. Trois participants ont été hospitalisés pour des bronchospasmes, trois pour une bronchiolite et un pour une adénite mésentérique virale dans les 7 jours suivant la vaccination.

Les auteurs de cette étude ont conclu que les taux de fièvre rapportés étaient similaires à ceux des essais cliniques de BEXSERO®. Les taux des autres manifestations étaient également similaires à ceux rapportés dans les essais cliniques. Cette étude a également démontré l'absentéisme et les consultations médicales fréquents associés à l'administration de BEXSERO®.

Une étude de suivi publiée l'année suivante a examiné le lien potentiel entre le syndrome néphrotique et BEXSERO® (71). Quatre cas confirmés de syndrome néphrotique ont été signalés dans l'année suivant la campagne de vaccination (incidence de 17,7 pour 100 000). Le taux d'hospitalisation pour syndrome néphrotique était 3,6 fois plus élevé chez les personnes vaccinées que dans la population de la province à l'époque [IC 0,7 ; 11,8, p = 0,12], et plus de 8 fois plus élevé que dans la population de la région au cours des 8 années précédentes (RR 8,3 [IC 95 % : 1,1 ; 62,0, p = 0,039]). L'absence d'un mécanisme physiopathologique clair pour cette maladie et le fait qu'aucun cas de cette maladie n'ait été signalé dans les essais cliniques de BEXSERO® ont amené les auteurs à recommander que des investigations supplémentaires soient menées sur ce lien possible. Ces données sont en contradiction avec une étude sur les hospitalisations et les diagnostics du syndrome néphrotique en

Angleterre, publiée en 2020, chez les enfants de moins de 2 ans. Les diagnostics du syndrome néphrotique de septembre 2005 à avril 2019 ont été analysés mais aucune démonstration d'un taux plus élevé de diagnostics n'a été rapportée (72). Une comparaison de l'incidence des premiers épisodes du syndrome néphrotique entre les périodes pré-vaccinales et post-vaccinales n'a montré aucune démonstration d'un risque accru de la maladie pour les enfants éligibles à la vaccination BEXSERO® (les rapports des taux d'incidence étaient de 1,06 [IC 95 % : 0,53 ; 2,14] pour les nourrissons âgés de 2 à 5 mois ; 1,12 [IC 95 % : 0,47 ; 2,67] pour les nourrissons âgés de 6 à 11 mois ; 1,01 [IC 95 % : 0,53 ; 1,91] pour les nourrissons âgés de 12 à 17 mois ; 1,07 [IC 95 % : 0,71 ; 1,60] pour les nourrissons âgés de 18 à 23 mois). Une analyse secondaire incluant les rémissions de la maladie n'a pas non plus montré de risque plus élevé de la maladie.

BEXSERO® a été utilisé lors d'une épidémie d'IIM causée par le sérotype B en 2016 dans la région Auvergne-Rhône-Alpes en France, avec une couverture vaccinale estimée à 47% pour une dose et 40% pour deux doses (73). La population cible était constituée de tous les individus de la région âgés de 2 mois à 24 ans. Sur 4062 doses administrées, 152 notifications ont été reçues dans le cadre d'une étude de suivi de pharmacovigilance renforcée (3,7 notifications pour 100 doses administrées). Au total, 309 événements indésirables ont été décrits dans les notifications, aucun n'étant considéré comme grave selon les critères de gravité de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Quatre notifications ont été jugées médicalement pertinentes, dont une pour des éruptions cutanées, les trois autres étant conformes au RCP du vaccin.

Évaluations de sécurité menées dans les établissements de santé au Royaume-Uni et en Allemagne

Un examen des consultations dans les services d'urgence des hôpitaux d'Irlande du Nord en 2017 pour les nourrissons âgés de 30 à 180 jours a fait état de 35 consultations dues à des symptômes survenus après la vaccination par BEXSERO®, dans les 4 jours suivant la vaccination (74). Ces données représentent 0,8 % de la population cible du programme de vaccination. La grande majorité des nourrissons qui ont participé au programme (94 %) ont reçu du paracétamol après la vaccination, et 86 % des participations étaient dues à des symptômes survenus après la première vaccination. De la fièvre a été signalée chez 80 % des nourrissons, l'irritabilité (71 %), une alimentation réduite (63 %) et à la fois la fièvre et l'irritabilité (57 %) étant les symptômes les plus fréquemment présentés. La leucocytose était présente chez 16 nourrissons (sur les 22 pour lesquels des tests sanguins ont été effectués). Dix-huit nourrissons ont été admis avec une durée médiane de séjour de 16,5 heures (entre 11 et 64 heures).

Une étude similaire dans les services d'urgence des hôpitaux en Angleterre a examiné les admissions pour les événements indésirables après la vaccination par BEXSERO® (75). Les dossiers des nourrissons âgés de 1 à 6 mois présentant des événements indésirables après la vaccination avant l'introduction du vaccin et pendant 12 mois après le début du programme de vaccination ont été comparés dans le Oxford University Hospital Trust. Le taux de fréquentation pour 1000 vaccinations est passé de 1,03 à 3,4 suite à l'introduction de BEXSERO® pour les nourrissons âgés de 2 mois, et de 0,14 à 1,13 et 4 mois. Les taux d'admission, de ponctions lombaires, de ponctions veineuses et d'utilisation d'antibiotiques par voie intraveineuse ont également augmenté pour les deux groupes d'âge.

Des données écossaises ont montré un risque accru d'hospitalisation pour fièvre chez les nourrissons âgés de moins et de 1 an dans les 3 jours suivant la vaccination par BEXSERO® (76). Avant l'introduction du vaccin, l'incidence relative des hospitalisations pour fièvre aiguë avant 1 an dans les hôpitaux écossais était de 3,00 pour 100 000 [IC 95 % : 1,99 ; 4,53], et elle est passée à 10,78 [IC 95 % : 8,31 ; 14,00] pour la première dose dans les 12 mois suivant le début du programme. Une augmentation de 0,43 [IC 95 % : 0,14 ; 1,36] à 2,20 [IC 95 % : 1,27 ; 3,83] a été observée pour la deuxième dose,

et 2,51 [IC 95 % : 1,47 ; 4,27] à 9,80 [IC 95 % : 7,06 ; 13,60] a été signalée pour la troisième dose. Il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence des convulsions dans les 3 jours suivant la vaccination, ni des ponctions lombaires.

Une étude sur la sécurité de la vaccination BEXSERO® chez les prématurés a été publiée en 2017 (77). Il s'agissait d'une analyse de questionnaires envoyés à des unités néonatales en Angleterre qui indiquait que 7% des prématurés (<35 semaines de gestation) ayant reçu du paracétamol immédiatement après leur vaccination avaient de la fièvre, contre 20% sans paracétamol ($p = 0,06$). D'autres comparaisons entre les deux groupes n'ont montré aucune différence dans l'incidence de l'apnée, de la bradycardie, de la désaturation et de l'assistance respiratoire après la vaccination.

Une autre étude réalisée en Angleterre a examiné les taux de fréquentation des cliniques médicales pour la fièvre chez les nourrissons admissibles à la vaccination après l'introduction du programme de vaccination BEXSERO® en 2015 (78). Les données ont été extraites des bases de données des médecins (un échantillon de 34% de tous les médecins d'Angleterre) pour évaluer les changements dans les taux de fièvre, quelle qu'en soit la cause. Sur une période de trois ans (deux ans avant l'introduction de BEXSERO® et un an après), 1089 consultations de nourrissons âgés de 0 à 18 semaines ont été attribuées à la fièvre. Pour les groupes d'âge admissibles à chaque dose du calendrier de primovaccination, les rapports de taux d'incidence étaient de 1,58 [IC 95 % : 1,22 ; 2,05] (nourrissons âgés de 7 à 10 semaines, dose 1) et de 1,47 [IC 95 % : 1,17 ; 1,86] (nourrissons âgés de 15 à 18 semaines, dose 2). Ces données suggèrent qu'il y a eu une augmentation de la fréquentation des cliniques médicales en Angleterre pour les nourrissons, attribuable à la fièvre. Il n'y avait pas de preuve d'un changement du taux de fièvre dans les cliniques médicales pour les autres groupes d'âge (0 à 6 semaines 0,97 [IC 95 % : 0,74 ; 1,28], 11 à 14 semaines 1,13 [IC 95 % : 0,86 ; 1,49]).

Les notifications de manifestations au cours de la période allant de septembre 2017 à mai 2017 ont été analysées pour évaluer l'incidence de la fièvre, des manifestations locales, de la maladie de Kawasaki, des convulsions et de la mort subite chez les nourrissons âgés de 2 à 18 mois au Royaume-Uni (79). Au total, 902 notifications de manifestations indésirables présumées (2429 manifestations indésirables présumées au total) ont été évaluées, dont 467 notifications de manifestations graves. Les manifestations les plus courantes signalées concernaient des troubles généraux et des problèmes au niveau du site d'administration (1027 au total, 593 graves), des troubles de la peau et des tissus sous-cutanés (297 au total, 173 graves), des troubles du système nerveux (203 au total, 20 graves) et des troubles gastro-intestinaux (166 au total, 65 graves). Cinq manifestations présumées ont été signalées comme étant mortelles, mais un cas s'est produit chez un enfant ayant dépassé l'âge admissible à la vaccination et un cas a ensuite été attribué à un problème médical existant. Les autres décès sont survenus à un rythme similaire à celui prévu pour le SIDS dans cette population (rapport observé/attendu de 0,44 [IC 95 % : 0,12 ; 1,14]). Les auteurs ont noté une découverte inattendue de 160 rapports de manifestations locales décrites comme un nodule persistant au site d'injection. Les auteurs ont indiqué que le profil de sécurité du vaccin était conforme à celui observé au cours des essais cliniques et que les données ne soulevaient aucun problème de sécurité.

La surveillance post-commercialisation en Allemagne a également indiqué qu'aucun problème de sécurité n'avait été soulevé à partir des données sur les effets indésirables présumés du vaccin BEXSERO® après son introduction en novembre 2013 (80). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient similaires à ceux de l'étude réalisée en Angleterre (79), avec 41,6 % des 469 rapports concernant des nourrissons âgés de 28 jours à 23 mois, attribuables à des troubles généraux et à des conditions au site d'administration, 14,5 % à des troubles du système nerveux, 10,0 % à des troubles de la peau et des tissus sous-cutanés et 4,1 % à des troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs.

3.7.1.4. Effet du paracétamol prophylactique sur la sécurité et la tolérance

Le paracétamol prophylactique est recommandé pour réduire l'incidence et la gravité de la fièvre (28). Lorsque BEXSERO® a été administré selon un schéma 3+1 à 360 nourrissons (âgés de 55 à 89 jours), dont 181 ont reçu BEXSERO® et 179 ont reçu BEXSERO® avec du paracétamol prophylactique (une dose immédiatement avant ou après la vaccination, plus 2 doses supplémentaires à intervalles de 4 à 6 heures après celle-ci), presque tous les nourrissons ont présenté un effet indésirable (douleur, érythème, induration, enflure) dans les sept jours suivant chaque dose (98 % après la dose 1, 96 % après la dose 2 et 92 % après la dose 3 pour le groupe ayant reçu BEXSERO®, et 99 %, 100 % et 96 % pour le groupe ayant reçu BEXSERO® plus paracétamol respectivement). Un groupe de contrôle a reçu trois doses de MENJUGATE® et moins de nourrissons ont présenté des effets indésirables après leur vaccination (90 %, 84 % et 79 % respectivement).

La manifestation la plus fréquente a été la douleur, qui s'est manifestée chez 63 %, 66 % et 56 % des nourrissons ayant reçu BEXSERO® pour chaque dose respectivement, mais elle a diminué à 44 %, 47 % et 37 % lorsque BEXSERO® a reçu du paracétamol prophylactique. Les nourrissons qui ont reçu du paracétamol ont signalé moins de manifestations systémiques (84 % contre 92 % pour la première dose, 82 % contre 92 % pour la deuxième dose et 71 % contre 81 % pour la troisième dose) à la somnolence, aux vomissements, à la diarrhée, à l'irritabilité, aux pleurs, à l'éruption, au changement des habitudes alimentaires et à la fièvre.

Tableau 28 indique le pourcentage de nourrissons fiévreux après chaque dose. Moins de nourrissons avaient de la fièvre avec une température entre 38 et 39,9 °C lorsque BEXSERO® a été administré avec du paracétamol.

Tableau 28. Pourcentage de nourrissons fébriles jusqu'à une semaine après chaque dose de vaccin

	BEXSERO®				BEXSERO® + paracétamol				MENJUGATE®			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
<38.0°C	29	23	43	30	47	43	63	41	76	61	74	31
38.0°C à 38.9°C	49	62	50	50	48	51	34	50	23	34	23	46
39.0°C à 39.9°C	20	15	7	19	4	5	3	10	1	4	1	19
≥40.0°C	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1

(28)

Une autre étude menée en Angleterre auprès de nourrissons prématurés a évalué l'impact du paracétamol prophylactique avec la vaccination BEXSERO® sur le risque d'effets indésirables (81). Cette étude réexamine rétrospectivement les dossiers médicaux des nourrissons qui ont reçu leur première ou deuxième dose de BEXSERO® et vérifie si un événement indésirable post-vaccinal (nombre de nourrissons ayant une température de $\geq 37,5^\circ\text{C}$; température la plus élevée ; nombre de nourrissons évalués pour la septicémie ; nombre de nourrissons recevant des antibiotiques par voie intraveineuse) a été enregistré pendant leur période de présence dans une unité néonatale. Des comparaisons ont été faites entre les enregistrements de l'époque précédant la vaccination (septembre 2014 à septembre 2015), l'époque de la vaccination BEXSERO® sans paracétamol (septembre 2015 à mars 2016) et l'époque de la vaccination BEXSERO® avec paracétamol (juin 2016 à mai 2018).

Les données de 95 vaccinations ont montré qu'une proportion plus élevée de prématurés développait une température $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ lorsque BEXSERO® était administré sans paracétamol par rapport à l'époque précédant la vaccination (RR 4,04 [IC 95 % : 1,23 ; 13,35], $p = 0,022$), une plus grande proportion a été soumise à un dépistage de la septicémie (RR 21,94 [IC 95 % : 1,32 ; 364,10], $p = 0,031$) et ont reçu des antibiotiques par voie intraveineuse (RR 18,56 [IC 95 % : 1,10 ; 314,02], $p = 0,043$). Aucune différence n'a été signalée en comparant les nourrissons qui ont reçu BEXSERO® et du paracétamol à ceux de l'ère pré-vaccinale. Toutefois, l'introduction du paracétamol après la vaccination a été associée à une réduction de la proportion de prématurés présentant une température élevée (RR 0,47 [IC 95 % : 0,22 ; 0,98], $p = 0,043$), chez les nourrissons soumis à un dépistage de la septicémie (RR 0,09 [IC 95 % : 0,02 ; 0,41], $p = 0,002$) et chez les nourrissons ayant reçu des antibiotiques par voie intraveineuse (RR 0,11 [IC 95 % : 0,02 ; 0,51], $p = 0,005$).

3.7.1.5. Vaccination concomitante

Une étude randomisée de phase 3 portant sur 750 nourrissons ayant reçu BEXSERO®, MENVEO® ou les deux vaccins a démontré que la réponse immunitaire à la vaccination concomitante n'était pas inférieure à la vaccination unique (25). Les deux vaccins ont été administrés selon un schéma 3+1 à 3, 5, 7 et 13 mois, et tous les nourrissons ont été observés pendant au moins 30 minutes après chaque dose pour une réaction immédiate. Des événements indésirables ont été enregistrés pendant les 7 jours suivant la vaccination.

L'événement indésirable local le plus fréquent était la sensibilité, signalée chez 62 % à 68 % des nourrissons ayant reçu BEXSERO® et MENVEO® en concomitance (selon la dose), 60 % à 70 % des nourrissons ayant reçu BEXSERO® et 27 % à 31 % des nourrissons ayant reçu MENVEO®. La manifestation systémique la plus courante était les pleurs persistants (41 % à 52 %, 43 % à 58 %, 27 % à 36 % respectivement). L'incidence des événements indésirables n'a pas augmenté avec les doses suivantes pour aucun des trois groupes. Les deux vaccins ont été bien tolérés, administrés seuls ou en concomitance.

3.7.2. Chez les adolescents et les adultes

3.7.2.1. Revues systématiques et méta-analyses

Une revue des études sur la sécurité de BEXSERO® publiée en 2015 (33) résume les études de pré-enregistrement publiées entre 2011 et 2014 (10, 82-84). Ils ont également fait état de l'innocuité du vaccin lorsqu'il a été utilisé pour atténuer les épidémies aux États-Unis en 2013. Globalement, les études de sécurité n'ont démontré aucun problème de sécurité et que le vaccin a été bien toléré.

Une étude (84) a rapporté un cas de prurit jugé possible et prouvé lié à la vaccination avec BEXSERO®. Une deuxième étude (83) a rapporté deux cas d'arthrite juvénile qui étaient possiblement et probablement reliés à l'administration du vaccin. Une troisième étude (10) a fait état de cas de dyspnée, de tremblements des mains et de thyroïdite aiguë qui étaient possiblement et probablement reliés au vaccin.

3.7.2.2. Les autres études

Le profil de sécurité et la tolérance de BEXSERO® ont été évalués auprès d'adolescents et d'adolescents dans plusieurs études, dans le cadre d'essais cliniques et à partir de données de surveillance vaccinale à la suite d'une recommandation d'utilisation dans certains pays.

- ➔ Une étude sur la sécurité de la vaccination BEXSERO® chez les adolescents australiens a été publiée en 2020, détaillant les rapports de tolérance suite à la dispensation de 58637 doses de

BEXSERO® (85). 34 489 adolescents (âgés de 12 ans et plus) ont participé à l'étude, 30 522 ont reçu au moins une dose du vaccin et 28 155 adolescents ont reçu les deux doses (calendrier M0 et M2). La sécurité des vaccins a été contrôlée à l'aide du système de surveillance de la sécurité des vaccins d'Australie du Sud (SAVSS), un système de surveillance passive pour le suivi des effets indésirables après la vaccination.

124 adolescents ont signalé un événement indésirable après la première dose et 69 après la deuxième dose. Au total, 193 événements indésirables ont été signalés par 187 participants, soit une proportion de 0,33 % [IC 95 % : 0,28 ; 0,38]. Les facteurs associés à la déclaration d'un événement indésirable sont le nombre de doses (rapport de risque ajusté de 1,619 [IC 95 % : 1,168 ; 2,244] pour la dose 1 par rapport à la dose 2, $p = 0,004$), le sexe féminin (rapport de risque ajusté 1,409 [IC 95 % : 1,002 ; 1,980], $p = 0,049$) et l'âge (rapport de risque ajusté 0,771 [IC 95 % : 0,673 ; 0,883], $p < 0,001$ pour l'âge $n+1$ par rapport à l'âge n).

Les événements indésirables les plus fréquemment signalés pour l'une ou l'autre des doses ont été la manifestation au point d'injection ($n = 126$), les céphalées ($n = 99$), les nausées ou vomissements ($n = 93$) et les malaises ($n = 50$). 31 participants qui ont signalé un événement indésirable après la première dose ont décliné la deuxième dose : 2 participants ont été conseillés par leur médecin de famille de décliner la deuxième dose.

9 événements indésirables graves ont été signalés. Tous les rapports provenaient de participants âgés de 16 à 18 ans et tous les événements ont été jugés comme étant possible ou probablement liés au vaccin ou à la procédure de vaccination. 7 participants ont été hospitalisés (déshydratation, fièvre/malaise, anaphylaxie biphasique, scotome central bilatéral, réponse immunitaire liée au stress) et 2 événements médicalement significatifs ont été signalés (épaule gelée, fièvre/malaise/enzymes hépatiques élevées). Un patient a été jugé comme ayant un diabète de type 1 mal contrôlé, mais il avait des antécédents de cette maladie.

→ Dans un essai clinique publié en 2015, des sujets vaccinés et non vaccinés ont reçu une ou deux doses de BEXSERO® et ont rapporté tout événement indésirable survenu dans les jours suivant leur vaccination (57). Les participants ayant déjà reçu deux doses de BEXSERO® ont reçu une dose de rappel et les participants non vaccinés ont reçu deux doses à trente jours d'intervalle. Tous les participants étaient âgés de 15 à 24 ans, et les participants précédemment vaccinés avaient reçu deux doses, soit 4 ans ou 7,5 ans avant cette étude. Ceux qui avaient reçu le vaccin 7,5 ans auparavant l'avaient reçu à 1 mois, 2 mois, 6 mois d'intervalle. Les participants qui ont reçu le vaccin 4 ans avant cette étude l'ont reçu à un mois d'intervalle.

Des manifestations locales (induration, oedème, érythème, douleur) et systémiques (nausées, fatigue, myalgie, arthralgie, céphalées, fièvre) étaient sollicitées dans les 7 jours suivant chaque dose. D'autres événements indésirables ont été sollicités jusqu'à 30 jours après chaque dose. Les événements indésirables graves, y compris ceux qui ont nécessité des soins médicaux, ont été sollicités jusqu'à 60 jours après l'administration de la première dose.

Presque tous les participants (98 %) des deux groupes ont rapporté des douleurs dans les 7 jours suivant la vaccination (Tableau 29) (27 % des participants déjà vaccinés ont rapporté une douleur intense et 25 % des participants non vaccinés respectivement). La manifestation systémique la plus courante était la fatigue (58 % et 55 % respectivement). D'autres événements indésirables ont été signalés dans 32 % et 51 % (respectivement) des cas 30 jours après l'administration d'une dose. Un événement indésirable grave a été signalé chez un participant du groupe précédemment non vacciné, mais il a été jugé non lié au vaccin (appendicite). De nombreux participants n'ont pas signalé de fièvre (6 % et 4 % respectivement).

Tableau 29. Fréquence des effets indésirables (AEs) et effets indésirables graves après l'administration de BEXSERO®

	Group Primed	Group Naïve
Solicited AEs	N = 266	N = 254
Local reactions		
Any	258 (97%)	250 (98%)
Induration		
Any	54 (21%)	43 (17%)
Severe	1 (1%)	1 (1%)
Swelling		
Any	60 (23%)	43 (17%)
Severe	1 (1%)	0
Erythema		
Any	54 (21%)	29 (11%)
Severe	7 (3%)	2 (1%)
Pain		
Any	258 (98%)	250 (98%)
Severe	71 (27%)	63 (25%)
Systemic reactions		
Any	203 (76%)	191 (75%)
Nausea		
Any	56 (21%)	51 (20%)
Severe	4 (2%)	5 (2%)
Fatigue		
Any	155 (58%)	140 (55%)
Severe	26 (10%)	23 (9%)
Myalgia		
Any	120 (45%)	98 (39%)
Severe	21 (8%)	12 (5%)
Arthralgia		
Any	84 (32%)	63 (25%)
Severe	13 (5%)	10 (4%)
Headache		
Any	146 (55%)	125 (49%)
Severe	18 (7%)	19 (7%)
Fever		
Any (≥ 38 °C)	16 (6%)	9 (4%)
High fever (≥ 39.5 °C)	0	0
Unsolicited AEs	N = 275	N = 255
Any^b	87 (32%)	131 (51%)
General disorders and administration site conditions	40 (15%)	61 (24%)
Infection and infestations	30 (11%)	62 (24%)
Gastrointestinal disorders	2 (1%)	13 (5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	9 (3%)	7 (3%)
Nervous system disorders	9 (3%)	24 (9%)
Possibly or probably related unsolicited AEs	45 (16%)	80 (31%)
Medically-attended AEs	17 (6%)	34 (13%)
Serious AEs	0	1 (1%)

(57)

➔ Un essai clinique réalisé en Corée du Sud a permis d'évaluer les manifestations locales et les événements indésirables suivant la vaccination par BEXSERO® chez des adolescents de 11 à 17 ans (35). Les participants ont reçu deux doses de BEXSERO®, à un mois d'intervalle, et un groupe de contrôle a reçu une dose de placebo plus une dose de MENVEO®. Les manifestations ont été consignées dans un journal pendant les sept jours suivant chaque vaccination. Les manifestations locales d'intérêt étaient la douleur, l'érythème, l'œdème et l'induration. Les événements indésirables d'intérêt étaient la perte d'appétit, les nausées, la myalgie, l'arthralgie, les maux de tête et la fièvre. Des événements indésirables graves et des événements indésirables nécessitant des soins médicaux ont également été consignés.

La manifestation locale la plus courante a été la douleur au point d'injection (9 %, 16/174) chez les participants ayant reçu BEXSERO®, comparativement à 2 % (2/88) chez le groupe témoin. Au moins une manifestation locale ou un événement indésirable d'intérêt a été signalé par 95

% des participants ayant reçu BEXSERO® et 63 % du groupe témoin. Un plus grand nombre de participants ayant reçu BEXSERO® ont signalé d'autres événements indésirables que dans le groupe témoin (26 % comparativement à 11 %, 45/174 vs 10/88), dont 30 ont peut-être été associés à BEXSERO® (et 3 dans le groupe témoin étaient liés au placebo ou à MENVEO®). Deux participants ayant reçu BEXSERO® ont signalé des événements indésirables graves, dont un kyste parovarien et trois gastro-entérites. Ni l'un ni l'autre n'ont été considérés comme liés au BEXSERO®. Un participant du groupe ayant reçu BEXSERO® s'est retiré de l'étude en raison d'une lymphadénite nécrosante histiocytaire, qui n'était pas non plus considérée comme reliée à BEXSERO®.

- ➔ Le profil de sécurité et la tolérance de BEXSERO® chez les personnels de laboratoire ont été évalués dans une étude avec des personnels de laboratoire français (36). Dans une petite cohorte d'étude de douze volontaires, 10 participants ont signalé des événements indésirables après la première dose et 9 participants ont signalé des événements indésirables après la deuxième dose, cinq semaines après la première.

Tous les participants ont rapporté au moins un événement indésirable après chaque vaccination. Tous les participants ont signalé une douleur au point d'injection, et 50 % ont signalé une somnolence. Après la deuxième dose, tous les participants ont de nouveau signalé des douleurs et 88 % ont signalé un gonflement. Un tiers des participants a signalé des myalgies et des frissons. Un plus grand nombre de participants a signalé un érythème, une induration et un gonflement à la deuxième dose qu'à la première dose.

- ➔ Une étude sur la sécurité de BEXSERO® a été menée au cours d'une épidémie de méningocoque du sérotype B dans une université en Nouvelle-Écosse, au Canada (86). Le vaccin n'avait pas encore été approuvé pour les adultes de 18 ans et plus. Le vaccin a été administré en deux doses. La couverture vaccinale était élevée : 2 967 élèves d'une population admissible de 3 500 personnes ont reçu la première dose, et 2 456 étudiants ont reçu la deuxième dose (70 % de vaccination avec deux doses). Un sondage a été envoyé à tous les étudiants qui ont reçu au moins une dose du vaccin, et 987 (33 %) ont répondu après la première dose et 459 (18,7 %) ont répondu à nouveau après la deuxième dose. La plupart (environ 64 %) des étudiants étaient âgés de 20 à 29 ans au moment de la vaccination. Tableau 30 indique le pourcentage de répondants qui ont signalé des événements indésirables. Une proportion plus élevée d'élèves ayant reçu BEXSERO® ont signalé des événements indésirables que les élèves du groupe de contrôle.

Tableau 30. Pourcentage d'étudiants vaccinés qui ont répondu à un sondage pour signaler des événements indésirables à la suite d'une épidémie de méningocoque du sérotype B dans une université au Canada.

Type d'événement indésirable	Dose 1	Dose 2
Manifestation au point d'injection (douleur, enflure, rougeur)	20,6 %	16,1 %
Manifestation au-dessus de l'épaule ou sous le coude	8,25 %	15,1 %
Malaise, étourdissements, douleurs, faiblesse	22,6 %	17,65 %
Vomissements, nausées	9,9 %	10,0 %
Fièvre	8,1 %	8,7 %
Autre	14,7 %	15,2 %

(86)

- ➔ Une étude de sécurité similaire a été menée aux États-Unis à la suite d'épidémies au New Jersey et en Californie en 2013 et 2014 (87). Deux doses de BEXSERO® ont été administrées

à au moins un mois d'intervalle. Dans les deux universités combinées, 1 674 étudiants ont reçu au moins une dose du vaccin, sur une population admissible totale de 26 648 (63,7 %). Au total, 1 718 événements indésirables ont été signalés par 1 424 élèves, les événements indésirables les plus fréquents étant la douleur dans le bras injecté (10 %), la fièvre (9 %), les maux de tête (5 %), la nausée (4 %) et la fatigue (4 %).

Il y a eu 52 hospitalisations à la suite de la vaccination, dont 8 cas d'appendicites comme cause la plus fréquente d'hospitalisation (1,14 pour 1000) et qui se sont manifestées au taux similaire à celui de l'incidence des appendicites aux Etats-Unis (1,53 pour 1000). Treize étudiants d'une université ont signalé des troubles psychiatriques (2,75 pour 1 000), soit un taux inférieur à celui de la population étudiante en général (4,48 pour 1 000).

Seuls trois événements indésirables avec hospitalisations ont été soupçonnés d'être causés par la vaccination par BEXSERO® : un cas de rhabdomyolyse, un cas d'anaphylaxie et un cas de fièvre, de myalgie, de malaise et de raideur de cou 7 heures après la première dose. Un décès est survenu dans la population vaccinée, causé par noyade 27 jours après la première dose et considéré comme non lié au vaccin.

- Une campagne de vaccination a été lancée en réponse à une épidémie d'IIM B en Bretagne en 2016 et 2017 (88, 89). La population cible était de 8 511 personnes âgées de 11 à 19 ans vivant dans la région. La couverture vaccinale était de 84 % pour la première dose de BEXSERO® et de 79 % pour la deuxième dose à l'école intermédiaire locale, et la couverture vaccinale dans l'école secondaire locale était de 56 % et 42 % respectivement. Dans la communauté, la couverture vaccinale était respectivement de 36% et 27%.

Des événements indésirables ont été signalés par 412 personnes, avec un total de 1374 événements indésirables signalés. Aucun des événements indésirables n'a été considéré comme grave selon les critères de gravité de l'Organisation mondiale de la santé, bien que deux d'entre eux aient été considérés comme médicalement significatifs (névrite vestibulaire, parésie de la jambe) et qu'un lien avec la vaccination ne puisse être exclu. 75% des événements indésirables étaient des manifestations locales. Le taux de notification des événements indésirables était similaire à celui observé lors de la campagne de vaccination en Beaujolais (3,7 % en Bretagne et 3,5 % en Beaujolais), et la nature des événements indésirables signalés était conforme au profil de sécurité établi du vaccin.

3.7.2.3. Vaccination concomitante

Le personnel de laboratoire a été vacciné avec BEXSERO® et le vaccin quadrivalent contre le méningocoque MENVEO® pour évaluer la sécurité de la vaccination concomitante (37). Trente et un membres du personnel âgés de 18 à 65 ans ont complété le cours de vaccination avec trois doses. La proportion de participants ayant rapporté des événements indésirables à la suite de la vaccination par BEXSERO® était supérieure à celle de la vaccination par MENVEO®, avec six cas d'érythème après BEXSERO® et 2 après MENVEO®, ainsi que 42 cas d'induration après BEXSERO® et 8 après MENVEO®. La manifestation la plus fréquente après BEXSERO® a été la douleur, rapportée par tous les participants après une troisième dose du vaccin, et par tous les participants sauf un après la première et la deuxième dose. Treize événements indésirables ont été signalés de nouveau après la vaccination par BEXSERO®, dont 9 ont été considérés comme étant liés au vaccin (huit cas de manifestations au point d'injection, un cas de myalgie et des nausées).

3.7.3. Conclusion des données sur la sécurité et la tolérance

Depuis la publication de l'avis du HCSP en 2013, aucun problème de sécurité n'a été mis en évidence dans les programmes de vaccination BEXSERO dans d'autres pays et dans les circonstances en

France où le vaccin a été utilisé pour maîtriser des épidémies. Le profil de sécurité et de tolérance du vaccin continue de refléter le profil de sécurité et de tolérance rapporté dans les essais cliniques précédant l'autorisation de mise sur le marché.

Si certaines données en vie réelle au Québec ont suggéré un lien avec la survenue d'un syndrome néphrotique, les observations dans d'autres pays n'ont pas confirmé ces résultats.

Le paracétamol prophylactique est encore largement recommandé chez les nourrissons pour réduire le risque de fièvre et d'hospitalisation due à la fièvre.

3.8. Acceptabilité

Plusieurs études ont étudié les déterminants de la vaccination chez des parents et des médecins, l'acceptabilité de la vaccination avec BEXSERO® pour les nourrissons, les enfants et les adolescents, ainsi que, plus largement, l'acceptabilité de la vaccination contre les IIM.

3.8.1. Études réalisées après une épidémie

- ➔ 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 investigateurs 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 (90). 404 personnes ont répondu à un sondage par voie 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 (91). 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 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 (92). 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 %)

3.8.2. Études réalisées sans le contexte d'une récente épidémie

- Une étude psychologique menée lors de l'épidémie de 2016 dans le Beaujolais a fait état des motivations et des obstacles à la vaccination par BEXSERO® (93). Les parents et les professionnels de la santé ont été interrogés. Les chercheurs ont analysé 79 réponses de parents (dont 50 % ont déclaré avoir vacciné leurs enfants) et 28 professionnels de la santé ont été interrogés. Les principaux déterminants de la vaccination étaient la perception de l'efficacité du vaccin et la perception de la vulnérabilité à l'infection. L'étude a recommandé qu'une stratégie de communication axée sur ces questions aurait été bénéfique à la campagne de vaccination dans la région.
- 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®) (94). 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 adolescentes avec un rapport de cotes (RC) de 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 adolescentes avec un vaccin contre les IIM causées par le sérotype B (RC : 3,1 [IC 95 % : 1,5 ; 6,3]).
- Une étude réalisée en Australie-Méridionale en 2012 a évalué l'acceptation par 966 parents de la vaccination de leurs enfants avec BEXSERO® (95). Les résultats sur les déterminants de la vaccination n'étaient pas disponibles spécifiquement pour les parents d'adolescents. L'intention de vacciner était élevée, 82,5 % [IC 95 % : 79,7 ; 85,4] des parents déclarant vouloir que leur enfant soit vacciné contre les IIM causée par le sérotype B. 12,2 % [IC 95 % : 9,7 ; 14,7] des parents étaient incertains. Les principales préoccupations des parents étaient les événements indésirables potentiels (41,3 % [IC 95 % : 26,7 ; 46,0]) et l'évaluation insuffisante du vaccin (11,7 % [IC 95 % : 9,4 ; 14,1]). Les parents d'enfants de plus de 4 ans étaient moins disposés à vacciner leurs enfants que les parents d'enfants plus jeunes (RC 0,45 [IC 95 % : 0,27 ; 0,76]). Les parents étaient plus enclins à accepter la vaccination sur recommandation de leur médecin de famille (RC 7.69 [IC 95 % : 4.93 ; 11.98]). Étant donné l'impossibilité d'étudier les déterminants de la vaccination chez les seuls parents d'adolescents, on ne sait pas exactement dans quelle mesure ces résultats sont pertinents pour la participation potentielle des adolescents à une campagne de vaccination utilisant TRUMENBA®.
- 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® (96). L'étude visait 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 lorsqu'on a posé des questions sur les qualités moins favorables du vaccin, et plusieurs caractéristiques ont suscité la volonté des adolescents d'être remboursés financièrement pour la vaccination (>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 d'importants facteurs dans la décision des parents et des adolescents de payer pour un vaccin.

- Des entretiens avec des parents au Royaume-Uni ont été réalisés en 2015 avant l'introduction de BEXSERO® dans le calendrier de vaccination des enfants (97). On a posé des questions à 60 parents d'enfants âgés de moins de 2 ans afin d'élucider leurs connaissances actuelles sur les IIM causée par le séro-groupe B et d'évaluer leur attitude vis-à-vis la vaccination de leur enfant. Les résultats n'ont pas été compilés dans cette étude qualitative, mais en général, les parents étaient conscients de la sévérité de la maladie. Les parents n'ont relevé aucun problème de sécurité, mais ils étaient peu au courant du nouveau calendrier de vaccination. Les attitudes à l'égard de BEXSERO® causant la fièvre chez les nourrissons vaccinés étaient mitigées, mais dans l'ensemble, cela ne les empêcherait pas de vacciner leurs enfants. Les parents voulaient en savoir plus sur les IIM et sur les raisons pour lesquelles la vaccination est nécessaire.
- Un sondage pour évaluer l'acceptabilité de la vaccination BEXSERO® a été réalisé en 2013 à Milan (98). Le sondage a été distribué aux parents des nourrissons qui fréquentent les cliniques de vaccination et aux personnels de santé travaillant dans ces cliniques (les résultats du sondage auprès des personnels de santé sont présentés à la section 3.8.3). 1842 parents ont répondu à l'enquête et près des deux tiers (64,4%) d'entre eux ont exprimé leur intention de faire vacciner leur enfant avec BEXSERO®. Près de 71 % des parents ont déclaré n'avoir aucune connaissance ou une mauvaise connaissance de la méningite, bien que 75,5 % considèrent que la maladie met leur vie en danger.

3.8.3. Études réalisées avec des personnels de santé

- InfoVac-France a réalisé un sondage national peu après la recommandation d'utiliser BEXSERO® en France en 2013 (99). Ce sondage en ligne visait à évaluer les perceptions et les expériences des médecins à l'égard du nouveau vaccin. Le sondage a été réalisé en 2014 et a reçu 1502 réponses (502 généralistes, 939 pédiatres, 61 autres spécialistes). La grande majorité des médecins interrogés (91 %) était favorable à l'introduction du vaccin BEXSERO® dans le calendrier vaccinal français, mais cette vaccination n'avait été proposée que dans 18 % des cas, et les raisons invoquées étant l'absence de remboursement (62 %), la manque de recul (probablement les incertitudes en termes de tolérance, d'efficacité en vie réelle et la durée de protection) (39 %), la faible incidence des IIM (14 %) et la crainte d'un refus parental (10 %). Ce sondage fait suite à un sondage réalisé en 2012 par InfoVac-France avant la recommandation vaccinale qui indiquait que la majorité des personnels de santé interrogés (96,1%) jugeait important que soit mise en place en France une vaccination contre les IIM causées par le séro-groupe B, mais 81 % hésiteraient à administrer BEXSERO® en même temps que deux autres vaccins (100).
- 231 pédiatres autrichiens ont répondu à un sondage visant à évaluer leur attitude à propos de BEXSERO® avant son lancement en 2014 (101). 58,9% [IC 95 % : 52,2 ; 65,2] ont déclaré avoir administré le vaccin hexavalent et le vaccin conjugué antipneumococcique au cours de la même visite clinique, mais seulement 19,9% [IC 95 % : 15,1 ; 25,8] seraient disposés à ajouter BEXSERO® au schéma pour les nourrissons pendant leur consultation. Les pédiatres ont signalé que cela était dû à un manque d'expérience avec le vaccin et à l'hypothèse que les

parents ne consentiraient pas à l'intervention. Plus de 80 % des pédiatres ont déclaré que la nécessité de vacciner les nourrissons avec BEXSERO® était très élevée ou élevée, et seulement 1,3 % [IC 95 % : 0,3 ; 4,1] ont déclaré que le vaccin n'était pas nécessaire.

- ➔ 3107 pédiatres en Allemagne ont répondu à un sondage sur leurs connaissances et leurs attitudes concernant la vaccination BEXSERO® en 2013 (102). 66,7 % des répondants ont préféré le schéma 2+1 (6, 8 et 12 mois) au schéma 3+1 (2, 3, 4 et 12 mois). L'hésitation à administrer BEXSERO® en même temps que d'autres vaccins pour les enfants signifie que les pédiatres doivent disposer d'arguments solides en faveur d'une vaccination concomitante, pour pouvoir le proposer aux parents
- ➔ Plus de 80% des personnels de santé en Italie pensent que la méningite est une maladie avec un taux de mortalité élevé ou très élevé (98). 61,9% des personnels de santé considèrent les IIM comme une priorité de santé publique en Italie et 73% considèrent l'ajout de BEXSERO® dans le calendrier de vaccination des enfants comme une priorité. Seulement 26,8% des personnes interrogées pensent que la méthode d'administration la plus appropriée est la vaccination concomitante avec d'autres vaccins déjà inscrits au calendrier de vaccination.
- ➔ Un autre sondage a été réalisé en Italie en 2017 auprès des personnels de santé pour évaluer leur connaissance de BEXSERO® et leur attitude vis-à-vis de son utilisation en Italie (103). 293 personnels de santé ont répondu au sondage, dont 69 % connaissaient le vaccin, mais seulement 2,7 % des médecins et 2,9 % des infirmières ont pu identifier correctement les populations cibles recommandées, et seulement 62,6 % des personnels de santé connaissaient la recommandation vaccinale. 65,5 % des personnels de santé ont déclaré que le vaccin était sûr et 56,6 % ont déclaré que le vaccin était extrêmement efficace. La majorité des personnels de santé avaient une connaissance suffisante de l'incidence de la maladie et de la létalité, mais ils étaient moins bien informés sur les catégories d'âge à haut risque et sur l'épidémiologie des différents sérogroupes.

3.8.4. Résumé des études sur l'acceptabilité de BEXSERO® et de la vaccination contre les IIM causées par séro groupe B

Concernant les parents et les adolescents, il est difficile d'extrapoler les résultats des études internationales à la France car, hormis une étude sur de très faibles effectifs, il n'y a pas d'étude française récente sur l'acceptabilité des parents vis-à-vis de la vaccination contre le méningocoque.

Concernant les professionnels, en France, lors d'un sondage réalisé en 2014 par Infovac auprès de médecins généralistes et de pédiatres, 91 % se sont prononcés en faveur de l'inscription de la vaccination contre les IIM B dans le calendrier vaccinal Français mais 18 % seulement l'avaient proposé principalement du fait du non-remboursement.

La préférence des pédiatres allemands pour l'administration de BEXSERO® sur un schéma 2+1 plutôt que sur un schéma 3+1 démontre la réticence des participants à cette enquête à administrer 3 injections simultanément dans le calendrier de vaccination des enfants, des arguments forts seraient nécessaires pour une vaccination concomitante dans un calendrier de vaccination déjà chargé.

3.9. Rapport coût-efficacité

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

Certaines analyses ont utilisé des modèles de transmission dynamique pour évaluer l'impact épidémiologique de BEXSERO® sur l'incidence d'IIM causée par le séro groupe B, supposant ainsi un impact

sur le portage nasopharyngien. D'autres modèles utilisaient des modèles de transmission statique, avec ou sans impact supposé sur le portage.

3.9.1. Deux doses pour la primovaccination plus une dose de rappel

Une analyse coût-efficacité d'un schéma 2+1 avec BEXSERO® réalisée en Israël a déterminé que le schéma serait coût-efficace si le vaccin coûtait moins de \$19,44 par dose (104). En utilisant un modèle de transmission statique sans impact sur l'immunité de groupe, le coût par année de vie ajustée sur l'incapacité (DALY) était de \$302 629. Les chercheurs ont supposé que l'efficacité du vaccin était de 90 % contre les souches couvertes et que 66 % des souches en Israël étaient couvertes par le vaccin.

Deux analyses coût-efficacité ont été réalisées en Angleterre en 2013 (105) et 2014 (19) en utilisant un modèle de transmission dynamique pour estimer l'impact des schémas 3+1 et 2+1. La deuxième analyse a mis à jour certains paramètres utilisés dans la première analyse. Les chercheurs ont supposé que BEXSERO® réduisait de 30% le portage de méningocoques dans la population, à partir des données d'un essai clinique publié en 2014 (10). Toutefois, cet essai a conclu que BEXSERO® réduisait le portage de méningocoques pour les souches C, W et Y, mais les résultats pour la souche B ne sont pas concluants. Les chercheurs ont également supposé que l'efficacité du vaccin contre la méningococcie invasive était de 95 %, avec une couverture de 88 % pour les souches à méningocoque en Angleterre. Le QALY était de £221 000 pour le schéma 3+1 et de £163 100 pour le schéma 2+1. Les chercheurs ont conclu que le programme de vaccination serait coût-efficace si le vaccin coûtait £3 par dose.

Une troisième analyse coût-utilité du schéma 2+1 a été réalisée en Espagne (106). Cette analyse a été réalisée à l'aide d'un arbre de décision et comprenait une analyse de sensibilité réalisée à l'aide d'un modèle Monte Carlo. Le même modèle et les mêmes scénarios de vaccination ont également été utilisés pour évaluer le rapport coût-utilité du schéma 3+1 (voir ci-dessous). L'analyse a supposé une couverture vaccinale de 95%, une couverture de la souche de 68,7% et une efficacité vaccinale de 95%. Le coût supposé de vaccination était de 64,55 € par dose, mais des coûts supplémentaires ont été ajoutés pour l'administration (5,22 €) et le paracétamol pédiatrique (1,68 €). Le coût de la vaccination comprenait également le coût d'une consultation chez le pédiatre (59,58 €), mais dans d'autres pays, ce coût n'a pas été pris en compte car le BEXSERO® tend à être administré en même temps que d'autres vaccins au cours de la même consultation, ce qui n'entraîne pas de coûts supplémentaires. Le RDCR pour le schéma 2+1 était de 278 556 € par QALY [IC 95 % : 210 285 ; 430 122]. Le vaccin serait coût-efficace (en utilisant un seuil de 24 000 € par QALY, non appliqué en Espagne) à 3,37 € par dose.

3.9.2. Trois doses pour la primovaccination plus une dose de rappel

Les chercheurs belges ont utilisé à la fois un modèle de transmission statique et un modèle de transmission dynamique pour estimer le rapport coût-efficacité d'un schéma 3+1 et ont supposé que le vaccin offrait une protection contre 78 % des souches en Belgique et une efficacité de 95 % contre les souches couvertes (107). Les résultats coût-efficacité de chaque modèle ont montré que le programme de vaccination proposé ne serait pas coût-efficace (€422 700 par QALY pour le modèle statique et €260 700 pour le modèle dynamique dans l'hypothèse d'une réduction de 30% du portage). Si le vaccin coûtait 5 euros par dose, il serait coût-efficace, si le seuil de la volonté de payer était de €40 000 par QALY.

Un modèle de transmission statique a été utilisé en Italie pour estimer le rapport coût-efficacité du schéma 3+1 (108). Le modèle supposait que BEXSERO® couvrait 87% des souches en Italie et que l'efficacité du vaccin était de 95%. Les chercheurs ont utilisé deux sources de données pour l'incidence

des IIM B en Italie - la première provenait du réseau de surveillance des maladies du ministère italien de la Santé, et la seconde supposait que l'incidence de la maladie était trois fois supérieure à celle déclarée par le ministère de la Santé. Les RDCR s'élevaient respectivement à €109 762 et €26 599.

Une deuxième analyse de modélisation en Italie a donné des résultats similaires, avec un RDCR supérieur à €350 000 par QALY (109). Il s'agissait d'un autre modèle de transmission statique qui utilisait des données sur l'incidence provenant de deux régions d'Italie. L'efficacité présumée du vaccin était inférieure à celle d'autres études (75 %), mais on a supposé que la couverture des souches serait de 100 %. Des analyses complémentaires visant à déterminer le meilleur prix du vaccin pour garantir un bon rapport coût-efficacité ont montré que le prix du vaccin doit être inférieur à €10 par dose.

Deux modèles, l'un statique et l'autre dynamique, ont examiné le rapport coût-efficacité d'un programme de vaccination BEXSERO® pour nourrissons en Allemagne (110). Les chercheurs ont supposé une couverture de souche de 82 % d'efficacité à 95 % contre la maladie dans les deux modèles, et l'hypothèse supplémentaire de réduction de 30 % du portage du méningocoque a servi dans le modèle dynamique. Le schéma 3+1 le plus coût-efficace avait un RDCR de > €2 millions par QALY en utilisant le modèle statique. L'inclusion de l'immunité de groupe via le modèle dynamique indique que le schéma le plus coût-efficace comprenait une campagne de rattrapage auprès des adolescents et coûtait > €1,2 million par QALY. Même avec un impact sur l'immunité de groupe et aucun coût de vaccination, aucun programme de vaccination n'avait un RDCR inférieur à €100 000 par QALY pour le schéma chez le nourrisson.

Le rapport coût-efficacité du schéma 3+1 a été évalué aux Pays-Bas à l'aide d'un modèle de transmission statique (111). Les hypothèses relatives à la couverture de la souche et à l'efficacité du vaccin après la dose finale de BEXSERO® n'étaient pas explicitement stipulées, mais les chercheurs ont supposé que l'efficacité du vaccin serait de 75 % après la deuxième dose. Le programme de vaccination a été jugé peu coût-efficace, avec un RDCR de €243 778 par QALY. Si le vaccin coûtait €10 par dose et que l'incidence de la maladie était de 5,7 pour 100 000 années-personnes (au lieu de 1,07 pour 100 000 comme utilisé dans l'analyse), la vaccination serait coût-efficace.

Une analyse semblable effectuée au Canada à l'aide d'un modèle de transmission statique a supposé une couverture des souches de 66 % et une efficacité de 90 % (112). La faible incidence d'IIM causée par le sérotype B signifie que peu de cas de maladie ont été évités dans le modèle, ce qui a donné un RDCR de C\$4,76 millions par QALY. Même avec un impact supposé sur l'immunité de groupe, le RDCR était de C\$128 736 par QALY lorsque le vaccin n'avait aucun coût.

Comme indiqué ci-dessus, des économistes de la santé en Espagne ont évalué le coût-utilité de BEXSERO® en utilisant le schéma 3+1 et ont conclu que le programme de vaccination des nourrissons coûterait 351 389 € par QALY [IC 95 % : 265 193 ; 538 248] (106). Cette estimation inclut les coûts d'administration supplémentaires, notamment le coût de la consultation du pédiatre, qui ne doit pas être pris en compte car BEXSERO® est administré en même temps que d'autres vaccins déjà inscrits au calendrier de vaccination et, par conséquent, le coût supplémentaire de la consultation pourrait ne pas être nécessaire. L'analyse a toutefois conclu que BEXSERO® serait coût-efficace en Espagne si le coût du vaccin était de 1,45 € par dose au lieu de 64,55 € par dose.

Enfin, le rapport coût-efficacité de l'introduction de BEXSERO® dans le calendrier vaccinal français à l'aide d'un schéma 3+1 a été examiné en utilisant un modèle de transmission statique (113). La proportion de nourrissons qui ont subi une séroconversion après la dose de rappel était de 98,2 % et la couverture des souches était stratifiée par antigène vaccinal (35,10 % des souches étaient couvertes pour un antigène, 47,5 % pour deux ou plus, couverture totale 82,6 %). Sans impact sur l'immunité de

groupe, le schéma le plus coût-efficace avait un RDCR de €380 973 par QALY, et €222 641 par QALY si l'on suppose que BEXSERO® a réduit le portage méningococcique.

3.9.3. Conclusion des études de coût-efficacité

Différents modèles ont été utilisés pour évaluer le rapport coût-efficacité des programmes de vaccination BEXSERO® dans différents pays (Tableau 31). Un résultat commun de ces analyses est que la vaccination avec BEXSERO® est coût-efficace si le prix du vaccin est très bas. D'autres hypothèses des modèles ont contribué à réduire le RDCR, comme une réduction hypothétique de 30 % du portage, (non démontrée par les études sur le portage), et l'hypothèse selon laquelle l'incidence d'IIM serait beaucoup plus élevée que les données officielles ne l'indiquent.

Un programme de vaccination BEXSERO® pourrait probablement avoir un impact positif sur la santé publique dans plusieurs pays, mais les facteurs limitants dans de nombreuses analyses sont le coût du vaccin et l'absence de preuves d'un impact sur l'immunité du groupe.

Tableau 31. Résumé des résultats d'autres analyses économiques de BEXSERO®.

Pays	Schéma	Type de modèle	Coût du vaccin	Couverture des souches	Efficacité du vaccin	RDCR	Référence
Israël	2+1	Statique	\$60	66 %	90 %	\$302 629 par DALY	(104)
Royaume-Uni	2+1	Dynamique	£75	88 %	95 %	£221 000 par QALY	(19)
Belgique	3+1	Statique	Variée	78 %	95 %	€422 700 par QALY	(107)
		Dynamique	Variée	78 %	95 %	€260 700 par QALY	
Italie	3+1	Statique	€67	87 %	95 %	€109 762 par QALY	(108)
	3+1	Statique	€67	100 %	75 %	€376 042 par QALY	(109)
Allemagne	3+1	Statique	€96,96	82 %	95 %	> €2M par QALY	(110)
		Dynamique	€96,96	82 %	95 %	> €1,2M par QALY	
Pays-Bas	3+1	Statique	€40	N/A	75% (2ème dose)	€243 778 par QALY	(111)
Espagne	2+1	Statique	€64,55	68,7 %	95 %	€278 556 par QALY	(106)
	3+1	Statique	€64,55	68,7 %	95 %	€351 389 par QALY	
Canada	3+1	Statique	C\$75	66 %	90 %	C\$4,76M par QALY	(112)
France	3+1	Statique	€40	82,6 %	98,2 %	€380 973 par QALY	(113)

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 impartis 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, au lieu 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 la morbidité, de la 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 séro groupe 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.

Prenant en compte la nouvelle autorisation de mise sur le marché avec 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 de tomber malade ou de 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 effets 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), afin d'évaluer 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 morbidité (survenue de la maladie, de consultations médicales, d'hospitalisations et d'autres résultats sanitaires). Ces résultats peuvent être permettront d'évaluer les coûts et avantages potentiels de la modification proposée de la stratégie de vaccination.

4.1.4. Modélisation économique

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 observées dans les modèles épidémiologiques. Ces coûts peuvent porter sur les consultations, le traitement, l'hospitalisation, mais aussi la perte de revenu ou au niveau sociétal, 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.

Le 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 on 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 que dans plusieurs années, les coûts et les bénéfices futurs reçoivent un poids négatif par rapport aux coûts et les bénéfices réalisés plus près 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. Résumé du modèle médico-économique et des résultats précédents

La nouvelle analyse coût-efficacité utilise le même modèle que celui utilisé par le HCSP en 2013, qui est décrit en détail dans le rapport du HCSP (9) et dans l'étude coût-efficacité publiée par Lecocq et al. en 2016 (113). 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 (114).

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 BEXSERO® 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 causées 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 BEXSERO® 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.

4.2.1. Résumé des résultats précédents

Le modèle a estimé que le schéma de vaccination 3+1 pour les nourrissons, avec des vaccins administrés à 3, 5, 6 et 13 mois, ne serait pas coût-efficace (Tableau 32). Le programme de vaccination aurait permis de réduire de 18% les cas de maladie et de 9 % les décès, mais le coût estimé du programme de vaccination était trop élevé pour être coût-efficace, avec un RDCR de 380 973 € par QALY. Ce RDCR a été atteint en utilisant une hypothèse prudente de 40 € par dose.

Les schémas de vaccination supplémentaires qui ont été envisagés n'étaient pas non plus coût-efficace. Ensuite, l'introduction d'un schéma 2+1 pour les enfants plus âgés (vaccins administrés à 13, 15 et 27 mois) était moins coût-efficace que le schéma 3+1 pour les enfants plus jeunes (RDCR 512 747 € par QALY), et la vaccination des adolescents était également très coûteuse (RDCR 618 847 € par QALY). L'ajout de campagnes de rattrapage pour d'autres groupes d'âge n'était pas non plus coût-efficace.

Tableau 32. Le rapport coût-efficacité de BEXSERO® en France pour plusieurs schémas de vaccination, estimé en supposant l'absence d'impact du vaccin sur le portage du méningocoque du sérotype B.

Vaccination strategies	Annual cases \equiv (% reduction from reference)	Annual deaths \equiv	Discounted cost related to disease (€millions)	Discounted cost of vaccination (€millions)	Total discounted cost (€millions)	QALYs	QALY gained	Discounted cost per QALY gained (€)
Reference (no vaccination)	524	50	582.70		582.70	2,006,263,552	-	-
Routine								
3, 5, 6 + 13 months (A)	432 (-18%)	41	464.03	3940.72	4404.75	2,006,273,664	10,112	380,973
13, 15 + 27 months (B)	462 (-12%)	44	506.73	3494.65	4001.38	2,006,270,208	6656	512,747
15 years (C)	495 (-5%)	48	557.72	1580.32	2138.04	2,006,266,112	2560	618,847
Routine + booster + catch-up								
3, 5, 6 + 13 months + booster at 15 years + catch-up at 15 years during 15 years (D)	405 (-23%)	39	439.92	5137.56	5577.48	2,006,276,096	12,544	400,911
13, 15 + 27 months + booster at 15 years + catch-up at 15 years during 15 years (E)	435 (-17%)	42	482.59	4780.13	5262.72	2,006,272,640	9088	514,497

When all cohorts have been vaccinated.

(113)

Le schéma de vaccination le plus coût-efficace qui a été présenté dans l'analyse était la vaccination des adolescents de 15 ans avec une seule dose de BEXSERO®, en supposant que le vaccin réduisait le portage du méningocoque de sérotype B (RDCR 135 902 € par QALY), mais, outre que cela restait très cher par rapport aux bénéfices potentiels pour la santé estimée, ce schéma reposait sur une hypothèse non démontrée dans la littérature et qui ne l'est toujours pas.

4.3. Modifications apportées au modèle pour la nouvelle analyse

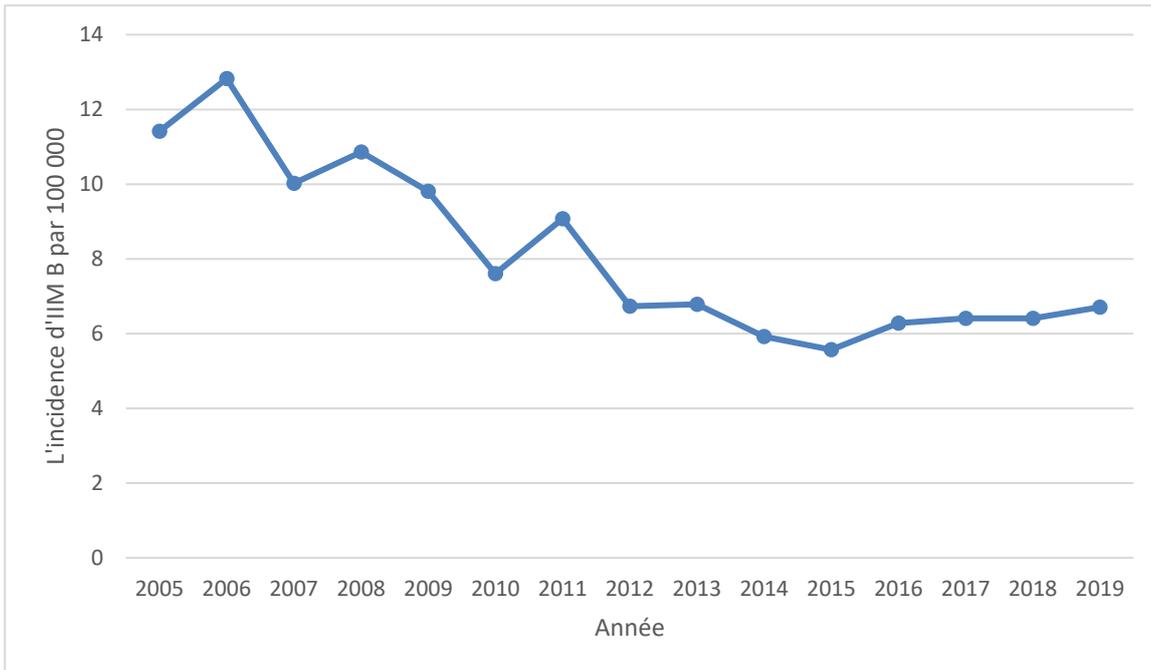
Pour évaluer le rapport coût-efficacité des nouveaux schémas de vaccination, nous avons utilisé le même modèle que celui décrit ci-dessus, mais avec quelques données actualisées et des modifications des schémas de vaccination.

4.3.1. Modifications de l'incidence des IIM

Les données sur l'incidence de les IIM causée par le sérotype B pour les années 2005 à 2019 ont été fournies par Santé publique France. Ces données ont montré des changements significatifs dans l'épidémiologie de la maladie au cours de la période d'étude, avec plusieurs années de plus forte incidence de la maladie par rapport aux années les plus récentes (Figure 16).

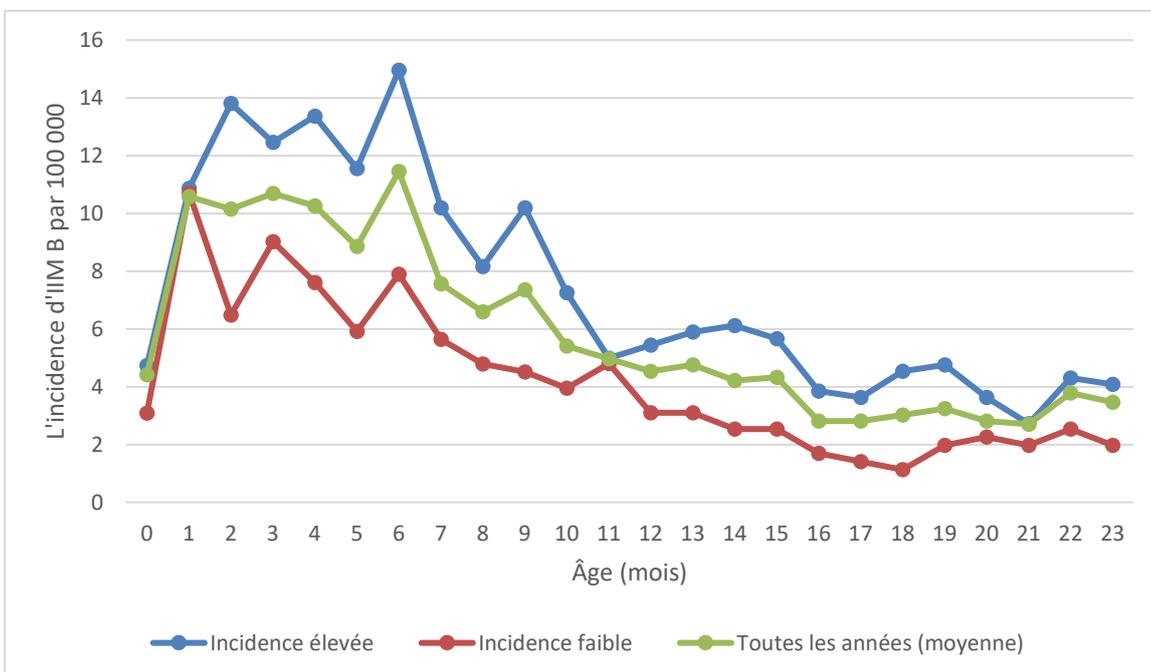
L'analyse coût-efficacité précédente a modélisé l'incidence des IIM en utilisant des données de 2003 à 2011, l'incidence par âge étant estimée sur toute la période d'étude. Dans cette analyse actualisée, nous avons utilisé la même technique, mais, compte tenu de l'évolution globale de l'incidence, nous avons également inclus deux estimations supplémentaires de l'incidence de la maladie en limitant l'analyse aux années de forte incidence (2005 à 2011) et de faible incidence (2014 à 2019) (Figure 17). Ces hypothèses ont été appliquées à tous les âges (Figure 18).

Figure 16. L'incidence d'IIM par 100 000 causée par le sérotype B chez les enfants âgés de moins d'un an.



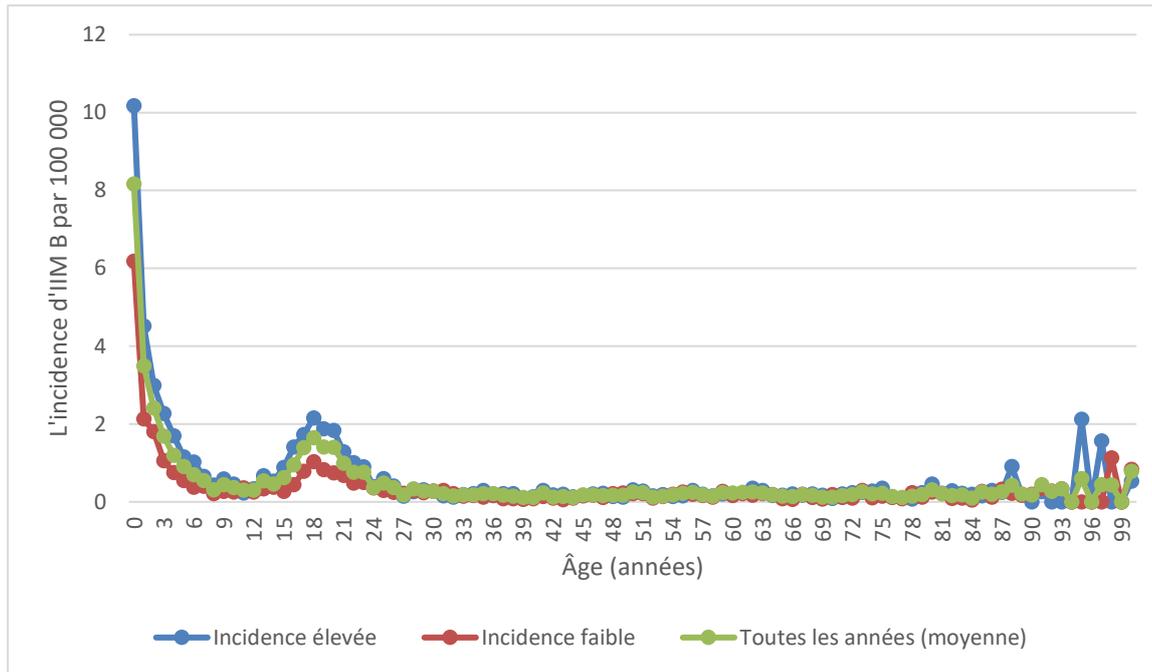
Santé publique France

Figure 17. L'incidence d'IIM par 100 000 causée par le sérotype B chez les nourrissons âgés de moins de trois ans



Santé publique France

Figure 18. L'incidence d'IIM par 100 000 causée par le séro groupe B pour tous les âges et toutes les années



Santé publique France

4.3.2. Modifications du taux de mortalité imputables à des IIM B

En plus d'estimer le rapport coût-efficacité de la vaccination BEXSERO® 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 causée par l'infection (létalité) en utilisant le nombre de décès pour les trois niveaux d'incidence d'étude. Plus précisément, lorsque nous avons utilisé les estimations élevées de l'incidence de l'IIM, 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 33).

Tableau 33. 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

4.3.3. Modifications des schémas de vaccination

Cette analyse a pris en compte un grand nombre de schémas de vaccination différents pour les nourrissons, les enfants et les adolescents, y compris plusieurs programmes de vaccination de rattrapage à utiliser en combinaison avec les schémas proposés (Tableau 34).

Tableau 34. Schémas de vaccination étudiés dans l'analyse coût-efficacité.

Label de schéma	Détails	Couverture
A	3 doses de primovaccination + rappel (3, 5, 6 et 13 mois)	80%
B	3 doses de primovaccination + rappel (2, 5, 6 et 13 mois)	80%
C	2 doses de primovaccination + rappel (3, 5 et 13 mois)	80%
D	2 doses de primovaccination + rappel (4, 5 et 13 mois)	80%
E	2 doses de primovaccination + rappel (6, 8 et 13 mois)	80%
F	2 doses (13 et 15 mois)	80%
G	2 doses (25 et 27 mois)	80%
H	2 doses (37 et 39 mois)	80%
I	2 doses (49 et 51 mois)	80%
J	2 doses (61 et 63 mois)	80%
K	2 doses (73 et 75 mois)	80%
L	2 doses (85 et 87 mois)	80%
M	2 doses (97 et 99 mois)	80%
N	2 doses (109 et 111 mois)	80%
O	2 doses (121 et 123 mois)	80%
P	2 doses (181 et 183 mois)	80%
Schémas et programmes de rattrapage		
A+P15	3+1 schéma, rattrapage 2 doses (181 et 183 mois), durée 15 ans	80%, 50% rattrapage
B+P15	3+1 schéma, rattrapage 2 doses (181 et 183 mois), durée 15 ans	80%, 50% rattrapage
C+P15	2+1 schéma, rattrapage 2 doses (181 et 183 mois), durée 15 ans	80%, 50% rattrapage
D+P15	2+1 schéma, rattrapage 2 doses (181 et 183 mois), durée 15 ans	80%, 50% rattrapage
E+P15	2+1 schéma, rattrapage 2 doses (121 et 123 mois), durée 15 ans	80%, 50% rattrapage
A+P5	3+1 schéma, rattrapage 2 doses (181 et 183 mois), durée 5 ans	80%, 50% rattrapage
B+P5	3+1 schéma, rattrapage 2 doses (181 et 183 mois), durée 5 ans	80%, 50% rattrapage
C+P5	2+1 schéma, rattrapage 2 doses (181 et 183 mois), durée 5 ans	80%, 50% rattrapage
D+P5	2+1 schéma, rattrapage 2 doses (181 et 183 mois), durée 5 ans	80%, 50% rattrapage
E+P5	2+1 schéma, rattrapage 2 doses (121 et 123 mois), durée 5 ans	80%, 50% rattrapage

4.3.4. Données et hypothèses

Tableau 35 présente les principaux paramètres de la modélisation épidémiologique et économique.

Tableau 35. Paramètres utilisés dans le modèle épidémiologique et économique.

Paramètre	Valeur	Source
Paramètres épidémiologiques		

Incidence annuelle de la maladie	Paragraphe 4.3.1	Santé publique France
Taux de létalité	Tableau 33	Santé publique France
Séquelles (proportions)		(113)
Perte auditive grave	2,1 %	
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	Centre national de référence
Taux de séroconversion	Chez les nourrissons : 40 % 1ère dose (hypothèse) 89,7 % 2ème dose 91,8 % 3ème dose 98,2 % dose de rappel	(113)
	Chez les enfants : 54,7 % 1ère dose 90,8 % 2ème dose	
	Chez les adolescents : 16,4 % 1ère dose 98,2 % 2ème dose	
Taux annuels moyens de diminution de protection	Chez les nourrissons : 57,5 % par an (primovaccination) 18,3 % par an (dose de rappel)	(113)
	Chez les enfants : 43,3 % par an (1ère dose) 16,4 % par an (2ème dose)	
	Chez les adolescents : 43,3 % par an (1ère dose) 16,4 % par an (2ème dose)	

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	(113)
Coûts liés aux handicaps		
< 20 ans	€ 22 500	(113)
≥ 20 ans	€ 8 000	
Coûts des visites médicales		
0 ans	€ 27,82	(113)
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	(113)
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	(113)
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. (113) à moins qu'ils n'aient été mis à jour dans cette analyse.

4.3.5. L'inclusion d'un sérotype méningococcique supplémentaire

Suite aux publications de l'Angleterre et d'autres pays (référéncées dans la section 3.6), le groupe de travail a décidé d'évaluer l'impact potentiel de BEXSERO® sur les infections causées par le méningococque de sérotype W ainsi que de sérotype B. Cette décision se base sur le potentiel de

BEXSERO® à avoir un impact sur la charge de la méningococcie en France, non limité au seul séro-groupe B. Les études concernant l'impact potentiel sur la charge de morbidité attribuable au séro-groupe W ne sont pas encore concluantes, et il subsiste donc une certaine incertitude quant à l'ampleur de la protection conférée par le vaccin contre les infections causées par le second séro-groupe. La modélisation a donc supposé ce qui suit :

- (Référence) BEXSERO® n'offre pas une protection contre les infections causées par le séro-groupe W aux personnes vaccinées, il ne peut donc pas réduire l'incidence de la maladie dans la population cible pour ce séro-groupe ;
- (Hypothèse) BEXSERO® confère une protection optimale contre les infections causées par le séro-groupe W, réduisant ainsi le risque d'infection causée par ce séro-groupe.

Plus précisément, pour cette hypothèse nous avons supposé que BEXSERO® couvre toutes les souches du séro-groupe W circulant en France ; que 99 % des personnes vaccinées ont séroconverti contre ces souches du séro-groupe W circulant après leur première dose et 100 % après leur dernière dose et que la protection contre les souches du séro-groupe W n'a pas diminué.

L'épidémiologie d'IIM W n'étant pas constante sur toute la période d'étude, nous avons divisé celle-ci en trois périodes : incidence élevée (2017 à 2019), faible incidence (2005 à 2016) et incidence moyenne (2005 à 2019). Dans l'analyse utilisant l'incidence des deux sérogroupe, nous avons considéré les combinaisons d'incidence dans le Tableau 36 :

Tableau 36. Combinaison des niveaux d'incidence d'IIM B et d'IIM W.

Analyse	Incidence IIM B	Incidence IIM W
Analyse principale	Élevé (2005 à 2011)	Élevé (2017 à 2019)
	Faible (2014 à 2019)	Faible (2005 à 2016)
	Moyenne (2005 à 2019)	Moyenne (2005 à 2019)
Analyse de sensibilité	Élevé (2005 à 2011)	Faible (2005 à 2016)
	Faible (2014 à 2019)	Élevé (2017 à 2019)

4.3.6. Les analyses de sensibilité

L'analyse effectuée par le HCSP a évalué l'impact de l'incertitude de plusieurs paramètres du modèle sur la RDCR estimée pour les schémas de vaccination. Ces paramètres étaient le taux d'actualisation, le coût du vaccin, l'incidence d'IIM, le taux de diminution de la protection, le taux de létalité, la fréquence des séquelles, les utilités de santé estimées, le taux de séroconversion et le coût des événements indésirables. Les paramètres ayant le plus d'impact sur la RDCR sont le taux d'actualisation, le coût du vaccin, l'incidence d'IIM et le taux de diminution de la protection. D'autres paramètres ont eu un impact minime sur les estimations du rapport coût-efficacité. Cependant, pour toutes les analyses univariées, le RDCR est resté supérieur à 100 000 € par QALY.

Dans cette nouvelle analyse, l'évaluation de l'incertitude a été limitée à la couverture estimée de la souche fournie par le vaccin, au coût du vaccin, le taux de diminution de la protection et au coût de l'hospitalisation due à l'IIM.

4.4. Résultats

Tous les tableaux indiquent les QALY gagnées et les coûts additionnels de chaque stratégie de vaccination proposée pour chaque niveau d'incidence après application du taux d'actualisation, c'est-à-

dire que les coûts et bénéfices estimés pour les années futures ont été ajustés en fonction du taux d'actualisation, comme expliqué dans la section 0.

Tous les résultats rapportés comparent la stratégie de vaccination proposée avec l'absence de vaccination.

4.4.1. Vaccination chez les nourrissons

Le Tableau 37 montre l'impact estimé de la vaccination contre les IIM B avec BEXSERO® chez les nourrissons. Les schémas 3+1 et 2+1 réduisent tous deux la charge de morbidité dans la population totale pendant 100 ans de vaccination, mais les schémas 2+1 pour les nourrissons les plus jeunes (c'est-à-dire que la primovaccination commence à M3 ou M4, plutôt que M6 pour la stratégie de vaccination E) réduisent davantage la charge de morbidité que les schémas 3+1.

Les schémas 2+1 génèrent moins de coûts additionnels que les schémas 3+1, notamment en raison de la réduction des doses de vaccination nécessaires pour compléter le calendrier de vaccination. Toutefois, les schémas 2+1 n'ont pas entraîné d'augmentation substantielle du nombre de QALY économisées. La vaccination des jeunes nourrissons (primo-vaccination à partir de M3 ou M4, stratégies C et D) a entraîné des RDCR plus faibles par rapport aux schémas 3+1, mais le RDCR le plus bas était de 423 125 € par QALY (stratégie de vaccination C, incidence élevée).

En effet, des différences substantielles ont été observées entre les RDCR lorsque l'on compare le niveau d'incidence de la maladie. Les analyses utilisant le niveau d'incidence élevé (2005 à 2011) ont produit les RDCR les plus bas pour toutes les stratégies de vaccination. Les analyses utilisant le niveau d'incidence faible (2014 à 2019) ont produit les RDCR les plus élevés, tous supérieurs à 1 million d'euros par QALY. Pour le niveau d'incidence moyen, le RDCR le plus bas était de 617 302 € par QALY (stratégie de vaccination C).

Tableau 37. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France.

Stratégie de vaccination	Incidence élevée	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			
A (M3, M5, M6, M13)	33 624	19 722	27 399
B (M2, M5, M6, M13)	33 504	19 670	27 312
C (M3, M5, M13)	33 376	19 602	27 208
D (M4, M5, M13)	33 489	19 688	27 308
E (M6, M8, M13)	33 951	19 932	27 656
Réduction des cas pendant 100 ans			
A (M3, M5, M6, M13)	7 089	3 861	5 637
B (M2, M5, M6, M13)	7 209	3 913	5 723
C (M3, M5, M13)	7 337	3 981	5 827
D (M4, M5, M13)	7 224	3 895	5 728

E (M6, M8, M13)	6 762	3 652	5 379
QALYs gagnés			
A (M3, M5, M6, M13)	7 168	2 560	4 864
B (M2, M5, M6, M13)	7 424	2 560	4 864
C (M3, M5, M13)	7 424	2 560	5 120
D (M4, M5, M13)	7 424	2 560	4 864
E (M6, M8, M13)	6 400	2 304	4 352
Coûts additionnels			
A (M3, M5, M6, M13)	€ 3 577 279 808	€ 3 615 061 088	€ 3 595 362 240
B (M2, M5, M6, M13)	€ 4 204 459 776	€ 4 243 828 672	€ 4 223 329 056
C (M3, M5, M13)	€ 3 141 431 296	€ 3 181 608 352	€ 3 160 588 512
D (M4, M5, M13)	€ 3 147 961 536	€ 3 187 609 856	€ 3 166 838 496
E (M6, M8, M13)	€ 3 078 079 616	€ 3 112 694 976	€ 3 094 338 880
RDCR (€ par QALY)			
A (M3, M5, M6, M13)	€ 499 062	€ 1 412 133	€ 739 178
B (M2, M5, M6, M13)	€ 566 333	€ 1 657 746	€ 868 283
C (M3, M5, M13)	€ 423 145	€ 1 242 816	€ 617 302
D (M4, M5, M13)	€ 424 025	€ 1 245 160	€ 651 077
E (M6, M8, M13)	€ 480 950	€ 1 350 996	€ 711 015

4.4.2. Vaccination chez les enfants et adolescents

Tableau 38 montre les résultats de la modélisation concernant la vaccination des enfants et des adolescents. Chaque stratégie de vaccination proposée réduirait la charge de morbidité dans la population totale d'au moins 23 cas par an (2 315 cas au cours de l'horizon de 100 ans pour la stratégie de vaccination O, en supposant un faible niveau d'incidence), mais le modèle a donné des RDCR supérieurs à 500 000 € par QALY pour toutes les stratégies de vaccination proposées après application du taux d'actualisation. Les RDCR étaient plus élevés lorsque le niveau d'incidence dans la population était plus faible.

Tableau 38. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les enfants et adolescents pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France.

Stratégie de 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			
F (M13, M15)	35 005	20 522	28 480
G (M25, M27)	35 789	20 881	29 084

H (M37, M39)	35 803	20 964	29 127
I (M49, M51)	36 121	21 111	29 363
J (M61, M63)	36 342	21 201	29 506
K (M73, M75)	36 450	21 251	29 596
L (M85, M87)	36 550	21 259	29 643
M (M97, M99)	36 557	21 277	29 658
N (M109, M111)	36 496	21 238	29 599
O (M121, M123)	36 565	21 268	29 647
P (M181, M183)	35 999	21 104	29 256

Réduction des cas pendant 100 ans

F (M13, M15)	5 708	3 061	4 555
G (M25, M27)	4 924	2 703	3 952
H (M37, M39)	4 910	2 619	3 908
I (M49, M51)	4 592	2 473	3 673
J (M61, M63)	4 371	2 382	3 530
K (M73, M75)	4 263	2 332	3 439
L (M85, M87)	4 164	2 324	3 392
M (M97, M99)	4 156	2 306	3 377
N (M109, M111)	4 218	2 345	3 436
O (M121, M123)	4 148	2 315	3 388
P (M181, M183)	4 714	2 479	3 779

QALYs gagnés

F (M13, M15)	4 352	1 280	3 072
G (M25, M27)	2 816	1 024	1 792
H (M37, M39)	2 816	768	1 792
I (M49, M51)	2 048	512	1 280
J (M61, M63)	1 536	512	1 024
K (M73, M75)	1 280	512	768
L (M85, M87)	1 280	512	768
M (M97, M99)	1 280	512	768
N (M109, M111)	1 280	512	768
O (M121, M123)	1 280	512	768
P (M181, M183)	2 304	512	1 536

Coûts additionnels

F (M13, M15)	€ 2 198 808 640	€ 2 223 060 928	€ 2 209 922 912
--------------	-----------------	-----------------	-----------------

G (M25, M27)	€ 1 866 588 864	€ 1 881 813 568	€ 1 873 936 992
H (M37, M39)	€ 2 226 003 008	€ 2 242 648 160	€ 2 233 922 400
I (M49, M51)	€ 2 242 902 528	€ 2 255 803 904	€ 2 249 024 704
J (M61, M63)	€ 2 257 360 768	€ 2 267 432 000	€ 2 261 798 528
K (M73, M75)	€ 2 222 275 264	€ 2 230 889 056	€ 2 226 276 576
L (M85, M87)	€ 2 233 717 504	€ 2 240 135 872	€ 2 236 517 344
M (M97, M99)	€ 2 242 840 448	€ 2 249 220 064	€ 2 245 688 224
N (M109, M111)	€ 2 250 441 024	€ 2 256 996 928	€ 2 253 214 688
O (M121, M123)	€ 2 261 035 648	€ 2 266 613 632	€ 2 263 313 408
P (M181, M183)	€ 2 305 062 912	€ 2 316 759 968	€ 2 310 042 016
RDCR (€ par QALY)			
F (M13, M15)	€ 505 241	€ 1 736 766	€ 719 376
G (M25, M27)	€ 662 851	€ 1 837 709	€ 1 045 724
H (M37, M39)	€ 790 484	€ 2 920 115	€ 1 246 608
I (M49, M51)	€ 1 095 167	€ 4 405 867	€ 1 757 051
J (M61, M63)	€ 1 469 636	€ 4 428 578	€ 2 208 788
K (M73, M75)	€ 1 736 153	€ 4 357 205	€ 2 898 798
L (M85, M87)	€ 1 745 092	€ 4 375 625	€ 2 912 132
M (M97, M99)	€ 1 752 219	€ 4 393 008	€ 2 924 073
N (M109, M111)	€ 1 758 157	€ 4 408 197	€ 2 933 873
O (M121, M123)	€ 1 766 434	€ 4 426 980	€ 2 947 023
P (M181, M183)	€ 1 000 461	€ 4 524 922	€ 1 503 934

4.4.3. Rattrapage

Dans l'analyse concernant la vaccination des nourrissons associée à la vaccination des adolescents de 15 ans pendant 15 ou 5 ans, le Tableau 39 montre l'impact estimé sur le poids de la maladie dans la population totale pour chaque niveau d'incidence, ainsi que les coûts associés et les QALY gagnées pour chaque stratégie de vaccination proposée.

Pour un niveau d'incidence élevé, une stratégie de vaccination de rattrapage auprès des adolescents qui dure 15 ans et une stratégie de vaccination ciblant tous les nourrissons réduiraient le nombre annuel estimé de cas de 83 à 89. Pour un faible niveau d'incidence, la réduction estimée du nombre annuel de cas se situerait entre 43 et 47, et si l'on considère le niveau moyen d'incidence pour l'ensemble de la période d'étude, la réduction annuelle estimée du nombre de cas se situerait entre 64 et 69. La réduction de la durée de la campagne de rattrapage réduit l'impact de la stratégie globale de vaccination, puisque les réductions annuelles estimées du nombre de cas pour les trois niveaux d'incidence seraient comprises entre 81 et 87 cas (incidence élevée), entre 43 et 46 cas (incidence faible) et entre 66 et 70 cas (incidence moyenne).

Comme pour les autres stratégies de vaccination, les RDCR les plus faibles ont été associés au niveau d'incidence le plus élevé. Pour le niveau d'incidence élevé, la campagne de rattrapage de 15 ans a eu

des RDCR compris entre 461 918 € par QALY et 586 811 € par QALY, contre 1 437 277 € par QALY et 1 776 199 € par QALY pour le niveau d'incidence faible. Pour les campagnes de rattrapage à 15 ans et à 5 ans, et pour les trois niveaux d'incidence, la stratégie de vaccination ayant le plus faible RDCR était la stratégie C, le schéma 2+1 pour les nourrissons âgés de 3 mois et plus.

Tableau 39. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons et une stratégie de rattrapage chez les adolescents pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France.

Stratégie de 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			
A + P15	32 041	19 025	26 336
B + P15	31 920	18 973	26 249
C + P15	31 802	18 909	26 153
D + P15	31 915	18 995	26 252
E + P15	32 378	19 239	26 601
A + P5	32 228	19 108	26 193
B + P5	32 108	19 056	26 106
C + P5	31 989	18 992	26 010
D + P5	32 102	19 078	26 109
E + P5	32 565	19 322	26 458
Réduction des cas pendant 100 ans			
A + P15	8 672	4 558	6 700
B + P15	8 793	4 611	6 786
C + P15	8 911	4 674	6 883
D + P15	8 798	4 588	6 783
E + P15	8 335	4 345	6 435
A + P5	8 485	4 475	6 843
B + P5	8 606	4 528	6 929
C + P5	8 724	4 591	7 025
D + P5	8 611	4 505	6 926
E + P5	8 148	4 261	6 578
QALYs gagnés			
A + P15	9 728	3 328	6 656
B + P15	9 984	3 328	6 912

C + P15	10 240	3 328	6 912
D + P15	9 984	3 328	6 912
E + P15	8 960	3 072	6 144
A + P5	9 216	3 072	6 144
B + P5	9 472	3 072	6 400
C + P5	9 472	3 328	6 656
D + P5	9 472	3 072	6 400
E + P5	8 448	2 816	5 888

Coûts additionnels

A + P15	€ 5 231 029 888	€ 5 281 912 736	€ 5 254 687 488
B + P15	€ 5 858 720 384	€ 5 911 191 360	€ 5 883 165 056
C + P15	€ 4 730 042 752	€ 4 783 257 184	€ 4 754 747 808
D + P15	€ 4 735 934 272	€ 4 788 619 264	€ 4 760 358 720
E + P15	€ 4 664 775 680	€ 4 712 426 240	€ 4 686 581 824
A + P5	€ 4 842 141 888	€ 4 890 132 960	€ 4 864 569 248
B + P5	€ 5 469 832 832	€ 5 519 412 128	€ 5 493 047 328
C + P5	€ 4 341 154 752	€ 4 391 477 408	€ 4 364 629 568
D + P5	€ 4 347 046 784	€ 4 396 840 000	€ 4 370 240 992
E + P5	€ 4 275 888 128	€ 4 320 646 976	€ 4 296 464 064

RDCR (€ par QALY)

A + P15	€ 537 729	€ 1 587 113	€ 789 466
B + P15	€ 586 811	€ 1 776 199	€ 851 152
C + P15	€ 461 918	€ 1 437 277	€ 687 898
D + P15	€ 474 352	€ 1 438 888	€ 688 709
E + P15	€ 520 622	€ 1 533 993	€ 762 790
A + P5	€ 525 406	€ 1 591 840	€ 791 759
B + P5	€ 577 474	€ 1 796 684	€ 858 289
C + P5	€ 458 314	€ 1 319 555	€ 655 744
D + P5	€ 458 937	€ 1 431 263	€ 682 850
E + P5	€ 506 142	€ 1 534 321	€ 729 698

4.4.4. Analyses de sensibilité

Cette section se concentrera sur les résultats de la vaccination des nourrissons. Les résultats de l'analyse de sensibilité pour la vaccination des enfants et des adolescents sont disponibles en annexe.

4.4.4.1. Couverture des souches de sérotype B

La ré-exécution du modèle à l'aide des données de couverture de la souche qui ont été utilisées dans l'évaluation économique du HCSP en 2013 diminue légèrement le RDCR pour chaque stratégie de vaccination proposée (Tableau 40). Les données relatives à la couverture de la souche dans l'analyse de 2013 ont montré une plus grande couverture des souches circulant en France à l'époque. Cette analyse de sensibilité montre donc que l'augmentation de la couverture de la souche diminue le poids de la maladie, diminuant ainsi le RDCR.

Des résultats supplémentaires pour les autres groupes d'âge et les stratégies de rattrapage se trouvent à Tableau 45 dans l'annexe. Ces résultats suivent la tendance des résultats pour les stratégies de vaccination A à E, dans la mesure où l'utilisation de données avec une meilleure couverture des souches, tirées de l'analyse de 2013, réduit légèrement le RDCR.

Tableau 40. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données de couverture des souches circulantes en France utilisées dans l'analyse du HCSP de 2013.

Stratégie de vaccination	Incidence élevée	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			
A (M3, M5, M6, M13)	32 919	19 350	26 853
B (M2, M5, M6, M13)	32 777	19 288	26 750
C (M3, M5, M13)	32 625	19 207	26 627
D (M4, M5, M13)	32 759	19 310	26 745
E (M6, M8, M13)	33 307	19 598	27 158
Réduction des cas pendant 100 ans			
A (M3, M5, M6, M13)	7 794	4 234	6 183
B (M2, M5, M6, M13)	7 937	4 295	6 285
C (M3, M5, M13)	8 089	4 376	6 408
D (M4, M5, M13)	7 955	4 274	6 291
E (M6, M8, M13)	7 406	3 985	5 877
QALYs gagnés			
A (M3, M5, M6, M13)	8 448	3 072	5 888
B (M2, M5, M6, M13)	8 704	3 072	5 888
C (M3, M5, M13)	8 960	3 072	6 144
D (M4, M5, M13)	8 704	3 072	5 888
E (M6, M8, M13)	7 680	2 560	5 120
Coûts additionnels			
A (M3, M5, M6, M13)	€ 3 561 518 272	€ 3 606 350 560	€ 3 582 975 392

B (M2, M5, M6, M13)	€ 4 188 165 056	€ 4 234 881 248	€ 4 210 555 872
C (M3, M5, M13)	€ 3 124 774 272	€ 3 172 449 408	€ 3 147 506 720
D (M4, M5, M13)	€ 3 131 803 328	€ 3 178 851 072	€ 3 154 203 200
E (M6, M8, M13)	€ 2 189 370 944	€ 3 105 072 320	€ 3 083 290 528
RDCR (€ par QALY)			
A (M3, M5, M6, M13)	€ 421 581	€ 1 173 942	€ 608 522
B (M2, M5, M6, M13)	€ 481 177	€ 1 378 542	€ 715 108
C (M3, M5, M13)	€ 348 747	€ 1 032 698	€ 512 290
D (M4, M5, M13)	€ 359 812	€ 1 034 782	€ 535 700
E (M6, M8, M13)	€ 398 958	€ 1 212 919	€ 602 205

4.4.4.2. L'inclusion de l'impact potentiel sur l'IIM W

Les résultats après l'inclusion de l'impact potentiel sur l'IIM W chez les nourrissons sont indiqués dans le

Tableau 41. L'inclusion de l'impact potentiel de BEXSERO® sur les infections causées par les IIM W n'ajoute pas de coûts supplémentaires au RDCR estimé, mais entraîne des avantages supplémentaires pour la santé grâce à une réduction des cas d'IIM W et de toutes les hospitalisations et autres complications associées.

Compte tenu de la charge de morbidité causée par les deux sérogroupes de méningocoques pendant 100 ans, le nombre estimé de cas sans vaccination contre l'IIM B ou l'IIM W est de 48 112 (incidence élevée), 26 237 (faible incidence) et 36 646 (incidence moyenne). Les réductions les plus importantes du nombre estimé de cas par an sont observées pour le schéma 2+1 chez les nourrissons âgés de 3 mois (stratégie de vaccination C), avec respectivement 93, 45 et 64 cas de moins en IIM B et IIM W au total. Ces réductions contribuent à la plus faible RDCR des stratégies de vaccination, avec des coûts déclarés par QALY de 327 623 € par QALY, 774 479 € par QALY et 472 630 € par QALY respectivement.

Les résultats des autres stratégies de vaccination sont présentés en Tableau 47 dans l'annexe. Ces résultats suivent également la tendance démontrée en Tableau 37, en ce sens que l'addition de l'impact potentiel du vaccin sur l'IIM W réduit le RDCR estimé pour chaque stratégie de vaccination, par rapport aux valeurs rapportées pour l'IIM B.

Tableau 41. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons pour différents niveaux d'incidence d'IIM B et d'IIM W en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France pour le séro groupe B et une couverture optimale de la souche pour le séro groupe W.

Stratégie de vaccination	Incidence élevé (B & W)	Incidence faible (B & W)	Incidence moyenne
Total des cas en l'absence de vaccination contre l'IIM B et W pendant 100 ans			
	48 112	26 237	36 646
Total des cas avec vaccination contre l'IIM B et W pendant 100 ans			
A (M3, M5, M6, M13)	39 229	21 929	30 321
B (M2, M5, M6, M13)	39 112	21 866	30 313
C (M3, M5, M13)	38 836	21 775	30 266
D (M4, M5, M13)	39 020	21 860	30 279
E (M6, M8, M13)	39 579	22 142	30 328
Réduction des cas pendant 100 ans			
A (M3, M5, M6, M13)	8 884	4 308	6 325
B (M2, M5, M6, M13)	9 001	4 371	6 333
C (M3, M5, M13)	9 277	4 463	6 379
D (M4, M5, M13)	9 092	4 377	6 367
E (M6, M8, M13)	8 533	4 095	6 318
QALYs gagnés			
A (M3, M5, M6, M13)	8 960	4 096	6 400
B (M2, M5, M6, M13)	9 216	4 096	6 400
C (M3, M5, M13)	9 472	4 096	6 656
D (M4, M5, M13)	9 472	4 096	6 400
E (M6, M8, M13)	8 448	3 840	5 888
Coûts additionnels			
A (M3, M5, M6, M13)	€ 3 542 576 796	€ 3 606 427 274	€ 3 581 874 842
B (M2, M5, M6, M13)	€ 4 169 891 244	€ 4 234 952 600	€ 4 209 653 414
C (M3, M5, M13)	€ 3 103 245 820	€ 3 172 264 366	€ 3 145 882 314
D (M4, M5, M13)	€ 3 111 640 000	€ 3 178 242 266	€ 3 152 423 974
E (M6, M8, M13)	€ 3 044 303 136	€ 3 104 178 672	€ 3 081 095 042
RDCR (€ par QALY)			
A (M3, M5, M6, M13)	€ 395 377	€ 880 475	€ 559 668
B (M2, M5, M6, M13)	€ 452 462	€ 1 033 924	€ 657 758
C (M3, M5, M13)	€ 327 623	€ 774 479	€ 472 639
D (M4, M5, M13)	€ 328 509	€ 775 938	€ 492 566

E (M6, M8, M13)

€ 360 358

€ 808 380

€ 523 284

4.4.4.3. Coût des vaccins par dose

L'analyse de sensibilité consacrée au coût du vaccin par dose montre que les résultats pour le RDCR sont très sensibles à ce paramètre (Tableau 42). Le fait de modifier le paramètre du coût du vaccin dans le modèle pour le faire passer à 10 € par dose (au lieu de 40 € par dose comme dans l'analyse initiale) réduit le RDCR de 48 % à 56 %. Une augmentation de 40 € par dose à 70 € par dose augmente le RDCR d'une marge similaire.

Des résultats supplémentaires pour les autres stratégies de vaccination sont présentés en Tableau 49 dans l'annexe. En général, la réduction du coût par dose de BEXSERO® à 10 € entraîne une forte diminution du RDCR estimé.

Tableau 42. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France, et une modification du coût du vaccin par dose de 40 € à 10 € et à 70 € par dose.

Stratégie de vaccination	Incidence élevé	Incidence faible	Incidence moyenne
RDCR (€ par QALY) original			
A (M3, M5, M6, M13)	€ 499 062	€ 1 412 133	€ 739 178
B (M2, M5, M6, M13)	€ 566 333	€ 1 657 746	€ 868 283
C (M3, M5, M13)	€ 423 145	€ 1 242 816	€ 617 302
D (M4, M5, M13)	€ 424 025	€ 1 245 160	€ 651 077
E (M6, M8, M13)	€ 480 950	€ 1 350 996	€ 711 015
RDCR (€ par QALY) mais avec un coût de 10 € par dose de vaccin			
A (M3, M5, M6, M13)	€ 218 951	€ 627 821	€ 326 382
B (M2, M5, M6, M13)	€ 296 215	€ 874 402	€ 455 997
C (M3, M5, M13)	€ 199 755	€ 594 985	€ 293 387
D (M4, M5, M13)	€ 200 390	€ 596 617	€ 309 739
E (M6, M8, M13)	€ 221 477	€ 630 237	€ 329 437
RDCR (€ par QALY) mais avec un coût de 70 € par dose de vaccin			
A (M3, M5, M6, M13)	€ 779 174	€ 2 196 445	€ 1 151 974
B (M2, M5, M6, M13)	€ 836 452	€ 2 441 089	€ 1 280 569
C (M3, M5, M13)	€ 646 535	€ 1 890 647	€ 941 218
D (M4, M5, M13)	€ 647 660	€ 1 893 703	€ 992 415
E (M6, M8, M13)	€ 740 423	€ 2 071 755	€ 1 092 594

4.4.4.4. Coût de l'hospitalisation

L'augmentation du coût de l'hospitalisation a réduit le RDCR pour toutes les stratégies de vaccination proposées, mais par une très faible marge (Tableau 43). Une augmentation de ces coûts d'un facteur

1,5 a réduit le RDCR d'environ 0,2%, et une augmentation d'un facteur 3 a réduit le RDCR de 0,8% à 1,0%.

Des résultats supplémentaires pour les autres stratégies de vaccination sont présentés en Tableau 50 dans l'annexe, ce qui montre que l'augmentation des coûts d'hospitalisation ne change pas beaucoup le RDCR estimé.

Tableau 43. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France, et une augmentation du coût de l'hospitalisation d'un facteur 1,5 ou 3.

Stratégie de vaccination	Incidence élevé	Incidence faible	Incidence moyenne
RDCR (€ par QALY) original			
A (M3, M5, M6, M13)	€ 499 062	€ 1 412 133	€ 739 178
B (M2, M5, M6, M13)	€ 566 333	€ 1 657 746	€ 868 283
C (M3, M5, M13)	€ 423 145	€ 1 242 816	€ 617 302
D (M4, M5, M13)	€ 424 025	€ 1 245 160	€ 651 077
E (M6, M8, M13)	€ 480 950	€ 1 350 996	€ 711 015
RDCR (€ par QALY) utilisant des coûts d'hospitalisation 1,5 fois plus élevés			
A (M3, M5, M6, M13)	€ 498 041	€ 1 410 608	€ 738 012
B (M2, M5, M6, M13)	€ 565 310	€ 1 656 174	€ 867 076
C (M3, M5, M13)	€ 422 110	€ 1 241 223	€ 616 140
D (M4, M5, M13)	€ 423 024	€ 1 243 645	€ 649 900
E (M6, M8, M13)	€ 479 958	€ 1 349 560	€ 709 888
RDCR (€ par QALY) utilisant des coûts d'hospitalisation trois fois plus élevés			
A (M3, M5, M6, M13)	€ 494 975	€ 1 406 032	€ 736 261
B (M2, M5, M6, M13)	€ 562 239	€ 1 651 459	€ 865 196
C (M3, M5, M13)	€ 419 003	€ 1 236 445	€ 614 549
D (M4, M5, M13)	€ 420 021	€ 1 239 100	€ 648 373
E (M6, M8, M13)	€ 476 982	€ 1 345 253	€ 708 800

4.4.4.5. Modification de la durée de la protection

L'impact d'une réduction du paramètre de diminution de la protection (c'est-à-dire une hypothèse selon laquelle le vaccin offre une protection contre l'IIM B pendant plus longtemps que ce qui avait été estimé précédemment dans l'analyse HCSP 2013) diminue le RDCR pour toutes les stratégies de vaccination (Tableau 44).

Une réduction de 50 % de la diminution de la protection (c'est-à-dire que la protection dure deux fois plus longtemps) réduit le RDCR d'environ 12 %, tandis qu'une réduction du paramètre à 25 % de l'estimation initiale (c'est-à-dire que la protection dure 4 fois plus longtemps) réduit le RDCR d'environ 36 %. Des résultats supplémentaires pour les autres stratégies de vaccination sont présentés dans le Tableau 51.

Tableau 44. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France, et le taux de diminution de la protection est réduit de moitié ou le taux de diminution de la protection est d'un quart de la valeur initiale.

Stratégie de vaccination	Incidence élevé	Incidence faible	Incidence moyenne
RDCR (€ par QALY) original			
A (M3, M5, M6, M13)	€ 499 062	€ 1 412 133	€ 739 178
B (M2, M5, M6, M13)	€ 566 333	€ 1 657 746	€ 868 283
C (M3, M5, M13)	€ 423 145	€ 1 242 816	€ 617 302
D (M4, M5, M13)	€ 424 025	€ 1 245 160	€ 651 077
E (M6, M8, M13)	€ 480 950	€ 1 350 996	€ 711 015
RDCR (€ par QALY), le taux de diminution de la protection est réduit de moitié			
A (M3, M5, M6, M13)	€ 441 432	€ 1 082 570	€ 582 251
B (M2, M5, M6, M13)	€ 320 508	€ 1 271 440	€ 657 040
C (M3, M5, M13)	€ 329 883	€ 952 224	€ 472 067
D (M4, M5, M13)	€ 373 193	€ 954 065	€ 491 952
E (M6, M8, M13)	€ 370 576	€ 1 101 431	€ 546 506
RDCR (€ par QALY), le taux de diminution de la protection est d'un quart de la valeur initiale			
A (M3, M5, M6, M13)	€ 320 997	€ 935 349	€ 463 659
B (M2, M5, M6, M13)	€ 369 342	€ 1 030 326	€ 545 378
C (M3, M5, M13)	€ 268 823	€ 770 949	€ 393 829
D (M4, M5, M13)	€ 275 539	€ 772 457	€ 394 646
E (M6, M8, M13)	€ 296 616	€ 862 485	€ 443 031

4.5. Conclusion

Cette analyse économique suggère que des recommandations pour l'utilisation de BEXSERO® pour tous les nourrissons, ou enfants ou adolescents, réduiraient le fardeau de la maladie d'IIM B, quel que soit le niveau d'incidence d'IIM B à ce moment-là. Nous avons examiné ici trois niveaux d'incidence : un niveau d'incidence élevé (en utilisant les données de 2005 à 2011), un niveau d'incidence faible (données de 2014 à 2019) et un niveau d'incidence moyenne (données de 2005 à 2019). Pour chacune de ces hypothèses concernant l'incidence d'IIM B dans la population totale, les recommandations générales pour l'utilisation de BEXSERO® peuvent réduire la charge de cette maladie pour tous les groupes d'âge.

Cependant, le rapport coûts/bénéfices est très élevé. Le HCSP a indiqué que le RDCR pour une campagne de vaccination ciblant tous les nourrissons serait de 380 973 € par QALY, en supposant qu'aucune protection indirecte ne résulte de la vaccination et une hypothèse prudente de coût de vaccination de 40 € pour chacune des 3 doses plus la dose de rappel. Cette analyse actualisée indique qu'un schéma 3+1 similaire donnerait un RDCR de 499 062 € par QALY si l'incidence d'IIM B était égale à celle observée au cours de la période 2005 à 2011 avec une forte incidence dans la population, et de

1 412 133 € par QALY si l'incidence était égale à celle observée au cours de la période 2014 à 2019. L'augmentation du RDCR est due à la réduction de la couverture des souches en circulation en France et le faible niveau d'incidence depuis l'année 2014. Nous avons supposé la même valeur prudente de 40 € par dose de vaccin.

Pour le nouveau schéma 2+1 proposé, le modèle estime que le RDCR serait de 423 145 € par QALY pour les périodes de forte incidence et de 1 242 816 € par QALY pour les périodes de faible incidence comme actuellement. Ces estimations inférieures du RDCR pour le schéma 2+1 par rapport au schéma 3+1 s'expliquent par une nouvelle réduction du nombre de cas par rapport au schéma 3+1.

La vaccination des nourrissons a entraîné des RDCR plus faibles que la vaccination des enfants ou des adolescents. Une recommandation générale pour la vaccination de tous les adolescents de 15 ans en France se traduirait par un rapport coût-bénéfice de 1 000 461 € par QALY dans les périodes de forte incidence, et de 4 524 922 € par QALY pendant la période plus récente de faible incidence. L'ajout de la vaccination des adolescents de 15 ans à un programme de vaccination de tous les nourrissons n'a pas réduit suffisamment le fardeau de la maladie pour rendre la stratégie de vaccination globale plus coût-efficace que la seule vaccination des nourrissons, quel que soit le niveau d'incidence.

L'impact potentiel de BEXSERO® sur l'IIM W en France a été évalué dans le modèle. Sur la base d'hypothèses extrêmement favorables concernant l'impact sur l'incidence d'IIM W (c'est-à-dire couverture optimale de la souche, taux optimal de séroconversion et absence d'affaiblissement de la protection), le vaccin réduirait la charge de morbidité attribuable à l'IIM W, mais l'impact sur les résultats économiques n'était pas aussi important. Le RDCR de toutes les stratégies vaccinales est resté élevé, réduisant le RDCR du schéma 2+1 avec les nourrissons de 499 062 € par QALY à 327 623 € par QALY si l'incidence d'IIM B et d'IIM W était à son niveau le plus élevé déclaré au cours de la période 2005-2019. Actuellement, l'incidence d'IIM B est inférieure à la moyenne de cette période d'étude, et l'incidence d'IIM W en 2019 était à son plus haut niveau, de sorte que le RDCR de 327 623 € par QALY n'est pas applicable à cette période dans le temps.

Le RDCR de tous les programmes de vaccination serait considérablement réduit si le coût du vaccin était ramené à 10 € par dose. À 40 € par dose, le RDCR pour toutes les stratégies de vaccination proposées est très élevé, et le RDCR serait encore plus élevé si le vaccin était vendu au prix de 70 € par dose. Le vaccin est actuellement disponible dans les pharmacies françaises au prix de 84,52 € par dose.

L'augmentation du coût des hospitalisations n'a pas beaucoup modifié le RDCR quelle que soit stratégie de vaccination. En revanche, un vaccin qui protégerait les individus contre l'IIM B pendant deux ou quatre fois plus longtemps que ce qui est supposé dans cette analyse réduirait le RDCR d'environ 12 % et 36 % respectivement.

En résumé le modèle réalisé dans le cadre de cette recommandation montre que le vaccin réduirait le fardeau de la maladie causée par l'IIM B, mais les ratios coût-bénéfice estimés des différents programmes de vaccination proposés chez les nourrissons, les enfants et les adolescents ne sont pas en faveur d'une généralisation de la vaccination à ce stade. En effet, la mise à jour de l'analyse coût-efficacité menée par le HCSP pour inclure de nouvelles données sur l'incidence d'IIM B et de nouvelles données sur la couverture des souches circulant en France n'ont pas entraîné de baisse significative du rapport coûts-bénéfices. La HAS met en évidence des RDCR très élevés rapportés pour la modélisation menée pour les périodes de faible incidence d'IIM B dans la population, correspondant à la période actuelle. L'inclusion d'un impact potentiel du vaccin sur l'incidence des IIM W, malgré le choix d'hypothèses de paramètres très optimistes pour ce séro groupe, n'a pas modifié le RDCR de manière suffisante pour justifier de faire évoluer les recommandations actuelles vers une vaccination généralisée des nourrissons.

4.5.1. Limites de cette évaluation économique

Cette évaluation a utilisé le même modèle épidémiologique et le même modèle économique que ceux ayant permis de fonder les recommandations du HCSP en 2013, elle partage donc un grand nombre des limites de cette dernière.

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 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 évolue et se stabilise au niveau plus élevé comme précédemment observé.

4.5.2. Comparaison avec d'autres évaluations économiques

La section 3.9.3 a résumé les méthodes et les résultats d'autres analyses économiques de BEXSERO® dans différents pays. Les modèles statiques qui ont supposé que BEXSERO® n'a pas d'impact sur le portage du méningocoque ont fait état de RDCR très élevés.

L'analyse a démontré que le nouveau schéma 2+1 avec des nourrissons aurait un RDCR plus faible que le schéma 3+1 (avec prise en compte de nouvelles données) examiné par le HCSP en 2013. Ces résultats sont similaires à ceux de l'analyse de l'Espagne (106), qui a fait état d'un RDCR de 278 556 € par QALY pour le schéma 2+1 et de 351 389 € par QALY pour le schéma 3+1. Cette analyse suppose une efficacité du vaccin de 95%, une couverture de la souche de 68,7% et un coût du vaccin de 64,55 € par dose.

Les seules autres analyses qui ont évalué le rapport coût-efficacité du schéma 2+1 proviennent d'Israël (104) et du Royaume-Uni (19). L'analyse d'Israël n'est pas directement comparable car leur rapport coût-bénéfice a été rapporté en termes de DALY plutôt que de QALY, mais ils ont rapporté un RDCR de 302 629 \$ par QALY. L'analyse du Royaume-Uni a utilisé un modèle dynamique qui supposait que BEXSERO® réduirait le portage du sérotype B chez les personnes vaccinées, mais a tout de même fait état d'un RDCR élevé de 221 000 £ par QALY.

Les résultats de cette nouvelle analyse de l'utilisation de BEXSERO® en France sont comparables à ceux des analyses internationales qui ont également pris en compte le schéma 2+1 pour tous les nourrissons. Toutes les analyses trouvées dans la revue de la littérature ont fait état de RDCR élevés.

5. Recommandations

Dans le cadre de la saisine, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- La gravité des IIM en termes de morbi-mortalité chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte ;
- L'absence actuelle d'alternative vaccinale pour la prévention des IIM de séro-groupe B chez les nourrissons qui représentent la classe d'âge la plus vulnérable à ces IIM B ;
- Les données concernant l'immunogénicité du vaccin et la persistance des anticorps après la vaccination, qui ne sont pas modifiées par les évolutions des schémas de vaccination de l'AMM ;
- Les données dans le cadre d'essais cliniques ou à la suite de l'utilisation du vaccin lors des épidémies montrant l'absence d'impact de la vaccination par BEXSERO® sur le portage du méningocoque de séro-groupe B ;
- La couverture potentielle par le vaccin BEXSERO® des souches de méningocoques du séro-groupe B circulant en France pour laquelle il n'existe pas de données récentes publiées alors que les données non publiées mises à disposition de la HAS semblent montrer une diminution ; la couverture des souches ne semble pas affectée par le schéma de vaccination ;
- Les données concernant l'efficacité en vie réelle, notamment en Angleterre depuis 2015, qui semblent en faveur de l'efficacité, il est toutefois difficile de conclure compte tenu de la rareté de l'évènement concerné et de la décroissance concomitante de l'incidence des IIM B dans d'autres pays, en l'absence de programme de vaccination ;
- Les données épidémiologiques anglaises et la modélisation statistique montrant un impact potentiel de la vaccination par le vaccin BEXSERO® sur la réduction de l'incidence des IIM W au cours des dernières années ;
- 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, en particulier chez les enfants de moins d'un an ; cette situation ne peut s'expliquer par les recommandations BEXSERO® de 2013, ni la vaccination à la marge des nourrissons essentiellement par les pédiatres libéraux
- La mise à jour de l'analyse coût-efficacité menée par le HCSP de programmes de vaccination systématique des nourrissons et des adolescents prenant en compte les nouvelles données sur l'incidence des IIM mais également le potentiel impact de la vaccination sur les IIM W : les niveaux des rapports coûts bénéfiques mis en évidence par cette analyse viennent confirmer que la mise en place d'un tel programme ne serait pas coût-efficace, même avec des hypothèses les plus favorables sur les différents paramètres pris en considération.

La HAS ne recommande donc pas de modifier la stratégie vaccinale actuelle après avoir pris en compte l'évolution des données épidémiologiques relatives à l'IIM B au cours des quinze dernières années.

En effet, alors que les recommandations publiées par le HCSP en 2013 ont été rédigées dans le contexte d'un déclin récent de l'incidence des IIM B dans la population générale, le contexte actuel d'une stabilité relative de l'incidence d'IIM B depuis ce déclin ne va pas dans le sens de la nécessité d'un changement de la stratégie de vaccination contre l'IIM B. Ce constat est renforcé par les résultats de l'analyse coût-efficacité.

La HAS recommande de tenir compte de l'évolution de l'autorisation européenne de mise sur le marché concernant le vaccin BEXSERO®, modifiant des schémas de vaccination de la population. Outre cette évolution, elle met à jour les recommandations publiées par le HCSP en 2013 en prenant en compte

l'existence d'un nouveau traitement antiC5 et en introduisant la vaccination de l'entourage familial des personnes à risque élevé d'IIM et le rappel à 5ans pour les patients de plus de 2 ans présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique.

Les recommandations mises à jour sont détaillées ci-dessous :

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 survenus et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin BEXSERO® ou ne pouvant être différenciées.
- situations épidémiques :
- définies par les critères d'alerte épidémique;
- et liées à une souche couverte par le vaccin BEXSERO®.

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 ;
- survenus et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin BEXSERO® 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 BEXSERO® 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 élevée d'IIM ;
- les enfants de plus de 2 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 BEXSERO® de le poursuivre avec BEXSERO®, les vaccins BEXSERO® et TRUMEMBA® n'étant pas interchangeables.

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. 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.)

COÛT/EFFICACITÉ

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 2. Analyse coût/efficacité de la vaccination par le vaccin BEXSERO® contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe B

Tableaux de résultats supplémentaires

Résultats de l'analyse principale concernant la vaccination des nourrissons, des enfants et des adolescents

Tableau 45. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les enfants et adolescents pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données de couverture des souches circulantes en France utilisées dans l'analyse du HCSP de 2013.

Stratégie de 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			
F (M13, M15)	34 558	20 299	28 136
G (M25, M27)	35 488	20 724	28 852
H (M37, M39)	35 505	20 824	28 904
I (M49, M51)	35 883	20 998	29 183
J (M61, M63)	36 145	21 105	29 353
K (M73, M75)	36 273	21 164	29 461
L (M85, M87)	36 390	21 173	29 517
M (M97, M99)	36 399	21 195	29 534
N (M109, M111)	36 326	21 149	29 464
O (M121, M123)	36 409	21 184	29 521
P (M181, M183)	35 737	20 990	29 058
Réduction des cas pendant 100 ans			
F (M13, M15)	6 155	3 284	4 899
G (M25, M27)	5 226	2 859	4 183
H (M37, M39)	5 208	2 759	4 131
I (M49, M51)	4 831	2 586	3 852
J (M61, M63)	4 569	2 479	3 682
K (M73, M75)	4 441	2 419	3 575
L (M85, M87)	4 323	2 410	3 519
M (M97, M99)	4 314	2 389	3 501
N (M109, M111)	4 388	2 434	3 572
O (M121, M123)	4 304	2 399	3 514
P (M181, M183)	4 976	2 593	3 978

QALYs gagnés

F (M13, M15)	5 120	1 536	3 584
G (M25, M27)	3 328	1 024	2 304
H (M37, M39)	3 328	1 024	2 048
I (M49, M51)	2 304	768	1 536
J (M61, M63)	1 792	512	1 280
K (M73, M75)	1 536	512	1 024
L (M85, M87)	1 280	512	1 024
M (M97, M99)	1 280	512	1 024
N (M109, M111)	1 536	512	1 024
O (M121, M123)	1 536	512	1 024
P (M181, M183)	2 816	768	1 792

Coûts additionnels

F (M13, M15)	€ 2 189 370 944	€ 2 218 149 312	€ 2 202 559 392
G (M25, M27)	€ 1 860 378 496	€ 1 878 444 512	€ 1 869 097 984
H (M37, M39)	€ 2 219 972 608	€ 2 239 724 192	€ 2 229 369 984
I (M49, M51)	€ 2 238 244 928	€ 2 253 554 048	€ 2 245 509 664
J (M61, M63)	€ 2 253 661 440	€ 2 265 612 192	€ 2 258 927 392
K (M73, M75)	€ 2 219 096 896	€ 2 229 318 208	€ 2 223 844 960
L (M85, M87)	€ 2 231 027 200	€ 2 238 643 392	€ 2 234 349 568
M (M97, M99)	€ 2 240 277 760	€ 2 247 848 032	€ 2 243 657 056
N (M109, M111)	€ 2 247 745 536	€ 2 255 524 960	€ 2 251 036 832
O (M121, M123)	€ 2 258 663 936	€ 2 265 282 944	€ 2 261 366 816
P (M181, M183)	€ 2 301 173 824	€ 2 315 053 888	€ 2 307 082 144

RDCR (€ par QALY)

F (M13, M15)	€ 427 612	€ 1 444 108	€ 614 553
G (M25, M27)	€ 559 008	€ 1 834 418	€ 811 240
H (M37, M39)	€ 667 059	€ 2 187 231	€ 1 088 560
I (M49, M51)	€ 971 460	€ 2 934 315	€ 1 461 920
J (M61, M63)	€ 1 257 624	€ 4 425 024	€ 1 764 787
K (M73, M75)	€ 1 444 725	€ 4 354 137	€ 2 171 724
L (M85, M87)	€ 1 742 990	€ 4 372 350	€ 2 181 982
M (M97, M99)	€ 1 750 217	€ 4 390 328	€ 2 191 071
N (M109, M111)	€ 1 463 376	€ 4 405 322	€ 2 198 278
O (M121, M123)	€ 1 470 484	€ 4 424 381	€ 2 208 366

P (M181, M183)

€ 817 178

€ 3 014 393

€ 1 287 434

Tableau 46. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons et une stratégie de rattrapage chez les adolescents pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données de couverture des souches circulantes en France utilisées dans l'analyse du HCSP de 2013.

Stratégie de 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			
A + P15	31 040	18 621	25 422
B + P15	30 897	18 559	25 320
C + P15	30 757	18 483	25 205
D + P15	30 891	18 586	25 323
E + P15	31 440	18 875	25 737
A + P5	31 262	18 522	25 592
B + P5	31 119	18 460	25 489
C + P5	30 797	18 385	25 375
D + P5	31 113	18 487	25 492
E + P5	31 662	18 776	25 906
Réduction des cas pendant 100 ans			
A + P15	9 673	4 962	7 614
B + P15	9 816	5 024	7 716
C + P15	9 956	5 100	7 830
D + P15	9 822	4 997	7 713
E + P15	9 273	4 708	7 299
A + P5	9 451	5 061	7 444
B + P5	9 594	5 123	7 547
C + P5	9 734	5 198	7 661
D + P5	9 600	5 096	7 543
E + P5	9 051	4 807	7 129
QALYs gagnés			
A + P15	11 520	3 840	7 936
B + P15	11 776	4 096	8 192
C + P15	12 032	4 096	8 192
D + P15	11 776	3 840	8 192

E + P15	10 752	3 584	7 424
A + P5	10 752	3 584	7 424
B + P5	11 264	3 840	7 680
C + P5	11 264	3 840	7 680
D + P5	11 008	3 584	7 680
E + P5	9 984	3 328	6 912

Coûts additionnels

A + P15	€ 7 994 068 256	€ 5 271 263 264	€ 5 238 957 088
B + P15	€ 8 618 982 240	€ 5 900 304 928	€ 5 867 048 160
C + P15	€ 7 112 650 496	€ 4 772 168 608	€ 4 738 338 624
D + P15	€ 7 120 568 384	€ 4 777 930 912	€ 4 744 396 256
E + P15	€ 7 051 252 672	€ 4 702 874 272	€ 4 672 206 592
A + P5	€ 7 423 975 392	€ 4 879 913 696	€ 4 849 579 104
B + P5	€ 8 048 889 376	€ 5 508 955 872	€ 5 477 670 720
C + P5	€ 6 542 557 600	€ 4 380 819 040	€ 4 348 960 640
D + P5	€ 6 550 475 520	€ 4 386 581 856	€ 4 355 018 784
E + P5	€ 6 481 159 808	€ 4 311 525 216	€ 4 282 829 120

RDCR (€ par QALY)

A + P15	€ 693 930	€ 1 372 725	€ 660 151
B + P15	€ 731 911	€ 1 440 504	€ 716 192
C + P15	€ 591 144	€ 1 165 080	€ 578 410
D + P15	€ 604 668	€ 1 244 253	€ 579 150
E + P15	€ 655 808	€ 1 312 186	€ 629 338
A + P5	€ 690 474	€ 1 361 583	€ 653 230
B + P5	€ 714 568	€ 1 434 624	€ 713 238
C + P5	€ 580 838	€ 1 140 838	€ 566 271
D + P5	€ 595 065	€ 1 223 935	€ 567 060
E + P5	€ 649 155	€ 1 295 530	€ 619 622

Résultats de l'analyse de sensibilité concernant la vaccination des enfants et des adolescents

Tableau 47. Résultats de l'évaluation économique pour BEXSERO® concernant la vaccination des enfants et des adolescents, compte tenu de l'impact potentiel du vaccin sur les IIM B et IIM W pour les trois niveaux d'incidence.

Stratégie de vaccination	Incidence élevé (B & W)	Incidence faible (B & W)	Incidence moyenne
Total des cas en l'absence de vaccination contre l'IIM B et W pendant 100 ans			
	48 112	26 237	36 646

Total des cas avec vaccination contre l'IIM B et W pendant 100 ans

F (M13, M15)	40 029	22 421	31 030
G (M25, M27)	41 323	22 926	31 848
H (M37, M39)	41 199	22 950	31 815
I (M49, M51)	41 493	23 116	32 061
J (M61, M63)	41 736	23 204	32 203
K (M73, M75)	41 842	23 252	32 295
L (M85, M87)	41 896	23 253	32 327
M (M97, M99)	41 858	23 259	32 322
N (M109, M111)	41 773	23 219	32 257
O (M121, M123)	41 796	23 248	32 294
P (M181, M183)	41 090	23 016	31 820
A + P15	36 475	21 368	28 536
B + P15	36 357	21 307	28 441
C + P15	36 094	21 198	28 299
D + P15	36 279	21 297	28 411
E + P15	36 839	21 591	28 810
A + P5	36 929	21 591	28 818
B + P5	36 811	21 530	28 724
C + P5	36 547	21 421	28 582
D + P5	36 732	21 520	28 694
E + P5	37 293	21 813	29 092

Réduction des cas pendant 100 ans

F (M13, M15)	8 083	3 816	5 616
G (M25, M27)	6 790	3 311	4 797
H (M37, M39)	6 914	3 287	4 831
I (M49, M51)	6 619	3 121	4 585
J (M61, M63)	6 376	3 033	4 439
K (M73, M75)	6 271	2 985	4 351
L (M85, M87)	6 217	2 984	4 319
M (M97, M99)	6 255	2 979	4 324
N (M109, M111)	6 340	3 019	4 389
O (M121, M123)	6 316	2 990	4 351
P (M181, M183)	7 022	3 221	4 825
A + P15	11 637	5 825	8 110

B + P15	11 755	5 886	8 204
C + P15	12 019	5 995	8 346
D + P15	11 834	5 896	8 234
E + P15	11 273	5 603	7 836
A + P5	11 184	5 603	7 827
B + P5	11 301	5 663	7 922
C + P5	11 565	5 772	8 064
D + P5	11 380	5 673	7 952
E + P5	10 820	5 380	7 553
QALYs gagnés			
F (M13, M15)	6 912	3 072	5 120
G (M25, M27)	4 608	2 560	3 328
H (M37, M39)	4 864	2 560	3 584
I (M49, M51)	4 096	2 048	3 072
J (M61, M63)	3 584	2 304	2 816
K (M73, M75)	3 328	2 048	2 560
L (M85, M87)	3 328	2 304	2 560
M (M97, M99)	3 584	2 304	2 560
N (M109, M111)	3 584	2 304	2 560
O (M121, M123)	3 584	2 304	2 560
P (M181, M183)	4 864	2 304	3 584
A + P15	13 056	5 632	9 216
B + P15	13 312	5 632	9 472
C + P15	13 568	5 888	9 728
D + P15	13 312	5 888	9 728
E + P15	12 288	5 376	8 704
A + P5	12 032	5 120	8 448
B + P5	12 288	5 120	8 704
C + P5	12 544	5 632	8 960
D + P5	12 544	5 376	8 704
E + P5	11 264	4 864	8 192
Coûts additionnels			
F (M13, M15)	€ 2 170 337 216	€ 2 213 855 636	€ 2 196 957 602
G (M25, M27)	€ 1 847 945 696	€ 1 875 123 884	€ 1 864 885 472
H (M37, M39)	€ 2 207 337 080	€ 2 235 808 616	€ 2 224 747 012

I (M49, M51)	€ 2 224 154 328	€ 2 249 590 972	€ 2 240 363 028
J (M61, M63)	€ 2 239 560 848	€ 2 261 372 136	€ 2 253 450 424
K (M73, M75)	€ 2 204 928 416	€ 2 224 951 660	€ 2 218 113 688
L (M85, M87)	€ 2 215 801 440	€ 2 234 217 740	€ 2 228 269 252
M (M97, M99)	€ 2 224 346 440	€ 2 243 215 470	€ 2 237 262 692
N (M109, M111)	€ 2 231 838 328	€ 2 251 109 584	€ 2 244 870 700
O (M121, M123)	€ 2 241 838 440	€ 2 260 841 390	€ 2 254 959 772
P (M181, M183)	€ 2 284 463 184	€ 2 310 423 506	€ 2 300 957 988
A + P15	€ 5 185 806 388	€ 5 270 042 876	€ 5 236 559 998
B + P15	€ 5 813 625 460	€ 5 899 077 406	€ 5 864 846 698
C + P15	€ 4 681 355 660	€ 4 770 683 977	€ 4 735 410 742
D + P15	€ 4 689 117 060	€ 4 776 024 302	€ 4 741 315 974
E + P15	€ 4 620 515 408	€ 4 700 686 268	€ 4 668 715 050
A + P5	€ 4 799 953 672	€ 4 879 204 582	€ 4 847 788 900
B + P5	€ 5 427 773 196	€ 5 508 239 656	€ 5 476 076 112
C + P5	€ 4 295 502 944	€ 4 379 845 684	€ 4 346 639 642
D + P5	€ 4 303 264 860	€ 4 385 186 520	€ 4 352 545 388
E + P5	€ 4 234 663 144	€ 4 309 848 486	€ 4 279 944 432
RDCR (€ par QALY)			
F (M13, M15)	€ 313 996	€ 720 656	€ 429 093
G (M25, M27)	€ 401 030	€ 732 470	€ 560 362
H (M37, M39)	€ 453 811	€ 873 363	€ 620 744
I (M49, M51)	€ 543 006	€ 1 098 433	€ 729 285
J (M61, M63)	€ 624 877	€ 981 498	€ 800 231
K (M73, M75)	€ 662 539	€ 1 086 402	€ 866 451
L (M85, M87)	€ 665 806	€ 969 713	€ 870 418
M (M97, M99)	€ 620 632	€ 973 618	€ 873 931
N (M109, M111)	€ 622 723	€ 977 044	€ 876 903
O (M121, M123)	€ 625 513	€ 981 268	€ 880 844
P (M181, M183)	€ 469 668	€ 1 002 788	€ 642 008
A + P15	€ 397 197	€ 935 732	€ 568 203
B + P15	€ 436 721	€ 1 047 421	€ 619 177
C + P15	€ 345 029	€ 810 238	€ 486 782
D + P15	€ 352 247	€ 811 145	€ 487 389
E + P15	€ 376 019	€ 874 384	€ 536 387

A + P5	€ 398 932	€ 952 970	€ 573 839
B + P5	€ 441 713	€ 1 075 828	€ 629 145
C + P5	€ 342 435	€ 777 671	€ 485 116
D + P5	€ 343 054	€ 815 697	€ 500 063
E + P5	€ 375 947	€ 886 071	€ 522 454

Tableau 48. Résultats de l'évaluation économique pour BEXSERO® concernant la vaccination des nourrissons, des enfants et des adolescents, compte tenu de l'impact potentiel du vaccin sur les IIM B et IIM W, mais en supposant qu'une incidence élevée des infections causées par un sérotype se produise pendant une période de faible incidence pour l'autre sérotype.

Stratégie de vaccination	Incidence élevé (B) & Incidence faible (W)	Incidence faible (B) & Incidence élevé (W)
Total des cas en l'absence de vaccination contre l'IIM B et W pendant 100 ans		
	43 367	30 982
Total des cas avec vaccination contre l'IIM B et W pendant 100 ans		
A (M3, M5, M6, M13)	35 832	25 326
B (M2, M5, M6, M13)	35 700	25 277
C (M3, M5, M13)	35 549	25 062
D (M4, M5, M13)	35 661	25 219
E (M6, M8, M13)	36 162	25 559
F (M13, M15)	36 904	25 546
G (M25, M27)	37 834	26 414
H (M37, M39)	37 789	26 360
I (M49, M51)	38 127	26 482
J (M61, M63)	38 346	26 594
K (M73, M75)	38 452	26 642
L (M85, M87)	38 544	26 605
M (M97, M99)	38 539	26 577
N (M109, M111)	38 476	26 515
O (M121, M123)	38 545	26 499
P (M181, M183)	37 912	26 195
A + P15	33 823	23 459
B + P15	33 691	23 409
C + P15	33 551	23 200
D + P15	33 663	23 359
E + P15	34 164	23 700
A + P5	34 115	23 808

B + P5	33 984	23 759
C + P5	33 843	23 550
D + P5	33 956	23 708
E + P5	34 457	24 050

Réduction des cas pendant 100 ans

A (M3, M5, M6, M13)	7 536	5 656
B (M2, M5, M6, M13)	7 667	5 705
C (M3, M5, M13)	7 819	5 921
D (M4, M5, M13)	7 706	5 763
E (M6, M8, M13)	7 206	5 423
F (M13, M15)	6 463	5 436
G (M25, M27)	5 533	4 568
H (M37, M39)	5 578	4 623
I (M49, M51)	5 240	4 500
J (M61, M63)	5 021	4 388
K (M73, M75)	4 916	4 340
L (M85, M87)	4 823	4 378
M (M97, M99)	4 828	4 405
N (M109, M111)	4 891	4 467
O (M121, M123)	4 823	4 483
P (M181, M183)	5 456	4 787
A + P15	9 545	7 523
B + P15	9 676	7 573
C + P15	9 817	7 782
D + P15	9 704	7 624
E + P15	9 203	7 282
A + P5	9 252	7 174
B + P5	9 383	7 223
C + P5	9 524	7 432
D + P5	9 412	7 274
E + P5	8 910	6 933

QALYs gagnés

A (M3, M5, M6, M13)	8 704	4 352
B (M2, M5, M6, M13)	8 960	4 352
C (M3, M5, M13)	8 960	4 608

D (M4, M5, M13)	8 960	4 608
E (M6, M8, M13)	7 936	4 352
F (M13, M15)	6 144	3 840
G (M25, M27)	4 352	2 816
H (M37, M39)	4 608	2 816
I (M49, M51)	3 585	2 560
J (M61, M63)	3 328	2 560
K (M73, M75)	2 816	2 560
L (M85, M87)	3 072	2 560
M (M97, M99)	3 072	2 816
N (M109, M111)	3 072	2 816
O (M121, M123)	3 072	2 816
P (M181, M183)	4 096	3 072
A + P15	12 032	6 656
B + P15	12 288	6 656
C + P15	12 800	6 656
D + P15	12 544	6 656
E + P15	11 264	6 400
A + P5	11 264	5 888
B + P5	11 520	5 888
C + P5	11 776	6 400
D + P5	11 776	6 144
E + P5	10 496	5 632
Coûts additionnels		
A (M3, M5, M6, M13)	€ 3 568 645 994	€ 3 580 358 076
B (M2, M5, M6, M13)	€ 4 195 583 704	€ 4 209 260 140
C (M3, M5, M13)	€ 3 132 087 310	€ 3 143 422 876
D (M4, M5, M13)	€ 3 138 593 946	€ 3 151 288 320
E (M6, M8, M13)	€ 3 069 563 312	€ 3 078 918 496
F (M13, M15)	€ 2 189 603 348	€ 2 194 589 504
G (M25, M27)	€ 1 859 899 180	€ 1 863 170 400
H (M37, M39)	€ 2 219 163 464	€ 2 223 982 232
I (M49, M51)	€ 2 236 689 596	€ 2 237 055 704
J (M61, M63)	€ 2 251 300 904	€ 2 249 632 080
K (M73, M75)	€ 2 216 337 868	€ 2 213 542 208

L (M85, M87)	€ 2 227 799 372	€ 2 222 219 808
M (M97, M99)	€ 2 236 835 854	€ 2 230 726 056
N (M109, M111)	€ 2 244 553 680	€ 2 238 394 232
O (M121, M123)	€ 2 555 263 406	€ 2 247 416 424
P (M181, M183)	€ 2 298 726 450	€ 2 296 160 240
A + P15	€ 5 219 160 028	€ 5 236 689 236
B + P15	€ 5 846 606 430	€ 5 866 096 436
C + P15	€ 4 717 469 545	€ 4 734 570 092
D + P15	€ 4 723 339 310	€ 4 471 802 052
E + P15	€ 4 653 035 708	€ 4 668 165 968
A + P5	€ 4 831 213 510	€ 4 847 944 744
B + P5	€ 5 458 660 360	€ 5 477 352 492
C + P5	€ 4 329 523 028	€ 4 345 825 600
D + P5	€ 4 335 393 304	€ 4 353 058 076
E + P5	€ 4 265 089 638	€ 4 279 421 992
RDCR (€ par QALY)		
A (M3, M5, M6, M13)	€ 410 001	€ 822 693
B (M2, M5, M6, M13)	€ 468 257	€ 967 201
C (M3, M5, M13)	€ 349 563	€ 682 166
D (M4, M5, M13)	€ 350 290	€ 683 873
E (M6, M8, M13)	€ 386 790	€ 707 472
F (M13, M15)	€ 356 381	€ 571 508
G (M25, M27)	€ 427 367	€ 661 637
H (M37, M39)	€ 481 589	€ 789 766
I (M49, M51)	€ 624 076	€ 873 850
J (M61, M63)	€ 676 473	€ 878 763
K (M73, M75)	€ 787 052	€ 864 665
L (M85, M87)	€ 725 195	€ 868 055
M (M97, M99)	€ 728 137	€ 792 161
N (M109, M111)	€ 730 649	€ 794 884
O (M121, M123)	€ 734 135	€ 798 088
P (M181, M183)	€ 561 213	€ 747 448
A + P15	€ 433 773	€ 786 762
B + P15	€ 475 798	€ 881 325
C + P15	€ 368 552	€ 711 324

D + P15	€ 376 542	€ 712 410
E + P15	€ 413 089	€ 729 401
A + P5	€ 428 907	€ 823 360
B + P5	€ 473 842	€ 930 257
C + P5	€ 367 657	€ 679 035
D + P5	€ 368 155	€ 708 506
E + P5	€ 406 354	€ 759 841

Tableau 49. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les enfants et les adolescents, et les stratégies de rattrapage pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France, et une modification du coût du vaccin par dose de 40 € à 10 € et à 70 € par dose.

Stratégie de vaccination	Incidence élevé	Incidence faible	Incidence moyenne
RDCR (€ par QALY) original			
F (M13, M15)	€ 505 241	€ 1 736 766	€ 719 376
G (M25, M27)	€ 662 851	€ 1 837 709	€ 1 045 724
H (M37, M39)	€ 790 484	€ 2 920 115	€ 1 246 608
I (M49, M51)	€ 1 095 167	€ 4 405 867	€ 1 757 051
J (M61, M63)	€ 1 469 636	€ 4 428 578	€ 2 208 788
K (M73, M75)	€ 1 736 153	€ 4 357 205	€ 2 898 798
L (M85, M87)	€ 1 745 092	€ 4 375 625	€ 2 912 132
M (M97, M99)	€ 1 752 219	€ 4 393 008	€ 2 924 073
N (M109, M111)	€ 1 758 157	€ 4 408 197	€ 2 933 873
O (M121, M123)	€ 1 766 434	€ 4 426 980	€ 2 947 023
P (M181, M183)	€ 1 000 461	€ 4 524 922	€ 1 503 934
A + P15	€ 537 729	€ 1 587 113	€ 789 466
B + P15	€ 586 811	€ 1 776 199	€ 851 152
C + P15	€ 461 918	€ 1 437 277	€ 687 898
D + P15	€ 474 352	€ 1 438 888	€ 688 709
E + P15	€ 520 622	€ 1 533 993	€ 762 790
A + P5	€ 525 406	€ 1 591 840	€ 791 759
B + P5	€ 577 474	€ 1 796 684	€ 858 289
C + P5	€ 458 314	€ 1 319 555	€ 655 744
D + P5	€ 458 937	€ 1 431 263	€ 682 850
E + P5	€ 506 142	€ 1 534 321	€ 729 698

RDCR (€ par QALY) mais avec un coût de 10 € par dose de vaccin

F (M13, M15)	€ 269 876	€ 936 526	€ 385 943
G (M25, M27)	€ 356 230	€ 994 501	€ 563 891
H (M37, M39)	€ 426 013	€ 1 583 719	€ 673 868
I (M49, M51)	€ 591 901	€ 2 392 803	€ 951 825
J (M61, M63)	€ 795 856	€ 2 407 237	€ 1 198 117
K (M73, M75)	€ 923 962	€ 2 326 730	€ 1 545 147
L (M85, M87)	€ 929 700	€ 2 336 786	€ 1 553 146
M (M97, M99)	€ 933 767	€ 2 346 876	€ 1 559 986
N (M109, M111)	€ 941 753	€ 2 354 528	€ 1 564 761
O (M121, M123)	€ 941 753	€ 2 365 278	€ 1 572 555
P (M181, M183)	€ 533 793	€ 2 424 913	€ 803 931
A + P15	€ 251 629	€ 750 820	€ 371 320
B + P15	€ 308 271	€ 940 580	€ 448 817
C + P15	€ 222 189	€ 715 033	€ 340 150
D + P15	€ 233 451	€ 716 185	€ 340 741
E + P15	€ 252 216	€ 751 141	€ 371 364
A + P5	€ 243 179	€ 745 158	€ 368 418
B + P5	€ 303 111	€ 950 731	€ 452 231
C + P5	€ 223 786	€ 652 051	€ 321 992
D + P5	€ 224 247	€ 707 637	€ 335 510
E + P5	€ 243 033	€ 744 993	€ 352 194

RDCR (€ par QALY) mais avec un coût de 70 € par dose de vaccin

F (M13, M15)	€ 740 606	€ 2 537 006	€ 1 052 809
G (M25, M27)	€ 969 472	€ 2 680 916	€ 1 527 557
H (M37, M39)	€ 1 154 955	€ 4 256 510	€ 1 819 349
I (M49, M51)	€ 1 598 434	€ 6 418 932	€ 2 562 277
J (M61, M63)	€ 2 143 416	€ 6 449 918	€ 3 219 458
K (M73, M75)	€ 2 548 343	€ 6 387 681	€ 4 252 448
L (M85, M87)	€ 2 560 484	€ 6 413 745	€ 4 271 118
M (M97, M99)	€ 2 570 672	€ 6 439 139	€ 4 288 161
N (M109, M111)	€ 2 579 624	€ 6 461 865	€ 4 302 985
O (M121, M123)	€ 2 591 115	€ 6 488 682	€ 4 321 491
P (M181, M183)	€ 1 467 130	€ 6 624 931	€ 2 203 937
A + P15	€ 823 830	€ 2 423 406	€ 1 207 613

B + P15	€ 865 351	€ 2 611 819	€ 1 253 488
C + P15	€ 696 647	€ 2 159 521	€ 1 035 645
D + P15	€ 715 253	€ 2 161 591	€ 1 036 677
E + P15	€ 789 029	€ 2 316 845	€ 1 154 216
A + P5	€ 807 634	€ 2 438 523	€ 1 215 101
B + P5	€ 851 837	€ 2 642 636	€ 1 264 346
C + P5	€ 692 843	€ 1 987 058	€ 989 496
D + P5	€ 693 626	€ 2 154 889	€ 1 030 191
E + P5	€ 769 251	€ 2 323 648	€ 1 107 203

Tableau 50. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les enfants et les adolescents, et les stratégies de rattrapage pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France, et une augmentation du coût de l'hospitalisation d'un facteur 1,5 ou 3.

Stratégie de vaccination	Incidence élevé	Incidence faible	Incidence moyenne
RDCR (€ par QALY) original			
A + P15	€ 537 729	€ 1 587 113	€ 789 466
B + P15	€ 586 811	€ 1 776 199	€ 851 152
C + P15	€ 461 918	€ 1 437 277	€ 687 898
D + P15	€ 474 352	€ 1 438 888	€ 688 709
E + P15	€ 520 622	€ 1 533 993	€ 762 790
A + P5	€ 525 406	€ 1 591 840	€ 791 759
B + P5	€ 577 474	€ 1 796 684	€ 858 289
C + P5	€ 458 314	€ 1 319 555	€ 655 744
D + P5	€ 458 937	€ 1 431 263	€ 682 850
E + P5	€ 506 142	€ 1 534 321	€ 729 698
RDCR (€ par QALY) utilisant des coûts d'hospitalisation 1,5 fois plus élevés			
A + P15	€ 536 667	€ 1 585 557	€ 788 273
B + P15	€ 585 748	€ 1 774 607	€ 849 975
C + P15	€ 460 875	€ 1 435 671	€ 686 710
D + P15	€ 473 308	€ 1 437 342	€ 687 555
E + P15	€ 519 579	€ 1 532 503	€ 761 624
A + P5	€ 524 352	€ 1 590 240	€ 790 543
B + P5	€ 576 419	€ 1 795 045	€ 857 090
C + P5	€ 457 252	€ 1 318 028	€ 654 581
D + P5	€ 457 902	€ 1 429 673	€ 681 676

E + P5	€ 505 110	€ 1 532 789	€ 728 561
RDCR (€ par QALY) utilisant des coûts d'hospitalisation trois fois plus élevés			
A + P15	€ 533 480	€ 1 580 888	€ 786 994
B + P15	€ 582 560	€ 1 769 832	€ 848 652
C + P15	€ 457 745	€ 1 430 852	€ 685 532
D + P15	€ 470 175	€ 1 432 702	€ 686 480
E + P15	€ 516 451	€ 1 528 035	€ 760 854
A + P5	€ 521 191	€ 1 585 439	€ 789 157
B + P5	€ 573 256	€ 1 790 129	€ 855 662
C + P5	€ 454 066	€ 1 313 447	€ 653 357
D + P5	€ 454 797	€ 1 424 905	€ 680 516
E + P5	€ 502 013	€ 1 528 195	€ 727 758

Tableau 51. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les enfants et les adolescents, et les stratégies de rattrapage pour différents niveaux d'incidence d'IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France, et le taux de diminution de la protection est réduit de moitié ou le taux de diminution de la protection est d'un quart de la valeur initiale.

Stratégie de vaccination	Incidence élevé	Incidence faible	Incidence moyenne
RDCR (€ par QALY) original			
F (M13, M15)	€ 505 241	€ 1 736 766	€ 719 376
G (M25, M27)	€ 662 851	€ 1 837 709	€ 1 045 724
H (M37, M39)	€ 790 484	€ 2 920 115	€ 1 246 608
I (M49, M51)	€ 1 095 167	€ 4 405 867	€ 1 757 051
J (M61, M63)	€ 1 469 636	€ 4 428 578	€ 2 208 788
K (M73, M75)	€ 1 736 153	€ 4 357 205	€ 2 898 798
L (M85, M87)	€ 1 745 092	€ 4 375 625	€ 2 912 132
M (M97, M99)	€ 1 752 219	€ 4 393 008	€ 2 924 073
N (M109, M111)	€ 1 758 157	€ 4 408 197	€ 2 933 873
O (M121, M123)	€ 1 766 434	€ 4 426 980	€ 2 947 023
P (M181, M183)	€ 1 000 461	€ 4 524 922	€ 1 503 934
A + P15	€ 537 729	€ 1 587 113	€ 789 466
B + P15	€ 586 811	€ 1 776 199	€ 851 152
C + P15	€ 461 918	€ 1 437 277	€ 687 898
D + P15	€ 474 352	€ 1 438 888	€ 688 709
E + P15	€ 520 622	€ 1 533 993	€ 762 790

A + P5	€ 525 406	€ 1 591 840	€ 791 759
B + P5	€ 577 474	€ 1 796 684	€ 858 289
C + P5	€ 458 314	€ 1 319 555	€ 655 744
D + P5	€ 458 937	€ 1 431 263	€ 682 850
E + P5	€ 506 142	€ 1 534 321	€ 729 698

RDCR (€ par QALY) le taux de diminution de la protection est réduit de moitié

F (M13, M15)	€ 370 576	€ 1 081 187	€ 536 311
G (M25, M27)	€ 483 082	€ 1 465 547	€ 728 493
H (M37, M39)	€ 576 666	€ 1 747 446	€ 869 072
I (M49, M51)	€ 726 612	€ 2 197 508	€ 1 094 002
J (M61, M63)	€ 877 751	€ 2 209 025	€ 1 257 589
K (M73, M75)	€ 960 134	€ 2 897 832	€ 1 444 120
L (M85, M87)	€ 965 064	€ 2 909 867	€ 1 450 750
M (M97, M99)	€ 968 940	€ 2 921 580	€ 1 456 611
N (M109, M111)	€ 972 167	€ 2 931 640	€ 1 252 655
O (M121, M123)	€ 977 483	€ 2 945 364	€ 1 468 889
P (M181, M183)	€ 747 963	€ 2 258 603	€ 1 000 052
A + P15	€ 414 706	€ 1 210 058	€ 601 065
B + P15	€ 455 425	€ 1 354 605	€ 673 241
C + P15	€ 360 055	€ 1 034 588	€ 528 076
D + P15	€ 367 734	€ 1 096 708	€ 544 273
E + P15	€ 402 628	€ 1 223 463	€ 587 891
A + P5	€ 408 876	€ 1 190 272	€ 591 183
B + P5	€ 452 318	€ 1 343 853	€ 667 870
C + P5	€ 358 521	€ 1 068 496	€ 514 070
D + P5	€ 359 030	€ 1 069 837	€ 530 841
E + P5	€ 395 380	€ 1 201 808	€ 576 078

RDCR (€ par QALY) le taux de diminution de la protection est d'un quart de la valeur initiale

F (M13, M15)	€ 291 648	€ 861 515	€ 426 464
G (M25, M27)	€ 359 851	€ 1 043 160	€ 517 577
H (M37, M39)	€ 429 869	€ 1 244 237	€ 617 777
I (M49, M51)	€ 509 961	€ 1 460 594	€ 725 999
J (M61, M63)	€ 581 937	€ 1 468 379	€ 876 422
K (M73, M75)	€ 613 835	€ 1 733 606	€ 862 643
L (M85, M87)	€ 617 037	€ 1 740 887	€ 866 657

M (M97, M99)	€ 619 554	€ 1 747 953	€ 870 197
N (M109, M111)	€ 580 223	€ 1 461 713	€ 793 759
O (M121, M123)	€ 730 276	€ 1 763 539	€ 976 195
P (M181, M183)	€ 596 736	€ 1 804 001	€ 816 368
A + P15	€ 348 740	€ 977 101	€ 496 611
B + P15	€ 384 357	€ 1 094 099	€ 556 454
C + P15	€ 304 509	€ 884 347	€ 438 397
D + P15	€ 310 081	€ 885 379	€ 449 545
E + P15	€ 333 904	€ 963 341	€ 499 744
A + P5	€ 346 674	€ 999 788	€ 495 988
B + P5	€ 384 919	€ 1 072 646	€ 560 555
C + P5	€ 299 357	€ 852 406	€ 433 204
D + P5	€ 305 241	€ 898 411	€ 445 206
E + P5	€ 330 485	€ 932 240	€ 475 450

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 sérogroupe B

1. Est-ce que la couverture de la souche pour le méningocoque de sérogroupe 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 sérogroupe 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 sérogroupe 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. 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>].
10. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB, et al. 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;384(9960):2123-31.
11. Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, Biolchi A, Ward J, Frasch C, et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(45):19490-5.
12. 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.
13. 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>].
14. 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>].
15. Vogel U, Taha M-K, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, 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):416-25.
16. de Paola R, Moschioni M. CONFIDENTIAL: MATS based coverage prediction for the 4CMenB Vaccine based on 172 French invasive MenB isolates. Siena, Italy: GSK Vaccines; 2015 17th December 2015.
17. Biolchi A, Tomei S, Santini L, Welsch JA, Toneatto D, Gaitatzis N, et al. Evaluation of strain coverage of the multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered in infants according to different immunisation schedules. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2019;15(3):725-31.
18. Martinon-Torres F, Carmona Martinez A, Simko R, Infante Marquez P, Arimany JL, Gimenez-Sanchez F, 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):258-69.

19. 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.

20. Carter NJ. Multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB; Bexsero((R))): a review of its use in primary and booster vaccination. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. 2013;27(3):263-74.

21. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, Marzuillo C, Bergamini M, Stefanati 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):461-72.

22. Martinon-Torres F, Safadi MAP, Martinez AC, Marquez PI, Torres JCT, Weckx LY, 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):3548-57.

23. Frasch CE, Borrow R, Donnelly J. Bactericidal antibody is the immunologic surrogate of protection against meningococcal disease. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 2:B112-6.

24. Esposito S, Prymula R, Zuccotti GV, Xie F, Barone M, Dull PM, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine, 4CMenB, in infants (II). *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2014;10(7):2005-14.

25. Macias Parra M, Gentile A, Vazquez Narvaez JA, Capdevila A, Minguez A, Carrascal M, et al. Immunogenicity and safety of the 4CMenB and MenACWY-CRM meningococcal vaccines administered concomitantly in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. *Vaccine*. 2018.

26. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9869):825-35.

27. MA PS, Martinon-Torres F, Weckx LY, Moreira EDJ, da Fonseca Lima EJ, Mensi I, et al. Immunogenicity and safety of concomitant administration of meningococcal serogroup B (4CMenB) and serogroup C (MenC-CRM)

vaccines in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. *Vaccine*. 2017;35(16):2052-9.

28. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I). *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2014;10(7):1993-2004.

29. Martinon-Torres F, Bernatowska E, Shcherbina A, Esposito S, Szenborn L, Campins Marti M, et al. Meningococcal B Vaccine Immunogenicity in Children With Defects in Complement and Splenic Function. *Pediatrics*. 2018;141(6):e20174250.

30. Snape MD, Saroey P, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, et al. Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2013;185(15):E715-24.

31. Vesikari T, Prymula R, Merrall E, Kohl I, Toneatto D, Dull PM. Meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): Booster dose in previously vaccinated infants and primary vaccination in toddlers and two-year-old children. *Vaccine*. 2015;33(32):3850-8.

32. Iro MA, Snape MD, Voysey M, Jawad S, Finn A, Heath PT, et al. Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24 months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4 years of age—a phase 3 extension to a randomised controlled trial. *Vaccine*. 2017;35(2):395-402.

33. Nolan T, O'Ryan M, Wassil J, Abitbol V, Dull P. Vaccination with a multicomponent meningococcal B vaccine in prevention of disease in adolescents and young adults. *Vaccine*. 2015;33(36):4437-45.

34. Perrett KP, McVernon J, Richmond PC, Marshall H, Nissen M, August A, et al. Immune responses to a recombinant, four-component, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in adolescents: a phase III, randomized, multicentre, lot-to-lot consistency study. *Vaccine*. 2015;33(39):5217-24.

35. Lee HJ, Choe YJ, Hong YJ, Kim KH, Park SE, Kim YK, et al. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy adolescents in Korea--A randomised trial. *Vaccine*. 2016;34(9):1180-6.

36. Hong E, Terrade A, Taha MK. Immunogenicity and safety among laboratory workers vaccinated with Bexsero(R) vaccine.

- Human vaccines & immunotherapeutics. 2017;13(3):645-8.
37. Findlow J, Bai X, Findlow H, Newton E, Kaczmarski E, Miller E, et al. Safety and immunogenicity of a four-component meningococcal group B vaccine (4CMenB) and a quadrivalent meningococcal group ACWY conjugate vaccine administered concomitantly in healthy laboratory workers. *Vaccine*. 2015;33(29):3322-30.
38. Basta NE, Mahmoud AA, Wolfson J, Ploss A, Heller BL, Hanna S, et al. Immunogenicity of a Meningococcal B Vaccine during a University Outbreak. *The New England journal of medicine*. 2016;375(3):220-8.
39. Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, 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):2775-82.
40. Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Betala-Beling JF, De Serres G, De Wals P. Impact of a mass vaccination campaign against Serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. *Vaccine*. 2019.
41. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M, et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *The New England journal of medicine*. 2020;382(4):309-17.
42. Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarnieri V, Lodi L, Canessa C, et al. Effectiveness and Impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observational Study (2014-2018). *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3).
43. McNamara LA, Shumate AM, Johnsen P, MacNeil JR, Patel M, Bhavsar T, et al. First Use of a Serogroup B Meningococcal Vaccine in the US in Response to a University Outbreak. *Pediatrics*. 2015;135(5):798-804.
44. De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Law D, De Serres G, et al. Impact of an Immunization Campaign to Control an Increased Incidence of Serogroup B Meningococcal Disease in One Region of Quebec, Canada. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(9):1263-7.
45. de Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Betala-Beling JF, De Serres G. Impact épidémiologique de la campagne de vaccination contre le méningocoque de sérotype B dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean, en 2014 : rapport au 30 juin 2018. Rapport d'évaluation. Québec, Canada: Institut national de santé publique de Québec; 2019.
46. Watson PS, Turner DP. Clinical experience with the meningococcal B vaccine, Bexsero((R)): Prospects for reducing the burden of meningococcal serogroup B disease. *Vaccine*. 2016;34(7):875-80.
47. Snape MD, Philip J, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, et al. Bactericidal antibody persistence 2 years after immunization with 2 investigational serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8 and 12 months and immunogenicity of preschool booster doses: a follow-on study to a randomized clinical trial. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(10):1116-21.
48. McQuaid F, Snape MD, John TM, Kelly S, Robinson H, Yu LM, et al. Persistence of specific bactericidal antibodies at 5 years of age after vaccination against serogroup B meningococcus in infancy and at 40 months. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association médicale canadienne*. 2015;187(7):E215-23.
49. One Year Antibody Persistence After a Fourth Dose Boost or Two Catch-Up Doses of Novartis Meningococcal B Recombinant Vaccine Administered Starting From 12 Months of Age and Response to a Third Dose Boost or Two Catch-Up Doses Starting at 24 Months of Age Maryland, USA: NIH; 2015 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01139021>].
50. Prymula R, Vesikari T, Merrall E, Kohl I, Dull P, Toneatto D, et al., editors. Two-dose toddler vaccination with investigational meningococcal B recombinant vaccine - antibody persistence and response to booster at 24 months. 31st Annual Meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2013.
51. McQuaid F, Snape MD. Will booster doses be required for serogroup B meningococcal vaccine? Expert review of vaccines. 2014;13(3):313-5.
52. McQuaid F, Snape MD, John TM, Kelly S, Robinson H, Houlden J, et al. Persistence of bactericidal antibodies to 5 years of age after immunization with serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8, 12 and 40 months of age. *The Pediatric infectious disease journal*. 2014;33(7):760-6.
53. Santolaya ME, O'Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Munoz A, et al. Persistence of antibodies in adolescents 18-24 months after immunization with one, two, or three doses of

- 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2013;9(11):2304-10.
54. Findlow J, Borrow R, Snape MD, Dawson T, Holland A, John TM, et al. Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;51(10):1127-37.
55. Snape MD, Voysey M, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N, et al. Persistence of Bactericidal Antibodies After Infant Serogroup B Meningococcal Immunization and Booster Dose Response at 12, 18 or 24 Months of Age. *The Pediatric infectious disease journal*. 2016;35(4):e113-23.
56. Sadarangani M, Sell T, Iro MA, Snape MD, Voysey M, Finn A, et al. Persistence of immunity after vaccination with a capsular group B meningococcal vaccine in 3 different toddler schedules. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2017;189(41):E1276-e85.
57. Nolan T, Santolaya ME, de Looze F, Marshall H, Richmond P, Henein S, et al. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7.5 years after immunization with 4CMenB vaccine. *Vaccine*. 2019;37(9):1209-18.
58. Be on the TEAM: Teenagers Against Meningitis (ISRCTN75858406): Springer Nature; 2018 [Available from: <http://www.isrctn.com/ISRCTN75858406>].
59. Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM, et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. *The New England journal of medicine*. 2020;382(4):318-27.
60. 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.
61. 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.
62. Hong E, Giuliani MM, Deghmane AE, Comanducci M, Brunelli B, Dull P, et al. Could the multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) control *Neisseria meningitidis* capsular group X outbreaks in Africa? *Vaccine*. 2013;31(7):1113-6.
63. Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, Pizza M, Beebeejaun K, Lucidarme J, et al. Effectiveness of Meningococcal B Vaccine against Endemic Hypervirulent *Neisseria meningitidis* W Strain, England. *Emerging infectious diseases*. 2016;22(2):309-11.
64. Pajon R, Lujan E, Granoff DM. A meningococcal NOMV-FHbp vaccine for Africa elicits broader serum bactericidal antibody responses against serogroup B and non-B strains than a licensed serogroup B vaccine. *Vaccine*. 2016;34(5):643-9.
65. Abad R, Medina V, Farinas MDC, Martinez-Martinez L, Bambini S, Dari A, et al. Potential impact of the 4CMenB vaccine on oropharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. *The Journal of infection*. 2017;75(6):511-20.
66. Biolchi A, De Angelis G, Moschioni M, Tomei S, Brunelli B, Giuliani M, et al. Multicomponent meningococcal serogroup B vaccination elicits cross-reactive immunity in infants against genetically diverse serogroup C, W and Y invasive disease isolates. *Vaccine*. 2020;38(47):7542-50.
67. Ladhani SN, Campbell H, Andrews N, Parikh SR, White J, Edelstein M, et al. First real world evidence of meningococcal group B vaccine, 4CMenB, protection against meningococcal group W disease; prospective enhanced national surveillance, England. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
68. Patel M, Briere E, Duffy J, Miller M, Breakwell L, McNamara L, et al. Use of a novel serogroup B meningococcal vaccine in response to two university outbreaks in the US. In 19th International Pathogenic *Neisseria* Conference (IPNC). 2014;Oct 12:12-7.
69. De Serres G, Billard MN, Rouleau I, MC G. Initial dose of a multicomponent serogroup B meningococcal vaccine in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region, Québec, Canada: an interim safety surveillance report. *Quebec, Canada: Institut national de santé publique du Québec, Direction des risques biologiques et de la santé au travail*; 2015.
70. De Serres G, Billard MN, Gariépy MC, Rouleau I, Toth E, Landry M, et al. Short-term safety of 4CMenB vaccine during a mass meningococcal B vaccination campaign in Quebec, Canada. *Vaccine*. 2018.

71. De Serres G, Billard MN, Gariépy MC, Roy MC, Boucher FD, Gagne H, et al. Nephrotic syndrome following four-component meningococcal B vaccination: Epidemiologic investigation of a surveillance signal. *Vaccine*. 2019.
72. Andrews N, Stowe J, Miller E. Nephrotic syndrome in infants and toddlers before and after introduction of the meningococcal B vaccine programme in England: An ecological study. *Vaccine*. 2020.
73. Thabuis A, Tararbit K, Taha MK, Dejour-Salamanca D, Ronin V, Parent du Chatelet I, et al. Community outbreak of serogroup B invasive meningococcal disease in Beaujolais, France, February to June 2016: from alert to targeted vaccination. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2018;23(28).
74. Kapur S, Bourke T, Maney JA, Moriarty P. Emergency department attendance following 4-component meningococcal B vaccination in infants. *Archives of disease in childhood*. 2017;102(10):899-902.
75. Nainani V, Galal U, Buttery J, Snape MD. An increase in accident and emergency presentations for adverse events following immunisation after introduction of the group B meningococcal vaccine: an observational study. *Archives of disease in childhood*. 2017;0:1-5.
76. Murdoch H, Wallace L, Bishop J, Robertson C, Cameron JC. Risk of hospitalisation with fever following MenB vaccination: self-controlled case series analysis. *Archives of disease in childhood*. 2017;102(894-898).
77. Kent A, Beebejaun K, Braccio S, Kadambari S, Clarke P, Heath PT, et al. Safety of meningococcal group B vaccination in hospitalised premature infants. *Archives of disease in childhood*. 2017;104(2):F171-F5.
78. Harcourt S, Morbey RA, Bates C, Carter H, Ladhani SN, de Lusignan S, et al. Estimating primary care attendance rates for fever in infants after meningococcal B vaccination in England using national syndromic surveillance data. *Vaccine*. 2017.
79. Bryan P, Seabroke S, Wong J, Donegan K, Webb E, Goldsmith C, 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.
80. Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawski B. Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: report from post-marketing surveillance, Germany, 2013 to 2016. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2018;23(17).
81. Dubus M, Ladhani S, Vasu V. Prophylactic Paracetamol After Meningococcal B Vaccination Reduces Postvaccination Fever and Septic Screens in Hospitalized Preterm Infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 2020;39(1):78-80.
82. Kimura A, Toneatto D, Kleinschmidt A, Wang H, Dull P. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and a quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135, and Y in adults who are at increased risk for occupational exposure to meningococcal isolates. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2011;18(3):483-6.
83. Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Munoz A, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9816):617-24.
84. Toneatto D, Ismaili S, Ypma E, Vienken K, Oster P, Dull P. The first use of an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in humans. *Hum Vaccin*. 2011;7(6):646-53.
85. Marshall HS, Koehler AP, Wang B, A'Houré M, Gold M, Quinn H, et al. Safety of meningococcal B vaccine (4CMenB) in adolescents in Australia. *Vaccine*. 2020;38(37):5914-22.
86. Langley JM, MacDougall DM, Halperin BA, Swain A, Halperin SA, Top KA, et al. Rapid surveillance for health events following a mass meningococcal B vaccine program in a university setting: A Canadian Immunization Research Network study. *Vaccine*. 2016;34(34):4046-9.
87. Duffy J, Johnsen P, Ferris M, Miller M, Leighton K, McGilvray 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;65(6):380-8.
88. Pivette M, Guillaumot P, Taha MK, Polard E, Hautier MB, Gagnière B. Targeted vaccination campaigns of teenagers after two clusters of serogroup B invasive meningococcal disease in Brittany, Northwest France, January to October 2017. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2018;66:S371-S2.
89. Pivette M, Taha MK, Barret AS, Polard E, Hautier MB, Dufour JB, et al. Targeted vaccination campaigns of teenagers after two clusters of B invasive meningococcal disease in

- Brittany, France, 2017. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1382.
90. 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.
 91. 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.
 92. 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.
 93. Etude psychosociale sur les freins et leviers à la vaccination en contexte d'épidémie d'infections invasives à méningocoque B, Beaujolais (Rhône), 2016. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 2018;30-31:628-34.
 94. 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.
 95. 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.
 96. 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.
 97. 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.
 98. Mameli C, Faccini M, Mazzali C, Picca M, Colella G, Duca PG, et al. Acceptability of meningococcal serogroup B vaccine among parents and health care workers in Italy: a survey. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2014;10(10):3004-10.
 99. 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.
 100. Cohen R, Levy C, Bechet S, Elbez A, Corrad F. [What do pediatricians and general practitioners think about the implementation of meningococcal B vaccination in France?]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2012;19(12):1379-85.
 101. Wagner A, Kundi M, Zwiauer K, Wiedermann U. Paediatricians requires more information before they routinely co-administer the meningococcal B vaccine with routine infant vaccines. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2015;104:e439-47.
 102. 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):6349-55.
 103. Ponticelli D, d'Ambrosio A, Cancellieri M, Agazzino E. Do HCWs adequately know about meningitis and 4CMenB vaccine and recommend its use to parents? A cross sectional analysis in Campania Region, Italy. *Journal of preventive medicine and hygiene*. 2019;60:E147-E57.
 104. Ginsberg GM, Block C, Stein-Zamir C. Cost-utility analysis of a nationwide vaccination programme against serogroup B meningococcal disease in Israel. *Int J Public Health*. 2016;61(6):683-92.
 105. Christensen H, Hickman M, Edmunds WJ, Trotter CL. Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: an economic and mathematical modelling study of potential impact. *Vaccine*. 2013;31(23):2638-46.
 106. Ruiz-Montero R, Epstein D, Guzman Herrador B, Espin Balbino J. [Economic evaluation of the introduction of 4CMenB (Bexsero(R)) in the national vaccine schedule in Spain]. *Gac Sanit*. 2020;34(4):318-25.
 107. Hanquet G, Christensen H, Agnew E, Trotter C, Robays J, Dubois C, et al. A quadrivalent vaccine against serogroup B meningococcal disease: a cost-effectiveness study. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussels, Belgium: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014.
 108. Gasparini R, Landa P, Amicizia D, Icardi G, Ricciardi W, de Waure C, et al. Vaccinating Italian infants with a new multicomponent vaccine (Bexsero(R)) against meningococcal B disease: A cost-effectiveness analysis. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016;12(8):2148-61.
 109. Tirani M, Merzagaglia M, Melegaro A. Health and economic outcomes of introducing the new MenB vaccine (Bexsero) into the Italian

- routine infant immunisation programme. *PloS one*. 2015;10(4):e0123383.
110. Christensen H, Irving T, Koch J, Trotter CL, Utsch B, Weidemann F, et al. Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero((R)) to reduce meningococcal group B disease in Germany. *Vaccine*. 2016;34(29):3412-9.
111. Pouwels KB, Hak E, van der Ende A, Christensen H, van den Dobbelen GP, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination against meningococcal B among Dutch infants: Crucial impact of changes in incidence. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2013;9(5):1129-38.
112. Tu HA, Deeks SL, Morris SK, Striffler L, Crowcroft N, Jamieson FB, et al. Economic evaluation of meningococcal serogroup B childhood vaccination in Ontario, Canada. *Vaccine*. 2014;32(42):5436-46.
113. 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.
114. 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, , ANSM

Dr Judith MUELLER, Médecin épidémiologiste, EHESP et Institut Pasteur

Dr Muriel BELIAH NAPPEZ, Pédiatre, ARS

Dr Isabelle PARENT DU CHATELET, Médecin de santé publique, ANSM

Dr Josette RAYMOND, Médecin biologiste, Hôpital Cochin

Dr Sydney SEBBAN, Pédiatre,

Remerciements

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

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

Abréviations et acronymes

4CMenB	BEXSERO®
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
cc	Les complexes clonaux
COVID-19	La maladie à coronavirus 2019
CNR	Centre National de Référence
CTV	Commission Technique des vaccinations
DALY	Coût par année de vie ajustée sur l'incapacité
DO	Déclaration obligatoire
DOM	Départements et régions d'outre-mer
DTCaP	Vaccin diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite
DTCoq	Vaccin diphtérie, tétanos, coqueluche
ELISA	La méthode immuno-enzymatique
EMA	Agence européenne des médicaments
FDA	Food and Drug Administration
fHbp	La protéine liant le facteur H à surface méningocoque
GSK	GlaxoSmithKline
HAS	Haute Autorité de santé
HBV	Virus de l'hépatite B
HCSP	Haute conseil de santé publique
Hib	Haemophilus influenzae type B
hSBA	Le titre d'anticorps bactéricides sériques
IC	L'intervalle de confiance
IIM	Les infections invasives à méningocoques
IIM B	Les infections invasives à méningocoques causées par le séro groupe B
IIM C	Les infections invasives à méningocoques causées par le séro groupe C
IIM W	Les infections invasives à méningocoques causées par le séro groupe W
IIM Y	Les infections invasives à méningocoques causées par le séro groupe Y
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation
MATS	Meningococcal Antigen Typing System
MGT	Moyenne géométrique du titre
MLST	Multilocus Sequencing Typing
NadA	Adhésion recombinante de Neisseria A
NHBA	L'antigène de liaison à l'héparine
OMV	Les vésicules de membrane externe

OPC	Protéine membranaire externe
PACA	La région Provence-Alpes-Côte d'Azur
PBT	Positive Bactericidal Threshold
PCR	Réaction en chaîne par polymérase
PorA	Les protéines contenant l'antigène
QALY	Année de vie pondérée par la qualité
QI	Quotient intellectuel
RDCR	Ratio Différentiel Coût/Résultat
RR	Le risque relatif
SARS-CoV-2	Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévèreAnnexe 4.
SEESP	Le service d'évaluation économique et de santé publique

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

