

AVIS

relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero® (Novartis Vaccines and Diagnostics)

25 octobre 2013

Le vaccin Bexsero® (Novartis Vaccines and Diagnostics) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 14 janvier 2013 pour l'« immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B » [1].

Le Haut Conseil de la santé publique s'est de ce fait autosaisi afin d'évaluer la place de ce nouveau vaccin dans la stratégie de prévention des infections invasives à méningocoque (IIM) en France.

L'argumentaire sur lequel s'appuient les recommandations émises par le HCSP est détaillé dans le rapport joint à cet avis.

Ce vaccin se distingue des autres vaccins méningococciques mis au point jusqu'à ce jour (vaccins de nature polysidique capsulaire) par sa composition exclusivement protéique. Le vaccin Bexsero® est constitué de trois antigènes protéiques sous capsulaires recombinants (fHBP, NHBA, NadA) et du composant OMV (Outer Membrane Vesicle) du vaccin néozélandais (Men-ZB®).

Les autorités européennes (*European Medicines Agency* – EMA - et Commission européenne), du fait des taux bas d'incidence des infections invasives à méningocoque B (IIM B) dans la population générale n'ayant pas permis, dans le cadre du développement du vaccin, la conduite d'une étude de protection clinique, ont octroyé l'AMM de ce vaccin sur la base :

- des données disponibles de tolérance ;
- des données disponibles d'immunogénicité mesurée vis-à-vis des antigènes vaccinaux selon une technique standardisée (hSBA) ;
- et des données théoriques de couverture des souches invasives circulantes effectuées *in vitro* selon une méthode originale développée par la firme Novartis Vaccines and Diagnostics (*Meningococcal Antigen Typing System* - MATS Elisa).

Les schémas vaccinaux recommandés et figurant au Résumé des caractéristiques du produit [1] qui accompagne l'AMM du vaccin Bexsero® sont :

| Tranche d'âge | Primovaccination | Intervalles entre les doses de primovaccination | Rappel |
|---|---|---|--|
| Nourrissons de 2 à 5 mois | 3 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 non vaccinés 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 |
| Enfants non vaccinés 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 de 2 à 10 ans | Deux doses de 0,5 ml chacune | 2 mois minimum | Besoin non établi |
| Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes | Deux doses de 0,5 ml chacune | 1 mois minimum | Besoin non établi |

Les données disponibles d'immunogénicité du vaccin Bexsero® montrent une réponse vaccinale élevée pour les quatre antigènes vaccinaux (moyennes géométriques des titres bactéricides et taux de séroprotection en hSBA) avec les différents schémas vaccinaux définis dans l'AMM du vaccin selon les âges [2]. Toutefois, une baisse des taux de séroprotection est observée dès 6 mois après primovaccination chez le nourrisson et l'adolescent. La baisse des titres d'anticorps varie cependant selon les antigènes vaccinaux ce qui rend difficile son interprétation en termes de protection. Un effet mémoire a été démontré après rappel, permettant de retrouver des taux de séroprotection de 65-100 % chez le nourrisson selon les antigènes et de 99-100 % chez l'adolescent. Par contre, ni la durée de protection du vaccin, ni la nécessité de rappels itératifs dans un objectif de protection individuelle durable ne sont actuellement établies.

La tolérance du vaccin Bexsero® a été évaluée dans huit études portant sur un effectif total de 6 427 sujets comportant des nourrissons (N=4 843), des adolescents (N=1 503) et des adultes (N=81). Le profil de tolérance du vaccin Bexsero® est considéré comme acceptable en primovaccination et rappel chez le nourrisson et en primovaccination chez l'adolescent et l'adulte [2]. Toutefois, la co-administration du vaccin Bexsero® avec d'autres vaccins du calendrier vaccinal du nourrisson a été associée à une augmentation de fréquence et d'intensité des réactions fébriles [3]. Dans ce contexte, deux cas de réactions fébriles accompagnées de convulsions d'évolution favorable jugés imputables à la vaccination ont été rapportés dans deux études réunissant environ 4 000 nourrissons exposés au Bexsero® en co-administration avec les vaccins DTCaP-Hib-HB et le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent [4]. La survenue de ce type de réaction à un âge aussi jeune (2 à 6 mois) risquerait d'induire une prise en charge médicalisée lourde comportant une surveillance hospitalière, des explorations complémentaires habituellement effectuées dans ce type de situation (bilan infectieux sanguin et urinaire, voire ponction lombaire), une surveillance hospitalière et le cas échéant, une antibiothérapie probabiliste d'attente.

Deux cas de syndrome de Kawasaki d'évolution favorable sous traitement adapté ont été rapportés dans les 30 jours suivant l'administration de Bexsero® associé à d'autres vaccins pédiatriques chez le nourrisson. Ces deux observations recensées sur plus de 4 800 nourrissons exposés au Bexsero® ont été jugées possiblement imputables à la vaccination uniquement en raison du délai d'apparition.

Selon la méthode du MATS Elisa, le taux de couverture potentielle du vaccin Bexsero® vis-à-vis de 200 souches de méningocoque de sérogroupe B invasives ayant circulé en France entre juillet 2007 et juin 2008 a été estimé à 85 % [IC95% : 69-93] [5]. La corrélation entre les données de la couverture de ces 200 souches prédite par le MATS et les titres bactéricides pour ces mêmes souches n'a pas été systématiquement établie [5]. Cependant, la méthode MATS n'évalue pas la synergie des anticorps contre les antigènes vaccinaux lorsqu'une souche est couverte par plusieurs protéines. La méthode est donc conservatrice et considérée comme sous-évaluant la couverture des souches. La couverture potentielle contre des souches de méningocoque de sérogroupe non B (A, C, Y, W) selon la méthode MATS n'est pas connue.

En dehors de l'expérience avec les vaccins de type OMV (comme le composant Men-ZB® inclus dans le vaccin Bexsero®) qui a démontré leur efficacité sur le terrain, estimée entre 70 et 87 % selon les souches épidémiques et les types de vaccins [6], aucune étude clinique publiée à ce jour ne permet d'évaluer l'efficacité individuelle et/ou collective du vaccin Bexsero® en pratique clinique. Des données non publiées ont été communiquées par la firme concernant une étude de portage réalisée dans une population d'étudiants anglais [Read ESPID 2013 ; Borrow EMGM 2013]. Les résultats de cette étude ne permettent pas de conclure à un effet du vaccin sur le portage pharyngé des souches circulantes de méningocoque B. Le risque potentiel de sélection de souches circulantes de remplacement n'est pas établi.

Une évaluation médico-économique permettant d'estimer l'impact épidémiologique et le rapport coût-efficacité de la vaccination avec le vaccin Bexsero® selon différents scénarios (vaccination du nourrisson et/ou de l'adolescent, avec ou sans rappel ou rattrapage vaccinal) a été effectuée. Elle a pris en compte les données disponibles concernant la couverture des souches, l'efficacité du vaccin et sa durée de protection.

Dans l'analyse de base, seule la protection directe des sujets vaccinés a été prise en compte. Quel que soit le scénario considéré, et pour une couverture vaccinale de 80 %, la proportion de cas évités reste inférieure à 30 %. La plus grande réduction (27,5 %) est obtenue par la stratégie de vaccination à 3, 5 et 6 mois avec un premier rappel à 13 mois, un second rappel à 36 mois et un troisième rappel à 15 ans. Cet impact modeste est essentiellement lié à la durée limitée de protection. Pour un coût par dose de vaccin de 60 €, les ratios coût par année de vie ajustée sur la qualité (QALY) varient selon les scénarios entre 585 000 et 1 816 000 €/QALY gagnée. Pour un coût par dose de vaccin de 20 €, ce même ratio varie entre 274 000 et 949 000 €/QALY gagnée.

Dans l'analyse de sensibilité faisant les deux hypothèses d'une efficacité de la vaccination sur le portage induisant une immunité de groupe et d'une efficacité de la vaccination dès la première dose chez le nourrisson, l'impact épidémiologique de la vaccination et son ratio coût-efficacité seraient plus favorables. La proportion de cas évités par la vaccination pourrait aller, à l'équilibre, jusqu'à 65 %. La plus grande réduction (64,7 %) serait également obtenue par la stratégie de vaccination à 3, 5 et 6 mois avec un premier rappel à 13 mois, un second rappel à 36 mois et un rappel à 15 ans. Pour un coût par dose de vaccin de 60 €, les ratios coût par année de vie ajustée sur la qualité varient selon les scénarios entre 179 000 et 580 000 €/QALY. Pour un coût par dose de vaccin de 20 €, ce ratio varie entre 90 000 et 298 000 €/QALY. La prise en compte d'un taux d'actualisation de 2,5 %, pour les coûts et les bénéfices de santé améliore peu les résultats ; aucune stratégie, sous l'hypothèse de la capacité du vaccin à induire une immunité de groupe, ne présentant un coût par QALY inférieur à 80 000 €/QALY.

Même dans l'hypothèse d'une incidence des IIM B de 20 % plus élevée que celle observée actuellement, aucune stratégie dans l'analyse de sensibilité ne présente un ratio coût-efficacité inférieur à 70 000 €/QALY gagnée.

Il ressort de ces analyses que, sur la base des données aujourd'hui disponibles et qui ne permettent pas de faire l'hypothèse de l'induction d'une immunité de groupe, l'impact des stratégies de vaccination envisagées serait très limité. En outre, la durée de protection limitée que ce vaccin est estimé procurer influence très défavorablement l'impact de la vaccination sur le fardeau de la maladie. Les différentes stratégies envisageables présentent de ce fait un ratio coût-efficacité extrêmement élevé, au regard des seuils habituellement considérés au niveau international. 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, du fait de son impact épidémiologique et de son ratio coût-efficacité, la vaccination par le vaccin Bexsero® pourrait être recommandée en routine.

Compte tenu de ces éléments, le Haut Conseil de la santé publique émet les recommandations suivantes :

1) Pour la population générale

Malgré :

- la sévérité des IIM en termes de mortalité et de séquelles chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte ;
- le caractère innovant du vaccin Bexsero® et l'absence actuelle d'alternative vaccinale pour la prévention des IIM de séro groupe B ;
- les données disponibles d'immunogénicité du vaccin Bexsero® en faveur d'une efficacité pour la prévention des IIM de séro groupe B ;

et compte-tenu :

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

le Haut Conseil de la santé publique ne recommande pas actuellement l'utilisation du vaccin Bexsero® dans le cadre d'une stratégie généralisée de prévention des IIM B en France chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte.

2) Pour les personnes à risque élevé de contracter une IIM

La vaccination par le vaccin Bexsero® est, par contre, recommandée chez :

- 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-C5A, notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (Soliris®) ;
- 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 ;

Chez ces personnes à risque élevé d'IIM pour lesquelles une protection durable est nécessaire vis-à-vis des IIM tous sérogroupe confondus :

- la nécessité de rappels itératifs avec le vaccin Bexsero® et le délai entre ces éventuels rappels ne sont pas définis ;
- la vaccination méningococcique tétravalente conjuguée ACYW reste recommandée en l'absence de données de protection du vaccin Bexsero® vis-à-vis des sérogroupes non B.

3) Pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques

Les données actuelles disponibles d'immunogénicité et de tolérance du vaccin Bexsero® justifient son utilisation à titre temporaire et sur des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques.

- 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 semaines¹ ;
 - 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 épidémique¹;
 - et liées à une souche couverte par le vaccin Bexsero®.
- Deux autres situations doivent faire l'objet d'un avis d'un groupe multidisciplinaire d'experts du niveau national et/ou régional quant à la pertinence et aux modalités éventuelles d'une action locale de vaccination par le vaccin Bexsero®.
 - 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 l'InVS et devront faire 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 version actualisée de l'instruction de la DGS devra également préciser la composition et les modalités de fonctionnement de l'expertise multidisciplinaire à mobiliser.

La vaccination pourrait être également proposée dans d'autres situations inhabituelles (par exemple de par la gravité des cas) ne rentrant pas dans les critères ci-dessus, et après analyse par le groupe multidisciplinaire d'experts du niveau national et régional.

La vaccination par le vaccin Bexsero® pour les sujets contacts autour des cas sporadiques d'IIM B n'est pas recommandée en sus de la chimioprophylaxie antibiotique qui représente le moyen le plus efficace de prévention des cas secondaires. Par contre, cette mesure pourrait être justifiée et recommandée dans les zones où la vaccination par le vaccin Bexsero® serait éventuellement recommandée (épidémie et hyperendémie).

Le CTV a tenu séance le 14 octobre 2013 : 15 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 14 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

¹ Instruction n° DGS/RI 1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.

La CSMT a tenu séance le 25 octobre 2013 : 10 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 9 votants, 1 abstention, 0 vote contre.

Références

[1] BEXSERO®. Résumé des caractéristiques du produit.

Disponible sur http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130114125155/anx_125155_fr.pdf (consulté le 9/10/2013).

[2] Haut Conseil de la santé publique. Avis et rapport relatifs à la vaccination contre le méningocoque B en Normandie et Picardie.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=373> (consulté le 9/10/2013).

[3] Vesikari T, 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* 2013; 381(9869):825-35.

[4] BEXSERO. EPAR – Summary for the public. 28 January 2013.

Disponible sur

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002333/human_med_001614.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 31/10/2013).

[5] Vogel U, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet* 2013 ; 13(5) :416-25.

[6] Holst J, Feiring B, Naess LM, Norheim G, et al. The concept of “tailor-made”, protein-based, outer membrane vesicle vaccines against meningococcal disease. *Vaccine* 2005; 23: 2202-5.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des Vaccinations

Le 25 octobre 2013

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr