

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2012

### NIMENRIX, poudre et solvant pour solution injectable. Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W135 et Y.

B/1 flacon en verre et 1 seringue préremplie en verre avec 2 aiguilles (CIP : 34009 222 539 3 0)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

DCI	Polyoside de Neisseria meningitidis de groupe A* Polyoside de Neisseria meningitidis de groupe C* Polyoside de Neisseria meningitidis de groupe W135* Polyoside de Neisseria meningitidis de groupe Y* * conjugués à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice
Code ATC (2012)	J07AH08 (Vaccin méningococcique)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste(s) concernée(s)	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	<b>« Immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les maladies méningococciques invasives dues aux <i>Neisseria meningitidis</i> des groupes A, C, W135 et Y. »</b>

SMR	Important à partir de l'âge de 12 mois, uniquement dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique, à savoir certains sujets ayant des facteurs de risque d'infections invasives à méningocoques et les sujets se rendant en zone d'endémie.
ASMR	<p>► Au vu des données disponibles et compte-tenu de l'absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM pour les sérogroupes A, W135 et Y dans la tranche d'âge 12-23 mois, la Commission considère que NIMENRIX apporte une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, W135 et Y chez les enfants de 12 à 23 mois, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique.</p> <p>► NIMENRIX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR inexistante) dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, C, W135 et Y, chez les enfants de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Le HCSP recommande que l'utilisation des vaccins tétravalents méningococciques conjugués soit privilégiée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dès l'âge autorisé par leurs AMM respectives (1 an pour le NIMENRIX, 2 ans pour le MENVEO)</li> <li>- et aux dépens des vaccins méningococciques non conjugués (vaccin méningococcique A+C polysidique et MENCEVAX).</li> </ul> <p>Le besoin de vaccination contre les infections à méningocoques dues aux sérogroupes A, W135 et Y concerne des populations particulières : essentiellement certains personnels de laboratoire de recherche, certains sujets ayant des facteurs de risque d'infections invasives à méningocoques et les sujets se rendant en zone d'endémie, notamment les pèlerins se rendant à La Mecque.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure centralisée)	20 avril 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription médicale

Classification ATC	2012	
	J :	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J07 :	Vaccins
	J07A :	Vaccins bactériens
	J07AH :	Vaccins méningococciques
	J07AH08 :	Méningocoques conjugués à des antigènes polysaccharidiques tétravalents purifiés

## 02 CONTEXTE

---

► Demande de première inscription de la spécialité NIMENRIX.

► NIMENRIX est un nouveau **vaccin méningococcique tétravalent conjugué**, pour l'immunisation active des sujets contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W<sub>135</sub> et Y indiqué à partir de 12 mois, à la différence de MENVEO qui lui est indiqué à partir de 2 ans.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« Nimenrix est indiqué dans l'immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W<sub>135</sub> et Y ».

## 04 POSOLOGIE

---

### Posologie

NIMENRIX doit être utilisé selon les recommandations officielles disponibles.

Primo vaccination :

Une dose de 0,5 ml du vaccin reconstitué est utilisée pour la vaccination.

Rappel :

NIMENRIX peut être administré comme dose de rappel chez les sujets ayant précédemment reçu un vaccin méningococcique polyosidique non conjugué.

La nécessité d'une dose de rappel chez les sujets primovaccinés par NIMENRIX n'a pas encore été établie.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de NIMENRIX chez les enfants de moins de 12 mois n'a pas encore été établie. Aucune donnée n'est disponible.

### *Sujets âgés*

Aucune donnée n'est disponible chez les sujets de plus de 55 ans.

### Mode d'administration

La vaccination doit être effectuée par injection intramusculaire seulement, de préférence dans le muscle deltoïde.

Chez les enfants âgés de 12 à 23 mois, le vaccin peut également être administré dans la partie antérolatérale de la cuisse.

## 05 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES VACCINS

---

« NIMENRIX peut être coadministré avec les vaccins suivants : vaccins hépatite A (HepA) et hépatite B (HepB), vaccin rougeole-oreillon-rubéole (ROR), vaccin rougeole-oreillon-rubéole-varicelle (RORV), vaccin conjugué pneumococcique 10-valent ou vaccin grippal saisonnier sans adjuvant.

NIMENRIX peut également être coadministré avec les vaccins combinés diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire durant la seconde année de vie, incluant les vaccins combinés DTCa avec l'hépatite B, la poliomyélite inactivée ou *Haemophilus influenzae* de type b, tel que le vaccin DTCaP-HepB/Hib.

Quand cela est possible, NIMENRIX et un vaccin contenant de la toxine tétanique, tel que le vaccin DTCaP-HepB/Hib, doivent être coadministrés ou NIMENRIX doit être administré au moins un mois avant le vaccin contenant la toxine tétanique. L'administration séquentielle de NIMENRIX un mois après un vaccin DTCaP-HepB/Hib a conduit à des MGT MenA, MenC et MenW135 plus faibles. La pertinence clinique de cette observation est inconnue, sachant qu'au moins 99,4% des sujets (N=178) ont eu des titres rSBA  $\geq$  8 pour chaque groupe (A, C, W135, Y).

Un mois après la coadministration avec un vaccin pneumococcique conjugué 10 valent, des Moyennes Géométriques des Concentrations en anticorps (MGC) et des MGT OPA (activité fonctionnelle opsonisante) plus faibles ont été observées pour un sérotype pneumococcique (18C conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice). La pertinence clinique de cette observation est inconnue. Il n'y a eu aucun impact de la coadministration sur les neuf autres sérotypes pneumococciques.

Si NIMENRIX doit être coadministré avec un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents.

Il est possible qu'une réponse adéquate ne soit pas obtenue chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur. »

## 06 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Les infections invasives à méningocoque (IIM) sont des infections transmissibles graves qui se manifestent principalement sous formes de méningite ou de méningococcémie, la forme la plus sévère étant le *purpura fulminans*.

Selon le BEH<sup>1</sup>, en 2010, 522 cas d'IIM ont été déclarés dont 510 en France métropolitaine soit une incidence corrigée pour la sous notification de 0,89 pour 100 000 habitants. Les IIM restent en France majoritairement liées aux méningocoques de séro groupe B (74% des cas) ; la proportion la plus élevée d'IIM dues au séro groupe B s'observant chez les moins de 5 ans (85 % des cas tous sérogroupes confondus). Parmi les cas notifiés, 41 ont concerné les sérogroupes A, W<sub>135</sub> et Y. La baisse de l'incidence des IIM C a débuté depuis 2003 et devrait se poursuivre du fait de l'introduction du vaccin conjugué méningococcique C dans le calendrier vaccinal en 2010. La létalité des IIM en 2010 était de 10% (53 décès). La proportion des cas déclarés avec un *purpura fulminans* était de 26% (130 cas), la létalité étant de 23% pour ces cas contre 6% pour les autres.

---

<sup>1</sup> Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°45-46. Les infections à méningocoques en France en 2010. 6 décembre 2011.

Les groupes d'âges les plus touchés sont les moins de 1 an, les 1-4 ans et les 15-19 ans. Le risque d'IIM est bien plus faible à l'âge adulte, sauf en cas de souche immunologiquement nouvelle (exemple des épidémies chez les pèlerins se rendant à la Mecque).

La prévention par la vaccination est reconnue comme étant le moyen le plus efficace pour le contrôle à long terme. Elle est fondée sur l'utilisation du polysaccharide de paroi, spécifique de groupe. On dispose ainsi du polysaccharide des groupes A, C, Y, W<sub>135</sub>, mais non du groupe B, celui-ci n'étant pas suffisamment antigénique. Ces polysaccharides entraînent en 5 à 7 jours la formation d'anticorps bactéricides protecteurs et spécifiques de groupe. La protection dure au moins 3 ans.

Il existe deux principaux types de vaccins anti-méningococciques :

- les vaccins non conjugués : soit bivalent (A+C), soit tétravalent (A/C/Y/W135)
- les vaccins conjugués : soit monovalent (C), soit tétravalent (A/C/Y/W135)

Le vaccin monovalent C conjugué est utilisable à partir de l'âge de 2 mois et le vaccin non conjugué bivalent A+C à partir de 6 mois (AMM à partir de 2 ans).

Les vaccins tétravalents commercialisés à ce jour en France sont : MENVEO (vaccin polysaccharidique conjugué) et MENCEVAX (vaccin polysaccharidique non conjugué), utilisables à partir de l'âge de 2 ans.

Seule la vaccination contre le séro groupe C est recommandée pour la population générale (calendrier vaccinal 2012), avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué chez tous les nourrissons âgés de 12 à 24 mois et l'extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus, en attendant l'impact de la vaccination des nourrissons sur l'immunité de groupe<sup>2</sup>.

Le besoin de vaccination contre les infections à méningocoques dues aux sérogroupes A, W<sub>135</sub> et Y concerne des populations particulières : essentiellement certains personnels de laboratoire de recherche, certains sujets ayant des facteurs de risque d'IIM et les sujets se rendant en zone d'endémie, notamment les pèlerins se rendant à La Mecque. Ce besoin ponctuel est actuellement couvert par les vaccins MENCEVAX (vaccin tétravalent non conjugué) et MENVEO (vaccin tétravalent conjugué), couvrant l'ensemble de ces sérogroupes et utilisables à partir de 2 ans ; ainsi que le vaccin bivalent non conjugué A+C, recommandé à partir de 6 mois (AMM à partir de 2 ans).

NIMENRIX est un nouveau vaccin méningococcique tétravalent conjugué, indiqué dans l'immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W<sub>135</sub> et Y.

Aussi, chez les jeunes enfants de 12 à 23 mois, NIMENRIX est le seul vaccin disposant d'une AMM, permettant l'élargissement de la vaccination méningococcique aux sérogroupes autres que C (A, W<sub>135</sub> et Y)

---

<sup>2</sup> Avis du Haut Conseil de la santé publique du 12 juillet 2012 relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W<sub>135</sub> NIMENRIX et à la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués.

## 07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 07.1 Médicaments

#### ▮ Vaccins tétravalents (A,C,Y,W<sub>135</sub>)

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>MENCEVAX</b> (vaccin tétravalent A, C, Y, W <sub>135</sub> non conjugué)  <i>GlaxoSmithKline</i>	Enfants (à partir de 2 ans), adolescents et adultes à risque d'exposition	4/03/2009	important	ASMR I dans la prévention des infections liées aux sérogroupes Y et W <sub>135</sub>	OUI (Collectivités)
<b>MENVEO*</b> (vaccin tétravalent A, C, Y, W <sub>135</sub> conjugué)  <i>Novartis Vaccines and Diagnostics</i>	Enfants (à partir de 11 ans), adolescents et adultes à risque d'exposition*	1/12/2010	important	ASMR V par rapport à MENCEVAX**	OUI (Collectivités)

\*MENVEO a obtenu une extension d'indication en avril 2012 (à partir de l'âge de 2 ans) dans le cadre de son AMM européenne. Cette extension n'a pas encore été évaluée par la Commission. MENVEO est recommandé à partir de 2 ans par le HCSP<sup>2</sup>.

#### \*\*ASMR MENVEO (avis de la CT du 1/12/2010)

« Au vu de la démonstration, chez des sujets âgés de 11 à 55 ans, de la non-infériorité en termes d'immunogénicité à court terme de MENVEO versus des vaccins méningococciques conjugués et non conjugués et d'une tolérance comparable, mais compte tenu :

- de l'absence de données d'immunogénicité comparative concernant la durée de protection,
- de l'absence de données d'immunogénicité en cas de revaccination après un autre vaccin méningococcique (monovalent C conjugué, bivalent A+C ou tétravalent non conjugué),

la Commission considère que MENVEO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à MENCEVAX dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, C, W<sub>135</sub>, Y, chez les adolescents de plus de 11 ans et les adultes, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique ».

#### ▮ A titre d'information : les autres vaccins utilisés dans la vaccination antiméningococcique

- Vaccins méningococciques conjugués monovalents (séro groupe C), indiqués à partir de 2 mois et agréés sécurité sociale et Collectivités :  
MENJUGATEKIT 10 microgrammes, poudre et solvant pour suspension injectable  
MENINGITEC, suspension injectable en seringue préremplie.  
NEISVAC, suspension injectable en seringue préremplie.
- Vaccin méningococcique non conjugué bivalent (sérogroupes A et C), indiqué à partir de l'âge de 2 ans et agréé aux Collectivités :  
VACCIN MENINGOCOCCIQUE A+C POLYOSIDIQUE, poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie.

### 07.2 Autres technologies de santé

Sans objet

#### ▮ Conclusion

**MENCEVAX et MENVEO (vaccins tétravalents) sont les comparateurs pertinents.**

## 08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

---

Ce vaccin n'a pas encore d'AMM aux Etats-Unis (développement clinique en cours). En Europe, selon le laboratoire, ce vaccin est commercialisé en Allemagne, Autriche, Pays-Bas, Angleterre, Malte, République Tchèque, Slovaquie et Hongrie. Une demande de non-remboursement (marchés privés) a été déposée auprès des autorités espagnoles.

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les données d'immunogénicité et de tolérance de NIMENRIX issues des études suivantes :

- 6 études cliniques contrôlées de phase III :
  - 3 études versus le vaccin méningococcique tétravalent non conjugué MENCEVAX, réalisées chez des sujets âgés de 2 à 55 ans (études MenACWY-TT-035, -036 et -038) ;
  - 3 études versus un vaccin méningococcique monovalent conjugué du séro groupe C, MENJUGATEKIT ou MENINGITEC, réalisées chez des enfants âgés de 12 mois à 10 ans (études MenACWY-TT -039, -40 et -081).
- 9 études dont l'objectif était d'évaluer la persistance de la réponse immunitaire. A la date de dépôt du dossier, deux études étaient terminées (extensions des études de phase II MenACWY-TT-013 et -012) et sept études étaient en cours.
- 1 étude de phase II ayant évalué la réponse vaccinale à NIMENRIX chez des sujets âgés de 4,5 à 34 ans ayant antérieurement reçu le vaccin méningococcique tétravalent non conjugué MENCEVAX (étude MenACWY-TT-021).
- 1 étude de phase II ayant évalué la réponse anamnétique (mémoire immunitaire) chez des jeunes enfants de 12 à 14 mois (étude MenACWY-TT-014). Les résultats de cette étude indiquant que NIMENRIX induit une mémoire immunitaire pour les quatre sérogroupes sont présentés dans le RCP (Paragraphe 5.1) et ne seront pas décrits dans ce document.
- 5 études de phase III en coadministration avec d'autres vaccins réalisées chez des sujets âgés de 12 mois à 55 ans (études MenACWY-TT-035, -037, -039, -40 et -80). Ces études sont décrites dans le paragraphe « Interactions avec d'autres vaccins » ci-dessus.

Aucune étude d'efficacité protectrice n'a été réalisée avec NIMENRIX.

Aucune étude n'a comparé le vaccin NIMENRIX au vaccin MENVEO en raison de leur développement concomitant.



## 09.1 Méthodologie des études

### 9.1.1 Caractéristiques des sujets à l'inclusion

Les sujets inclus dans les études de phase III étaient âgés de 12 mois à 55 ans selon les études. Parmi les critères de non-inclusion figuraient :

- Vaccination antérieure par un vaccin méningococcique conjugué ;
- Vaccination dans les 5 dernières années par un vaccin non conjugué ;
- Antécédent d'infection méningococcique ;
- Immunodépression ;
- Sujets à risque de réactions sévères aux vaccins.

### 9.1.2 Critères d'évaluation de la réponse immunitaire

#### 9.1.2.1 Critère principal

Le critère principal d'évaluation dans les études de phase III était la réponse vaccinale, pour chacun des sérogroupes considérés (A, C, W<sub>135</sub> et Y), 30 ou 42 jours après la vaccination. La réponse vaccinale était basée sur l'immunogénicité, évaluée au travers de l'activité bactéricide des anticorps sériques (SBA, Serum Bactericidal Assay) dirigés contre les sérogroupes A, C, W<sub>135</sub> et Y. Les titres en anticorps ont été évalués en utilisant du complément de lapin (rSBA).

L'évaluation a été effectuée au jour 30 pour l'ensemble des études, sauf pour l'étude -039, au jour 42, du fait de l'évaluation de la coadministration avec le vaccin PRIORIX TETRA.

Chez les nourrissons entre 12 et 23 mois, la réponse vaccinale était définie par le pourcentage de sujets ayant un titre d'anticorps rSBA  $\geq 8$  en post-vaccination.

Chez les sujets âgés de 2 à 55 ans, la réponse vaccinale était définie par le pourcentage de sujets ayant :

- un titre d'anticorps rSBA  $\geq 32$  pour les sujets séronégatifs à l'inclusion (titre rSBA  $< 8$ ) ;
- un titre d'anticorps rSBA multiplié par 4 au moins entre les périodes de pré- et post-vaccination pour les sujets séropositifs à l'inclusion (titre rSBA  $\geq 8$ ).

#### 9.1.2.2 Critères secondaires

Les critères secondaires d'immunogénicité incluaient pour chacun des sérogroupes A, C, W<sub>135</sub> et Y :

- le pourcentage de sujets avec un titre rSBA  $\geq 8$  à J30 ou J42 ;
- la moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps.

La réponse immunitaire a également été évaluée dans certaines études au travers de l'activité bactéricide des anticorps mesurée en utilisant du complément humain (hSBA). Il s'agissait d'un critère secondaire ou d'analyses post-hoc selon les études.

### 9.1.3 Analyse statistique

Pour l'ensemble des études, la population considérée pour l'analyse principale était la population « according-to-protocol » (ATP) définie comme l'ensemble des sujets évaluables<sup>3</sup> pour lesquels des résultats d'immunogénicité étaient disponibles pour au moins un des antigènes du vaccin après vaccination.

Dans le cas où, pour l'un ou l'autre des groupes vaccinaux, plus de 5% des sujets ne répondaient pas aux critères de définition de la population ATP, une seconde analyse était réalisée sur la population totale vaccinée (population TVC : Total Vaccinated Cohort).

Pour chaque étude, le critère principal de non-infériorité de NIMENRIX *versus* le vaccin comparateur était atteint si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) de la différence de pourcentage de sujets ayant une réponse vaccinale rSBA (NIMENRIX - Comparateur) était  $\geq -10\%$  pour chacun des 4 sérogroupes A, C, W<sub>135</sub> et Y ou uniquement pour le séro groupe C selon le comparateur.

## 09.2 Immunogénicité

### 9.2.1 Immunogénicité chez les jeunes enfants de 12 à 23 mois

Dans cette tranche d'âge, le laboratoire a présenté deux études de phase III, contrôlées versus le vaccin méningococcique monovalent C conjugué MENINGITEC, randomisées, ouvertes<sup>4</sup> :

- Etude -039<sup>5</sup>, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité (seuil delta = 10%) de NIMENRIX versus MENINGITEC pour le séro groupe C en termes de réponse vaccinale (rSBA  $\geq 8$ ). Pour les 3 autres sérogroupes (A, W<sub>135</sub> et Y), NIMENRIX était considéré comme immunogène si la limite inférieure de l'IC de la réponse vaccinale (rSBA  $\geq 8$ ) était  $\geq 90\%$  (cocritère principal).
- Etude -040<sup>6</sup>, dont l'objectif principal était d'évaluer la réponse immunitaire de NIMENRIX en coadministration avec INFANRIX HEXA. La comparaison de la réponse vaccinale induite par NIMENRIX à celle induite par MENINGITEC était un objectif secondaire.

**Résultats :** les résultats de ces deux études sont présentés dans les tableaux 1 et 2.

Dans l'étude -039, la non-infériorité de NIMENRIX par rapport à MENINGITEC a été démontrée en termes de pourcentage de jeunes enfants ayant un titre d'anticorps rSBA  $\geq 8$  à J42 post-vaccination (limite inférieure de l'IC95% de la différence de pourcentage de sujets ayant une réponse vaccinale rSBA  $\geq -10\%$ ).

Le cocritère principal de cette étude, qui était de démontrer l'immunogénicité de NIMENRIX en termes de réponse vaccinale pour les 3 autres sérogroupes A, W<sub>135</sub> et Y, a également été atteint (limite inférieure de l'IC95%  $> 90\%$  pour les 3 sérogroupes).

Dans l'étude -040, la réponse vaccinale (rSBA  $\geq 8$ ) contre le séro groupe C à J30 post-vaccination a été comparable dans le groupe NIMENRIX et le groupe MENINGITEC (97,3 % versus 98,2 %).

<sup>3</sup> Sujets répondant aux critères d'inclusion et de non inclusion du protocole et s'étant conformés aux procédures définies dans le protocole.

<sup>4</sup> Du fait d'une différence d'aspect et de voie d'administration de NIMENRIX par rapport aux vaccins comparateurs.

<sup>5</sup> Vesikari T, Karvonen A, Bianco V, et al. Tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine is well tolerated and immunogenic when co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine during the second year of life: An open, randomized controlled trial. *Vaccine* 2011;29:4274-4284

<sup>6</sup> Knuf M, Pantazi-Chatzikonstantinou A, Pfletschinger U, et al. An investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine co-administered with Infanrix<sup>TM</sup> hexa is immunogenic, with an acceptable safety profile in 12-23-month-old children. *Vaccine* 2011;29:4264-4273.

**Tableau 1.** Etudes MenACWY-TT-039 et -040 - Réponse vaccinale (rSBA ≥ 8) chez les jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois - Population ATP.

Sérogroupe	Etude -039				Etude -040			
	NIMENRIX		MENINGITEC		NIMENRIX		MENINGITEC	
	N	rSBA ≥ 8 [IC 95%]	N	rSBA ≥ 8 [IC 95%]	N	rSBA ≥ 8 ** [IC 95%]	N	rSBA ≥ 8 [IC 95%]
A	354	99,7 % [98,4 ; 100]	51	45,1 % [31,1 ; 59,7]	183	98,4 % [95,3 ; 99,7]	100	43,0 % [33,1 ; 53,3]
C	354	99,7 % [98,4 ; 100]	121	97,5 % [92,9 ; 99,5]	183	97,3 % [93,7 ; 99,1]	114	98,2 % [93,8 ; 99,8]
W <sub>135</sub>	354	100 % [99,0 ; 100]	58	50,0 % [36,6 ; 63,4]	186	98,4 % [95,4 ; 99,7]	112	36,6 % [27,7 ; 46,2]
Y	354	100 % [99,0 ; 100]	59	54,2 % [40,8 ; 67,3]	185	97,3 % [93,8 ; 99,1]	110	64,5 % [54,9 ; 73,4]
<b>Différence NIMENRIX – MENINGITEC pour le sérogroupe C *</b> 2,2 % [0,29 ; 6,78]								

\* critère principal de l'étude -039.

\*\* critère secondaire de l'étude -040.

Dans l'étude -039, l'évaluation de la réponse immunitaire a été complétée par des analyses post-hoc utilisant un test sérologique à base de complément humain (hSBA). (cf : tableau 2)

**Tableau 2.** Etude MenACWY-TT-039 – Réponse vaccinale (hSBA ≥ 8), à J42, chez les jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois - Population ATP.

Sérogroupe	NIMENRIX			MENINGITEC		
	N	hSBA ≥ 8	[IC 95%]	N	hSBA ≥ 8	[IC 95%]
A	338	77,2%	[72,4 ; 81,6]	117	0,9%	[0,0 ; 4,7]
C	341	98,5%	[96,6 ; 99,5]	116	81,9%	[73,7 ; 88,4]
W <sub>135</sub>	336	87,5%	[83,5 ; 90,8]	114	0,9%	[0,0 ; 4,8]
Y	329	79,3%	[74,5 ; 83,6]	117	1,7%	[0,2 ; 6,0]

## 9.2.2 Immunogénicité chez les enfants de 2 à 10 ans

Dans cette tranche d'âge, le laboratoire a présenté deux études de phase III, contrôlées, randomisées, ouvertes :

- Etude -038<sup>7</sup>, contrôlée versus le vaccin méningococcique tétravalent non conjugué MENCEVAX, ayant inclus 1 501 enfants âgés de 2 à 10 ans ;
- Etude -081, contrôlée versus le vaccin méningococcique monovalent C conjugué MENJUGATEKIT, ayant inclus 414 enfants âgés de 2 à 10 ans.

Ces études avaient pour objectif principal de démontrer la non-infériorité (seuil delta = 10 %) de NIMENRIX par rapport au vaccin comparateur en termes de réponse vaccinale.

**Résultats :** les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux 3 à 5.

Dans ces études la non-infériorité de NIMENRIX a été démontrée en termes de réponse vaccinale à J30 post-vaccination par rapport à MENCEVAX pour chacun des 4 sérogroupe et par rapport à MENJUGATEKIT pour le sérogroupe C (limite inférieure de l'IC95% de la différence de pourcentage de sujets ayant une réponse vaccinale rSBA ≥ -10%).

<sup>7</sup> Memish ZA, Dbaibo G, Montellano M, et al. Immunogenicity of a Single Dose of Tetravalent Meningococcal Serogroups A, C, W-135, and Y Conjugate Vaccine Administered to 2- to 10-year-olds Is Noninferior to a Licensed- ACWY Polysaccharide Vaccine With an Acceptable Safety Profile. The Pediatric Infectious Disease Journal 2011;30(4) :1-7.

**Tableau 3.** Etude MenACWY-TT-038 – Réponse vaccinale (rSBA) à J30, chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, population ATP.

Sérogroupe	Réponse vaccinale (rSBA)				Différence NIMENRIX - MENCEVAX
	NIMENRIX		MENCEVAX		
	N	% [IC95%]	N	% [IC95%]	% [IC95%]
A	638	88,6 [85,8 ; 90,9]	206	65,5 [58,6 ; 72,0]	23,0 [16,3 ; 30,2]
C	732	95,9 [94,2 ; 97,2]	251	89,6 [85,2 ; 93,1]	6,3 [2,7 ; 10,8]
W <sub>135</sub>	738	97,4 [96,0 ; 98,4]	252	82,5 [77,3 ; 87,0]	14,9 [10,5 ; 20,2]
Y	771	92,5 [90,4 ; 94,2]	258	68,6 [62,6 ; 74,2]	23,9 [18,2 ; 30,0]

N : nombre de sujets avec des sérologies pré- et post-vaccinales disponibles.

\* Réponse vaccinale : rSBA  $\geq$  32 pour les sujets séronégatifs à l'inclusion (titre rSBA <8) ou rSBA multiplié par 4 au moins entre les périodes de pré- et post-vaccination pour les sujets séropositifs à l'inclusion (titre rSBA  $\geq$  8).

**Tableau 4.** Etude MenACWY-TT-081 – Réponse vaccinale (rSBA,) à J30 chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, population ATP.

Sérogroupe	Réponse vaccinale (rSBA)				Différence NIMENRIX - MENJUGATEKIT
	NIMENRIX		MENJUGATEKIT		
	N	% [IC95%]	N	% [IC95%]	% [IC95%]
A	226	94,7 [90,9 ; 97,2]	67	11,9 [5,3 ; 22,2]	82,7 [72,4 ; 89,2]
C	268	94,8 [91,4 ; 97,1]	92	95,7 [89,2 ; 98,8]	-0,9 [-5,2 ; 5,7]
W <sub>135</sub>	282	98,6 [96,4 ; 99,6]	90	12,2 [6,3 ; 20,8]	86,4 [77,9 ; 91,8]
Y	285	96,5 [93,6 ; 98,3]	88	8,0 [3,3 ; 15,7]	88,5 [80,7 ; 93,1]

N : nombre de sujets avec des sérologies pré- et post-vaccinales disponibles.

\* Réponse vaccinale : rSBA  $\geq$  32 pour les sujets séronégatifs à l'inclusion (titre rSBA <8) ou rSBA multiplié par 4 au moins entre les périodes de pré- et post-vaccination pour les sujets séropositifs à l'inclusion (titre rSBA  $\geq$  8).

Dans l'étude -038, les moyennes géométriques des titres en anticorps (MGT) ont été plus élevées chez les sujets ayant reçu NIMENRIX que chez ceux ayant reçu MENCEVAX, et ce pour chacun des quatre sérogroupe. Toutefois, dans l'étude -081, les MGT contre le sérogroupe C ont été inférieures dans le groupe NIMNERIX par rapport au groupe recevant le vaccin monovalent C conjugué MENJUGATEKIT (cf. tableau 5).

**Tableau 5.** Etudes MenACWY-TT-038 et -081. Moyennes géométriques des titres (MGT), à J30 post-vaccination, chez des enfants âgés de 2 à 10 ans - Population ATP.

Sérogroupe	NIMENRIX			Vaccin comparateur		
	N	MGT	[IC95%]	N	MGT	[IC95%]
<b>Etude -038</b>				<b>MENCEVAX</b>		
A	788	6309,7	[5979,0 ; 6658,8]	265	2309,4	[2055,8 ; 2594,3]
C	791	4983,6	[4514,1 ; 5502,0]	265	1386,8	[1108,9 ; 1734,4]
W <sub>135</sub>	791	11569,8	[10910,7 ; 12268,7]	267	2150,6	[1823,9 ; 2535,8]
Y	791	10886,6	[10310,7 ; 11494,5]	268	2544,7	[2178,2 ; 2972,9]
<b>Etude -081</b>				<b>MENJUGATEKIT</b>		
A	294	6236,1	[5574,5 ; 6976,3]	82	32,9	[15,6 ; 47,4]
C	293	2794,8	[2393,5 ; 3263,3]	97	5291,6	[3814,6 ; 7340,5]
W <sub>135</sub>	296	8549,5	[7618,5 ; 9594,3]	95	87,3	[58,5 ; 130,4]
Y	295	8360,7	[7447,3 ; 9386,1]	95	128,2	[83,8 ; 196,3]

### 9.2.3 Immunogénicité chez les adolescents de 11 à 17 ans

Le laboratoire a présenté une étude de phase III (étude -036<sup>8</sup>), contrôlée versus le vaccin méningococcique tétravalent non conjugué MENCEVAX, ayant inclus 1 025 adolescents de 11 à 17 ans. L'âge moyen des sujets à l'inclusion était de 14,3 ans.

Cette étude avait pour objectif principal de démontrer la non-infériorité (seuil delta = 10%) de NIMENRIX versus MENCEVAX en termes de réponse vaccinale.

**Résultats :** les résultats de cette étude sont présentés dans les tableaux 6 et 7.

La non-infériorité de NIMENRIX par rapport à MENCEVAX a été démontrée en termes de réponse vaccinale à J30 post-vaccination pour chacun des 4 sérogroupes (limite inférieure de l'IC95% de la différence de pourcentage de sujets ayant une réponse vaccinale rSBA  $\geq$  -10%).

Les MGT ont été plus élevées chez les sujets ayant reçu NIMENRIX que chez ceux ayant reçu MENCEVAX, et ce pour chacun des 4 sérogroupes.

**Tableau 6.** Etude MenACWY-TT-036 – Réponse vaccinale à J30 post-vaccination chez les adolescents de 11 à 17 ans, population ATP.

Sérogroupe	Réponse vaccinale* (rSBA)				Différence NIMENRIX - MENCEVAX
	NIMENRIX		MENCEVAX		
	N	% [IC95%]	N	% [IC95%]	
A	615	85,4 [82,3 ; 88,1]	215	79,5 [73,5 ; 84,7]	5,8 [0,1 ; 12,3]
C	719	97,1 [95,6 ; 98,2]	237	96,6 [93,5 ; 98,5]	0,4 [-1,8 ; 3,7]
W <sub>135</sub>	717	96,5 [94,9 ; 97,7]	242	88,0 [83,2 ; 91,8]	8,5 [4,7 ; 13,3]
Y	737	93,1 [91,0 ; 94,8]	246	78,0 [72,3 ; 83,1]	15,0 [9,9 ; 20,9]

\* critère principal de jugement. Réponse vaccinale : rSBA  $\geq$  32 pour les sujets séronégatifs à l'inclusion (rSBA <8) ou rSBA multiplié par 4 au moins entre les périodes de pré- et post-vaccination pour les sujets séropositifs à l'inclusion (titre rSBA  $\geq$  8).

N : nombre de sujets avec des sérologies pré- et post-vaccinales disponibles.

**Tableau 7.** Etude MenACWY-TT-036 – Moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) à J30 chez les adolescents de 11 à 17 ans, population ATP.

Sérogroupe	NIMENRIX			MENCEVAX		
	N	MGT*	[IC95%]	N	MGT	[IC95%]
A	752	6106,8	[5739,5 ; 6497,6]	252	3203,0	[2854,1 ; 3594,6]
C	754	12645,5	[11531,8 ; 13866,7]	252	8271,6	[6937,3 ; 9862,4]
W135	759	8390,1	[7777,8 ; 9050,7]	252	2679,3	[2363,7 ; 3037,2]
Y	758	13865,2	[12968,1 ; 14824,4]	252	5245,3	[4644,2 ; 5924,1]

\* critère secondaire de jugement

N : nombre de sujets avec des sérologies pré- et post-vaccinales disponibles.

### 9.2.4 Immunogénicité chez les adultes de 18 à 55 ans

Le laboratoire a présenté une étude de phase III (étude -035), contrôlée versus le vaccin méningococcique tétravalent non conjugué MENCEVAX, ayant inclus 1 352 adultes de 18 à 55 ans. L'âge moyen des sujets à l'inclusion était de 35,5 ans.

<sup>8</sup> Bernal N, Li-Min Huang LM, Dubey AP, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine in adolescents and adults. Human Vaccines 2011;7(2) :1-9.

Cette étude avait pour objectif principal de démontrer la non-infériorité (seuil delta = 10%) de NIMENRIX versus MENCEVAX en termes de réponse vaccinale.

**Résultats** : les résultats de cette étude sont présentés dans les tableaux 8 et 9.

La non-infériorité de NIMENRIX par rapport à MENCEVAX a été démontrée en termes de réponse vaccinale à J30 post-vaccination pour chacun des 4 sérogroupes (limite inférieure de l'IC95% de la différence de pourcentage de sujets ayant une réponse vaccinale rSBA  $\geq$  -10%).

Les MGT ont été plus élevées chez les sujets ayant reçu NIMENRIX que chez ceux ayant reçu MENCEVAX pour les sérogroupes A, W<sub>135</sub> et Y.

**Tableau 8** : Etude MenACWY-TT-035 – Réponse vaccinale rSBA, à J30 chez les adultes de 18 à 55 ans, population ATP.

Sérogroupe	Réponse vaccinale* (rSBA)				Différence NIMENRIX - MENCEVAX
	NIMENRIX		MENCEVAX		
	N	% [IC95%]	N	% [IC95%]	
A	743	80,1 [77,0 ; 82,9]	252	69,8 [63,8 ; 75,4]	10,2 [4,1 ; 16,8]
C	849	91,5 [89,4 ; 93,3]	288	92,0 [88,3 ; 94,9]	-0,5 [-3,8 ; 3,6]
W <sub>135</sub>	860	90,2 [88,1 ; 92,1]	283	85,5 [80,9 ; 89,4]	4,7 [0,5 ; 9,6]
Y	862	87,0 [84,6 ; 89,2]	288	78,8 [73,6 ; 83,4]	8,2 [3,2 ; 13,7]

\* critère principal de jugement. Réponse vaccinale : rSBA  $\geq$  32 pour les sujets séronégatifs à l'inclusion (titre rSBA <8) ou rSBA multiplié par 4 au moins entre les périodes de pré- et post-vaccination pour les sujets séropositifs à l'inclusion (titre rSBA  $\geq$  8).

N : nombre de sujets avec des sérologies pré- et post-vaccinales disponibles.

**Tableau 9** : Etude MenACWY-TT-035 – Moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) à J30 chez les adultes de 18 à 55 ans, population ATP.

Sérogroupe	NIMENRIX			MENCEVAX		
	N	MGT*	[IC95%]	N	MGT*	[IC95%]
A	869	3624,7	[3371,7 ; 3896,8]	291	2127,2	[1909,2 ; 2370,1]
C	882	8865,9	[8011,0 ; 9812,0]	293	7371,2	[6297,4 ; 8628,2]
W <sub>135</sub>	885	5136,2	[4698,8 ; 5614,3]	294	2461,3	[2081,0 ; 2911,0]
Y	884	7710,7	[7100,1 ; 8373,8]	294	4314,3	[3782,1 ; 4921,5]

\* critère secondaire de jugement

N : nombre de sujets avec des sérologies pré- et post-vaccinales disponibles.

## 09.3 Persistance de la réponse immunitaire

La persistance de la réponse immunitaire induite par NIMENRIX été évaluée chez des sujets âgés de 12 mois à 55 ans, en mesurant le titre d'anticorps sériques bactéricides par un test utilisant soit du complément de lapin (rSBA), soit du complément humain (hSBA).

Jusqu'à 24 mois après la primo-vaccination par NIMENRIX, les pourcentages de réponse vaccinale ont été au moins aussi élevés que ceux des vaccins comparateurs :

- enfants de 12-23 mois : dans l'essai MenACWY-TT-048, les pourcentages de réponse immunitaire (rSBA  $\geq 8$ ) sont restés élevés 2 ans après la vaccination chez les enfants primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-039 : en moyenne 98 à 99 % pour les sérogroupes A, W135, Y et 88,2 % pour le séro groupe C. Cependant, contrairement à la persistance des anticorps rSBA, il y a eu une décroissance rapide des anticorps hSBA pour le séro groupe A (23 % à 2 ans versus 81,0 % à 42 jours).
- enfants de 6 à 10 ans : dans l'essai MenACWY-TT-028, la persistance de la réponse immunitaire a été évaluée par le test hSBA 1 an après la vaccination chez des enfants âgés de 6 à 10 ans primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-027. Les pourcentages de réponses (hSBA  $\geq 8$ ) sont restés élevés (en moyenne 95 à 100%), sauf pour le séro groupe A (16,3% à 1 an versus 80% à 1 mois).
- adolescents âgés de 11 à 17 ans : dans l'essai MenACWY-TT-043, la persistance de la réponse immunitaire a été évaluée 2 ans après la vaccination chez des adolescents primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-036. Les pourcentages de réponses (rSBA  $\geq 8$ ), sont restés élevés pour les quatre sérogroupes (en moyenne > 99%) et comparables au vaccin MENCEVAX.
- adolescents et les adultes âgés de 11 à 25 ans : dans l'essai MenACWY-TT-059, la persistance de la réponse immunitaire a été évaluée par le test hSBA 1 an après la vaccination chez des adolescents et des adultes âgés de 11 à 25 ans primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-052. Les pourcentages de réponses (hSBA  $\geq 8$ ) sont restés élevés (en moyenne 95 à 98%), sauf pour le séro groupe A (29% à 1 an versus 82% à 1 mois).

## 09.4 Réponse immunitaire au NIMENRIX après vaccination par un vaccin méningococcique polysidique non conjugué.

Dans l'étude de phase II MenACWY-TT-021, la réponse immunitaire au vaccin NIMENRIX administré 30 à 42 mois après administration du vaccin tétravalent non conjugué MENCEVAX a été comparée à la réponse immunitaire de NIMENRIX administré à des sujets n'ayant reçu aucun vaccin méningococcique dans les 10 dernières années.

Cette étude a été réalisée chez 244 sujets âgés de 4,5 à 34 ans. La moyenne d'âge à l'inclusion était de 14,3 ans et les moyennes géométriques des titres étaient plus élevées dans le groupe ayant reçu antérieurement le vaccin MENCEVAX que dans le groupe naïf de vaccination méningococcique dans les dix dernières années.

**Résultats** : les résultats sont présentés dans le tableau 10.

Un mois après la vaccination par NIMENRIX, une réponse immunitaire (rSBA  $\geq 8$ ) a été observée contre les quatre sérogroupes (A, C, W135 et Y) chez tous les sujets, quel que soit leur antécédent de vaccination méningococcique.

Les MGT ont été plus faibles chez les sujets ayant reçu une dose de MENCEVAX 30 à 42 mois avant l'administration de NIMENRIX que chez les sujets naïfs de vaccination méningococcique dans les dix dernières années.



**Tableau 10.** Etude MenACWY-TT-021 – Réponse immunitaire après une dose de NIMENRIX, selon les antécédents de vaccination méningococcique – Population ATP.

Groupe	Sujets vaccinés 30 à 42 mois auparavant par MENCEVAX			Sujets n'ayant pas reçu de vaccin méningococcique durant les 10 années précédentes		
	N	rSBA ≥ 8 [IC 95%]	MGT [IC 95%]	N	rSBA ≥ 8 [IC 95%]	MGT [IC 95%]
A	146	100% [97,5 ; 100]	6868,8 [6044,9 ; 7805,0]	69	100% [94,8 ; 100]	13014,9 [10722,2 ; 15798,0]
C	169	100% [97,8 ; 100]	1945,8 [1583,3 ; 2391,1]	75	100% [95,2 ; 100]	5494,6 [4266,3 ; 7076,5]
W <sub>135</sub>	169	100% [97,8 ; 100]	4635,7 [3942,5 ; 5450,7]	75	100% [95,2 ; 100]	9078,0 [7087,7 ; 11627,1]
Y	169	100% [97,8 ; 100]	7799,9 [6682,8 ; 9103,6]	75	100% [95,2 ; 100]	13895,5 [11186,2 ; 17260,9]

## 09.5 Tolérance/Effets indésirables

Le profil de tolérance de NIMENRIX repose sur les données issues d'études cliniques ayant inclus 8 108 sujets vaccinés par NIMENRIX. Ont ainsi été inclus 2 237 enfants en bas-âge (12 mois à 23 mois), 1 809 enfants (2 à 10 ans), 2 011 adolescents (11 à 17 ans) et 2 051 adultes (≥ 18 ans).

### NIMENRIX versus MENINGITEC (tranche d'âge 12 à 23 mois)

L'analyse des données a montré une fréquence des événements indésirables (EI) locaux, rapportés entre J0 et J3, plus élevée avec NIMENRIX qu'avec le vaccin monovalent C conjugué MENINGITEC : douleur au site d'injection (27,4 % versus 20,3 %), rougeur au site d'injection (39,6 % versus 31,4 %) et gonflement au site d'injection (19,3 % versus 14,6 %). En revanche, aucune différence n'a été observée pour les événements indésirables généraux (assoupissement, irritabilité et perte d'appétit), excepté pour la fièvre ≥ 37,5°C (17,6 % dans le groupe NIMENRIX versus 13,5 % dans le groupe MENINGITEC). L'incidence des EI de grade 3 a été faible et comparable dans les deux groupes de traitement, excepté pour la rougeur (3,7 % versus 1,1%) et le gonflement (3,0 % versus 0,3 %) au site d'injection.

### NIMENRIX versus MENJUGATEKIT (tranche d'âge 2 à 10 ans)

La fréquence des EI a été globalement similaire dans les deux groupes de traitement. Parmi les EI considérés comme liés au traitement, seules les céphalées ont été rapportées avec une fréquence plus élevée dans le groupe NIMENRIX que dans le groupe MENJUGATEKIT (16,2% versus 4,0% dans la tranche d'âge des 6-10 ans).

Il n'a pas été observé de différence sur l'incidence des EI de grade 3.

### NIMENRIX versus MENCEVAX (tranche d'âge 2 à 10 ans, 11 à 17 ans et adultes ≥ 18 ans)

Chez les enfants de 2 à 10 ans, l'analyse des données a montré une fréquence similaire des EI, excepté pour la rougeur de grade 3 (entre 2 et 5 ans : 2,3 % versus 0,0 % ; entre 6 et 10 ans : 3,2 % versus 0,0 %) et le gonflement de grade 3 (entre 2 et 5 ans : 1,9 % versus 0,0 % ; entre 6 et 10 ans : 2,3 % versus 0,0 %) au site d'injection.

Chez les adolescents (11 à 17 ans), l'analyse des données a montré une fréquence similaire des EI, excepté pour la rougeur (12,4 % versus 7,0 %) et le gonflement (9,3% versus 5,6 %) au site d'injection, mais sans différence sur les EI de grade 3.

Chez les adultes, l'analyse des données a montré une fréquence plus élevée des EI locaux : douleur (36,6 % versus 27,8 %), rougeur (15,4 % versus 10,1 %) et gonflement (11,6 % versus 6,9 %) au site d'injection. L'incidence des EI locaux de grade 3 a été également plus élevée pour la rougeur et le gonflement au site d'injection (0,8 % versus 0,0 %). L'incidence des EI généraux a été similaire entre les groupes, excepté pour la fatigue de grade 3 (0,7 % versus 0,0 %).



Aucune étude n'a comparé la tolérance du vaccin NIMENRIX à celle du vaccin MENVEO.

Globalement, le profil de tolérance de NIMENRIX a été satisfaisant et comparable à celui des vaccins méningococciques déjà commercialisés, en dehors des EI locaux qui ont été plus fréquents avec le vaccin NIMENRIX.

Dans toutes les tranches d'âge, les effets indésirables locaux les plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été une douleur (24,1% à 39,9%), une rougeur (14,3% à 33,0%) et un gonflement (11,2% à 17,9%).

Dans les tranches d'âge 12-23 mois et 2-5 ans, les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été l'irritabilité, la somnolence, la perte d'appétit et la fièvre.

Dans les tranches d'âge 6-10, 11-17 et  $\geq$  18 ans, les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été les céphalées, la fatigue, les symptômes gastro-intestinaux et la fièvre.

## 09.6 Résumé & discussion

NIMENRIX est un vaccin méningococcique tétravalent conjugué, qui a l'AMM à partir de 12 mois dans l'immunisation active contre les infections méningococciques invasives dues aux sérogroupes A, C, W<sub>135</sub> et Y.

Aucun autre vaccin contre les infections méningococciques invasives des groupes A, W<sub>135</sub> et Y n'a l'AMM dans la tranche d'âge 12-23 mois. En effet, le vaccin méningococcique tétravalent (A, C, W<sub>135</sub>, Y) conjugué MENVEO a l'AMM **à partir de 2 ans** (extension européenne d'indication obtenue en avril 2012 non encore évaluée par la Commission<sup>9</sup>). Le vaccin méningococcique tétravalent (A, C, W<sub>135</sub>, Y) non conjugué MENCEVAX a l'AMM **à partir de 2 ans**.

Les vaccins méningococciques monovalents C conjugués (MENJUGATEKIT et MENINGITEC, NEISVAC) sont utilisables à partir de l'âge de 2 mois et le vaccin non conjugué bivalent A+C à partir de 6 mois (AMM à partir de 2 ans).

Les études comparatives à d'autres vaccins méningococciques ont montré que NIMENRIX induit une immunogénicité au moins aussi élevée que celle :

- des vaccins monovalents C conjugués pour le séro groupe C (MENJUGATEKIT et MENINGITEC) chez les sujets âgés de 12 mois à 10 ans. Dans la tranche d'âge 12-23 mois, la réponse vaccinale à NIMENRIX a été en moyenne d'au moins 97,3% pour les 4 sérogroupes et comparable à celle de MENINGITEC pour le séro groupe C.
- du vaccin tétravalent non conjugué (MENCEVAX) chez les sujets âgés de 2 à 55 ans, avec une réponse vaccinale de NIMENRIX variant en moyenne de 80 à 97 % selon les 4 sérogroupes A, C, W<sub>135</sub> et Y.

Il n'y a pas d'étude comparative versus le vaccin méningococcique tétravalent conjugué MENVEO ou le vaccin méningococcique non conjugué bivalent A+C.

---

<sup>9</sup> MENVEO est recommandé à partir de 2 ans par le HCSP (Avis du 12 juillet 2012 du Haut Conseil de la santé publique relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W135 NIMENRIX et à la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués).

Les principaux résultats sont synthétisés dans le tableau ci dessous :

Etude	Groupe d'âge	Réponse vaccinale	
		NIMENRIX % [IC95%]	Vaccin comparateur % [IC95%]
<b>MenACWY-TT-039</b> NIMENRIX versus MENINGITEC pour le séro groupe C	12-23 mois	MenA : 99,7 [98,4 ; 100] <b>MenC : 99,7 [98,4 ; 100]</b> MenW <sub>135</sub> : 100 [99,0 ; 100] MenY : 100 [99,0 ; 100]	MenA : 45,1 [31,1 ; 59,7] <b>MenC : 97,5 [92,9 ; 99,5]</b> MenW <sub>135</sub> : 50,0 [36,6 ; 63,4] MenY : 54,2 [40,8 ; 67,3]
<b>MenACWY-TT-040</b> NIMENRIX versus MENINGITEC pour le séro groupe C	12-23 mois	MenA : 98,4 [95,3 ; 99,7] <b>MenC : 97,3 [93,7 ; 99,1]</b> MenW <sub>135</sub> : 98,4 [95,4 ; 99,7] MenY : 97,3 [93,8 ; 99,1]	MenA : 43,0 [33,1 ; 53,3] <b>MenC : 98,2 [93,8 ; 99,8]</b> MenW <sub>135</sub> : 36,6 [27,7 ; 46,2] MenY : 64,5 [54,9 ; 73,4]
<b>MenACWY-TT-081</b> NIMENRIX versus MENJUGATEKIT pour le séro groupe C	2-10 ans	MenA : 94,7 [90,9 ; 97,2] <b>MenC : 94,8 [91,4 ; 97,1]</b> MenW <sub>135</sub> : 98,6 [96,4 ; 99,6] MenY : 96,5 [93,6 ; 98,3]	MenA : 11,9 [5,3 ; 22,2] <b>MenC : 95,7 [89,2 ; 98,8]</b> Men W <sub>135</sub> : 12,2 [6,3 ; 20,8] MenY : 8,0 [3,3 ; 15,7]
<b>MenACWY-TT-038</b> NIMENRIX versus MENCEVAX	2-10 ans	MenA : 88,6 [85,8 ; 90,9] MenC : 95,9 [94,2 ; 97,2] MenW <sub>135</sub> : 97,4 [96,0 ; 98,4] MenY : 92,5 [90,4 ; 94,2]	MenA : 65,5 [58,6 ; 72,0] MenC : 89,6 [85,2 ; 93,1] MenW <sub>135</sub> : 82,5 [77,3 ; 87,0] MenY : 68,6 [62,6 ; 74,2]
<b>MenACWY-TT-036</b> NIMENRIX versus MENCEVAX	11-17 ans	MenA : 85,4 [82,3 ; 88,1] MenC : 97,1 [95,6 ; 98,2] MenW <sub>135</sub> : 96,5 [94,9 ; 97,7] MenY : 93,1 [91,0 ; 94,8]	MenA : 79,5 [73,5 ; 84,7] MenC : 96,6 [93,5 ; 98,5] MenW <sub>135</sub> : 88,0 [83,2 ; 91,8] MenY : 78,0 [72,3 ; 83,1]
<b>MenACWY-TT-035</b> NIMENRIX versus MENCEVAX	18-55 ans	MenA : 80,1 [77,0 ; 82,9] MenC : 91,5 [89,4 ; 93,3] MenW <sub>135</sub> : 90,2 [88,1 ; 92,1] MenY : 87,0 [84,6 ; 89,2]	MenA : 69,8 [63,8 ; 75,4] MenC : 92,0 [88,3 ; 94,9] MenW <sub>135</sub> : 85,5 [80,9 ; 89,4] MenY : 78,8 [73,6 ; 83,4]

#### Persistance de la réponse :

Vingt-quatre mois après la vaccination, le pourcentage de sujets avec un titre d'anticorps sérique bactéricide protecteur pour les 4 sérogroupes A, C, Y et W135 est resté élevé pour les différentes tranches d'âge ; et au moins aussi élevé qu'avec les vaccins comparateurs. Cependant, la décroissance des titres en anticorps sériques bactéricides contre le séro groupe A est rapide (à partir de 12 mois post vaccination) quand le test a utilisé du complément humain (hSBA). Des mises en gardes ont été intégrées dans le RCP pour mentionner la nécessité d'administrer une seconde dose pour les sujets particulièrement à risque d'exposition au méningocoque A et ayant reçu la première dose de NIMENRIX plus d'un an auparavant ; il en est de même pour MENVEO. La pertinence clinique de la décroissance des titres d'anticorps hSBA du séro groupe A est inconnue.

#### Réponse immunitaire au vaccin NIMENRIX après vaccination par un vaccin polysidique :

La réponse immunitaire au vaccin NIMENRIX administré 30 à 42 mois après une vaccination par le vaccin tétravalent non conjugué MENCEVAX a été comparée à celle de NIMENRIX administré à des sujets naïfs depuis 10 ans de vaccin méningococcique. Un mois après NIMENRIX, une réponse immunitaire (titre en anticorps rSBA  $\geq$  8) a été observée contre les quatre sérogroupes chez tous les sujets, quel que soit leur antécédent de vaccination méningococcique. Toutefois, les moyennes géométriques des titres en anticorps ont été plus faibles chez les sujets ayant reçu MENCEVAX avant NIMENRIX que chez les sujets naïfs de vaccination méningococcique. La pertinence de cette observation reste inconnue et le RCP mentionne que « NIMENRIX peut être administré comme dose de rappel chez des sujets ayant antérieurement reçu un vaccin méningococcique polysaccharidique non conjugué ».

### Tolérance :

Globalement, le profil de tolérance de NIMENRIX a été satisfaisant et comparable à celui des vaccins méningococciques déjà commercialisés en dehors des EI locaux qui ont été plus fréquents qu'avec les comparateurs.

Dans toutes les tranches d'âge, les effets indésirables locaux les plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été la douleur, la rougeur et le gonflement.

Dans les tranches d'âge 12-23 mois et 2-5 ans, les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été l'irritabilité, la somnolence, la perte d'appétit et la fièvre.

Dans les tranches d'âge 6-10, 11-17 et  $\geq 18$  ans, les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été les céphalées, la fatigue, les symptômes gastro-intestinaux et la fièvre.

Aucune étude n'a comparé la tolérance du vaccin NIMENRIX à celle du vaccin MENVEO.

### Données manquantes :

La sécurité et l'immunogénicité n'ont pas été évaluées chez les sujets à risque accru d'infection méningococcique comme par exemple en cas de déficits en fraction terminale du complément, d'asplénie anatomique ou fonctionnelle. Chez ces personnes, une réponse immunitaire adéquate peut ne pas être obtenue (cf RCP mises en gardes et précaution d'emploi).

Il manque également des données chez les sujets de moins de 1 an et ceux de plus de 55 ans.

### Plan de gestion de risque :

Basé sur les données disponibles à ce jour, aucun risque important n'a été identifié au cours du développement non clinique et clinique du vaccin NIMENRIX.

La revue des données de tolérance des vaccins méningococciques déjà commercialisés a conduit à considérer le syndrome de Guillain-Barré (SGB) et le purpura comme risques importants potentiels.

Un PGR prévoit le suivi et l'évaluation du SGB, du purpura ainsi que d'autres risques importants (vascularite, encéphalomyélite aiguë disséminée, névrite brachiale, anaphylaxie, manque d'efficacité...) à travers le plan de pharmacovigilance.

Aucun plan de minimisation des risques n'a été jugé nécessaire à ce jour.

## **09.7 Programme d'études**

Le programme d'études inclus de nombreuses études, démarrées ou non, dont 2 à la demande des autorités d'enregistrement (CHMP) :

- une étude (MenACYW-TT-55) visant à évaluer la persistance des anticorps après l'administration d'une dose de NIMENRIX à l'âge de 12 mois ou de deux doses à l'âge de 9 et 12 mois suivi d'une évaluation de la sécurité et de l'immunogénicité d'une dose de rappel administrée 5 ans post-vaccination. Un rapport final est attendu pour décembre 2014.
- une étude (MenACWY-TT-104) visant à évaluer les titres en anticorps à court et à plus long terme induits par une ou deux doses de NIMENRIX administrées chez des enfants âgés de 12 à 23 mois conformément au protocole approuvé par le CHMP. Un rapport final est attendu pour juin 2015.

Selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique, la vaccination avec le vaccin méningococcique tétravalent A, C, Y, W<sub>135</sub> conjugué NIMENRIX est recommandée dans les situations où **l'élargissement de la vaccination méningococcique aux sérogroupes autres que C** (A, Y et W<sub>135</sub>) est nécessaire, pour les populations suivantes :

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;
- les sujets exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W<sub>135</sub> :
  - du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe A, Y, ou W<sub>135</sub> (la vaccination doit alors être réalisée au plus tard dans les 10 jours qui suivent l'hospitalisation du cas index) ;
  - ou se rendant au pèlerinage de La Mecque (Hadj ou Umrah) ou dans une zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W<sub>135</sub>, notamment la ceinture de la méningite en Afrique subsaharienne dans les conditions suivantes : au moment de la saison sèche ou dans toute autre zone où sévit une épidémie, avec un contact étroit et prolongé avec la population locale. La vaccination doit être réalisée au moins 10 jours avant le départ.
- les sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupes de méningocoque :
  - sujets porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A ;
  - sujets porteurs d'un déficit en properdine ;
  - ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
  - sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le HCSP recommande de privilégier les vaccins conjugués plus immunogènes aux dépens des vaccins méningococciques non conjugués (vaccin méningococcique A+C polysidique et MENCEVAX) (Grade B).

Cependant, en l'absence d'AMM pour les vaccins méningococciques tétravalents conjugués avant l'âge de 1 an, seul le vaccin bivalent non conjugué A+C peut être actuellement utilisé entre 6 mois et 1 an dans l'unique objectif d'une protection contre les infections invasives à méningocoque du groupe A. Dans cette situation, l'avantage de cette vaccination précoce doit être pesée au regard des risques théoriques liés à l'induction d'une hyporéactivité lors de vaccinations ultérieures, notamment contre le méningocoque C.

Lorsque la vaccination par un vaccin méningococcique tétravalent conjugué est envisagée chez un sujet ayant reçu antérieurement un vaccin méningococcique :

- aucun délai n'est recommandé après la vaccination avec un vaccin conjugué monovalent C ;
- un délai de trois ans est recommandé après la vaccination avec un vaccin tétravalent non conjugué (durée estimée de protection du vaccin non conjugué) ;
- en cas de nécessité impérative et urgente d'élargir la protection aux sérogroupes Y et W<sub>135</sub> des sujets vaccinés depuis moins de trois ans avec le vaccin non conjugué A+C, et en l'absence de données spécifiques, aucun délai minimum n'est recommandé.

## 011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 011.1 Service Médical Rendu

▀ Les infections invasives à méningocoque sont des infections transmissibles graves qui se manifestent principalement sous formes de méningite ou de méningococcémie, la forme la plus sévère étant le *purpura fulminans*.

▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

▀ Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important.

▀ Il existe des alternatives vaccinales contre les sérogroupes A, C, W<sub>135</sub>, Y pour les adultes et les enfants de plus de 2 ans (vaccin tétravalent non conjugué MENCEVAX recommandé par le HCSP dès 24 mois et vaccin tétravalent conjugué MENVEO).

Chez les enfants de 12 à 23 mois, il n'existe pas d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM contre les sérogroupes A, W135 et Y.

#### ▀ Intérêt de santé publique attendu

En France, le fardeau des infections invasives à méningocoque (IIM) due aux sérogroupes W135 et Y, peut être considéré comme faible.

Seule la vaccination contre le séro groupe C est recommandée pour la population générale (calendrier vaccinal 2012), en utilisant dans ce cas des vaccins monovalents C conjugués.

Le besoin de vaccination contre les infections à méningocoques dues aux sérogroupes A, C, W135 et Y ne concerne que des populations particulières (essentiellement certains sujets ayant des facteurs de risque d'IIM, certains personnels de laboratoire de recherche et les sujets se rendant en zone d'endémie ou les pèlerins se rendant à La Mecque).

Ce besoin est déjà couvert par les vaccins disponibles actuellement et couvrant l'ensemble de ces sérogroupes pour la population âgée de plus de deux ans. NIMENRIX permet seulement d'étendre la population aux enfants âgés de 12 à 23 mois.

Les données présentées pour NIMENRIX (études de non-infériorité sur la réponse immunitaire notamment) ne permettent pas de quantifier son impact supplémentaire potentiel sur la morbi-mortalité induite par les IIM, impact qui serait au mieux faible au regard de la population concernée.

Aussi, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité NIMENRIX.

**En conséquence, la Commission considère que :**

**Le service médical rendu par NIMENRIX est important à partir de l'âge de 12 mois, uniquement dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique, à savoir certains sujets ayant des facteurs de risque d'infections invasives à méningocoques et les sujets se rendant en zone d'endémie.**

### 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au vu des données disponibles et compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM pour les sérogroupes A, W135 et Y dans la tranche d'âge 12-23 mois, la Commission considère que NIMENRIX apporte, dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, W135 et Y, une amélioration du service médical rendu :

- majeure (ASMR I) chez les enfants de 12 à 23 mois, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique.
- inexistante (ASMR V) chez les enfants de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique.

## 011.3 Population cible

La population cible de NIMENRIX est représentée par les sous-groupes suivants :

1. les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque,

Des données permettant d'estimer ce sous-groupe ne sont pas disponibles.

2. les sujets âgés de 12 mois et plus exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W<sub>135</sub>

- du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de sérotype A, Y, ou W<sub>135</sub><sup>10</sup> :

En 2010, parmi les 522 infections invasives à méningocoque notifiées en France, 41 ont concerné les sérotypes A, W<sub>135</sub> et Y (BEH 2011). Dans l'entourage proche d'un cas de sérotype vaccinal (A, C, W<sub>135</sub>, Y), le nombre moyen de personnes vaccinées est estimé à 8,2 (soit 336 personnes) et en collectivité, à 17,8 (soit 730 personnes).

**A partir de ces données, le nombre de personnes pouvant bénéficier d'une vaccination par NIMENRIX peut être estimé à 1 100 personnes.**

- se rendant dans une zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W<sub>135</sub> :

Des données épidémiologiques permettant d'estimer le nombre de voyageurs âgés de 12 mois et plus se rendant notamment dans la ceinture de la méningite en Afrique subsaharienne, au moment de la saison sèche ou dans toute autre zone où sévit une épidémie, dans des conditions de contact étroit et prolongé avec la population locale ne sont pas disponibles.

- se rendant au pèlerinage de La Mecque :

Environ 30 000 pèlerins partent chaque année de France.

3. les sujets âgés de 12 mois et plus porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle.

Un déficit génétique (ou acquis) en fractions terminales du complément ou en properdine ou en cas d'asplénie prédispose à un risque élevé de méningococcémies dues aux cinq sérotypes A, B, C, Y et W<sub>135</sub> de *Neisseria meningitidis* majoritairement incriminés dans les infections invasives, mais également dues à des sérotypes plus rares. Ces situations étant durables voire définitives, elles nécessitent, pour maintenir des taux d'anticorps protecteurs, des revaccinations régulières, le délai généralement retenu étant de 3 ans. Une vaccination par un vaccin méningococcique conjugué, qui n'expose pas au risque d'hyporéactivité et qui de plus induit un effet « rappel », est donc souhaitable chez ces sujets<sup>11</sup>.

Les sujets ayant ces déficiences immunitaires sont peu nombreux et les données disponibles limitées :

- Sujets recevant un traitement anti-C5A : la population cible de l'éculizumab, anticorps monoclonal se liant de manière spécifique à la protéine C5 du complément et inhibant la partie terminale du complément, a été estimée : entre 270 à 340 patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ayant une forme hémolytique<sup>12</sup> ; et 650 patients atteints de syndrome hémolytique urémique atypique (SHU atypique)<sup>13</sup>.

<sup>10</sup> Parent du Châtelet I, Taha M-K, Lévy-Bruhl D et al. Les infections invasives à méningocoques en France, en 2009. Bull épidémiol Hebd 2010;31-32:339-43.

<sup>11</sup> Mise au point : vaccination des enfants de 2 à 11 ans présentant des facteurs de risque d'infections invasives à méningocoque, novembre 2010.

<sup>12</sup> Avis de la Commission de la transparence du 28 mai 2008 relatif à la spécialité SOLIRIS.

<sup>13</sup> Avis de la Commission de la transparence du 19 septembre 2012 relatif à la spécialité SOLIRIS.



- Sujets porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou en properdine : Les déficits héréditaires sont rares (0,03 % de la population générale)<sup>14</sup>. En France, entre 2005 et 2009, le CEREDIH (Centre de référence national des immunodéficiences primitives)<sup>15</sup> a recensé 16 patients, en vie en 2009, atteints d'un déficit primitif du système du complément, tous types de déficits confondus.
  - Sujets ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle  
Les estimations rapportées pour les splénectomies font état d'une incidence entre 6 000 à 9 000 cas/an et d'une prévalence de 250 000 cas en France<sup>14,16,17,18</sup>.  
Nous ne disposons pas de données épidémiologiques suffisantes permettant d'estimer la prévalence de l'asplénie fonctionnelle.
- Au total, le nombre actuel de sujets ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle en France serait d'**au moins 250 000**.
- Population ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques  
Selon l'Agence de Biomédecine, 1 769 allogreffes de cellules souches hématopoïétiques ont été réalisées sur l'année 2011<sup>19</sup>.

**Sur ces bases, la population cible de NIMENRIX est estimée entre 280 000 et 300 000 personnes. Toutefois, la majorité de cette population est vraisemblablement déjà vaccinée et un rappel vaccinal éventuel n'est recommandé que tous les 3 ans après une primovaccination par un vaccin tétravalent non conjugué (MENCEVAX). La nécessité de revaccination n'est pas établie après une primovaccination par un vaccin tétravalent conjugué (MENVEO et NIMENRIX) ; ces populations n'ayant pas été incluses dans les essais.**

**Aussi, la population susceptible de recevoir en pratique un vaccin tétravalent dans le cadre de la prévention des IIM est vraisemblablement beaucoup plus restreinte.**

**A titre indicatif, les données de vente (GERS Hôpital, ville) en 2011 des vaccins méningococciques tétravalents (MENCEVAX et MENVEO) font état de 91 800 unités vendues.**

**NIMENRIX est le seul vaccin méningococcique tétravalent utilisable dans la tranche d'âge 12-23 mois. Cependant, nous ne disposons pas de données permettant de quantifier la proportion de sujets entre 12 et 23 mois parmi cette population cible, mais celle-ci est vraisemblablement très réduite (avis d'expert).**

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication, posologies de l'AMM et dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique dans son avis du 12 juillet 2012.**

<sup>14</sup> Chandesris MO, Lanternier F, Lecuit M, Lortholary O. Complications infectieuses des déficits immunitaires. Rev Prat 2007; 57:1653-1664.

<sup>15</sup> CEREDIH. The French PID study Group. The French National registry of primary immunodeficiency diseases. Clin Immunol 2010;135(2):264-272.

<sup>16</sup> Coignard-Biehler H. Les pratiques de prévention des infections chez les patients splénectomisés, en médecine hospitalière et de ville. Thèse pour le doctorat en médecine. Année 2007. Université Paris Descartes, Paris V, Faculté de médecine.

<sup>17</sup> Legrand A, Bignon A, Borel M, Zerbib P, Langlois J, Chambon JP, Lebuffe G, Vallet B. Prévention du risque infectieux postopératoire chez les patients splénectomisés. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation 2005; 24 (7) : 807-813.

<sup>18</sup> OMÉDIT région centre. Commission des anti-infectieux. Prévention des infections chez le splénectomisé et asplénie fonctionnelle. [www.omedit.fr](http://www.omedit.fr).

<sup>19</sup> [http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2012\\_plan\\_greffe\\_vdef2.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2012_plan_greffe_vdef2.pdf)