

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
25 juin 2014****BEXSERO suspension injectable en seringue préremplie****B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec aiguille (CIP : 34009 268 630 3 6)****B/10 seringues préremplies en verre de 0,5 ml avec aiguilles (CIP : 34009 268 633 2 6)**

Laboratoire NOVARTIS Vaccines and Diagnostics S.A.S

DCI	vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé)
Code ATC (2014)	J07AH09 (vaccin méningococcique groupe B multi-antigènes)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) sauf la présentation en boîte de 10 seringues <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« <b>BEXSERO est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe B</b> »

SMR	Important uniquement dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.
ASMR	BEXSERO apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prévention des infections invasives méningococciques de séro groupe B, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Le Haut Conseil de la Santé Publique recommande la vaccination par BEXSERO, uniquement dans les populations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>les personnes à risque élevé</u> de contracter une infection invasive à méningocoque, incluant 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, porteuses d'un déficit en properdine, ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ou ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.</li> <li>- <u>les populations ciblées</u> dans le cadre de situations spécifiques, notamment lors d'épidémies ou de grappes de cas.</li> </ul> <p>Le Haut Conseil de la Santé Publique ne recommande pas la vaccination dans la population générale.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 14 janvier 2013 L'AMM est associée à un PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2014	
	J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J07	Vaccins
	J07A	Vaccins bactériens
	J07AH J07AH09	Vaccins anti-méningococciques meningocoque type b, vaccin multi-antigènes

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la demande d'inscription de la spécialité BEXSERO, suspension injectable en seringue préremplie sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

BEXSERO est le premier vaccin anti-méningococcique recombinant concernant de multiples souches pathogènes du séro groupe B à obtenir une AMM en Europe. Il contient trois antigènes protéiques recombinants non spécifiques d'une souche (*Factor H binding protein*, *Neisserial Adhesin A* et *Neisseria Heparin Binding Antigen*) associés aux vésicules de membranes externes (OMV pour *Outer Membrane Vesicle*) du vaccin néozélandais MeNZB spécifique de la souche NZ98/254, dont l'antigène dominant est la protéine PorA P1.4. Ces antigènes sont adsorbés sur hydroxyde d'aluminium.

A titre exceptionnel, un vaccin OMV non commercialisé produit par la Norvège (MenBvac), a été mis à disposition en France dans le cadre de campagnes vaccinales localisées visant la souche B:14:P1.7,16 complexe clonal 32.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE (EXTRAIT DU RCP)

---

« BEXSERO est indiqué 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. »

## 04 POSOLOGIE (EXTRAIT DU RCP)

### « Posologie

Tranche d'âge	Primovaccination	Intervalles entre les doses de primovaccination	Rappel
<b>Nourrissons de 2 à 5 mois</b>	3 doses de 0,5 ml chacune, avec une première dose administrée à l'âge de 2 mois <sup>a</sup>	1 mois minimum	Oui, une dose entre 12-23 mois <sup>b</sup>
<b>Nourrissons non vaccinés de 6 à 11 mois</b>	2 doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose au cours de la 2 <sup>ème</sup> année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel <sup>b</sup>
<b>Enfants non vaccinés de 12 à 23 mois</b>	2 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 <sup>b</sup>
<b>Enfants de 2 à 10 ans</b>	2 doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Besoin non établi
<b>Adolescents (&gt; 11 ans) et adultes*</b>	2 doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Besoin non établi

a : la première dose doit être administrée à 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 : 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

### Mode d'administration

Le vaccin est administré par une injection intramusculaire profonde, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson ou dans la région du muscle deltoïde du haut du bras chez les sujets plus âgés.

Des sites d'injection distincts doivent être utilisés si plusieurs vaccins sont administrés simultanément.

Le vaccin ne doit pas être injecté par voie intraveineuse, sous-cutanée ni intradermique et ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue. »

## 05 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES VACCINS (EXTRAIT DU RCP)

« BEXSERO peut être administré de manière concomitante avec tous les antigènes vaccinaux suivants, qu'il s'agisse de vaccins monovalents ou combinés : diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, *Haemophilus influenzae* de type b, poliomyélite inactivée, hépatite B, pneumococcique heptavalent conjugué, rougeole, oreillons, rubéole et varicelle.

Des études cliniques ont démontré que les réponses immunitaires des vaccins de routine co-administrés n'étaient pas affectées par l'administration concomitante de BEXSERO, leurs taux de réponse en anticorps étant non-inférieurs à ceux des vaccins de routine administrés seuls. Des résultats contradictoires ont été obtenus d'une étude à l'autre concernant les réponses au poliovirus inactivé de type 2 et au sérotype 6B du vaccin pneumococcique conjugué et des titres inférieurs d'anticorps contre un des antigènes de la coqueluche, la pertactine, ont également été constatés, mais ces données ne suggèrent pas une interférence cliniquement significative.

En raison d'un risque accru de fièvre, de sensibilité au niveau du site d'injection, de changements d'habitudes alimentaires et d'irritabilité lorsque BEXSERO est co-administré avec les vaccins ci-dessus, des vaccinations séparées peuvent être envisagées lorsque cela est possible. L'utilisation prophylactique de paracétamol réduit l'incidence et la sévérité de la fièvre sans affecter l'immunogénicité de BEXSERO ou des vaccins de routine. L'effet des antipyrétiques autres que le paracétamol sur la réponse immunitaire n'a pas été étudié.

L'administration concomitante de BEXSERO avec des vaccins autres que ceux mentionnés ci-dessus n'a pas été étudiée. »

## 06 BESOIN THERAPEUTIQUE

*Neisseria meningitidis* ou méningocoque est une bactérie dont le sérotype est déterminé grâce aux antigènes polysaccharidiques capsulaires. Actuellement, 13 sérotypes sont décrits mais la plupart des cas d'infections invasives sont causés par 6 d'entre eux (A, B, C, X, Y et W). Le méningocoque possède une très grande variabilité génétique et antigénique liée à son importante capacité de recombinaison. Cette variabilité contribue à la génération de nouveaux variants, de virulence et/ou de transmissibilité modifiées.

Les infections invasives à méningocoque (IIM) sont des infections transmissibles graves, dont l'évolution peut être rapidement fatale, et qui se manifestent principalement sous forme de méningite ou de méningococcémie, la forme la plus sévère étant le *purpura fulminans*.

Dans les pays tempérés, les méningites représentent 45 à 70 % des cas et les méningococcémies 15 à 20 %. En France, la létalité des IIM est actuellement de 8 % mais elle atteint 70 à 100 % en l'absence de traitement. La majorité des décès (5 à 10 % des IIM) surviennent dans les 24 à 48 heures suivant l'apparition des symptômes. Des séquelles neurologiques (perte d'audition, paralysie oculaire, déficit intellectuel...) ou physiques (nécroses cutanées, amputations...) persistent dans 5 à 20 % des cas d'IIM<sup>1,2,3</sup>.

Selon le BEH<sup>4</sup>, en 2012, 559 cas d'IIM ont été déclarés dont 547 en France métropolitaine soit un taux d'incidence corrigé pour la sous-notification estimé à 0,94/100 000 habitants. L'âge médian des patients atteints d'IIM a été de 18 ans, le groupe d'âge le plus touché étant les nourrissons de moins de 1 an. La létalité des IIM en 2012 était de 8 % (46 décès) : 5 % pour les IIM B, 14 % pour les IIM C, 7 % pour les IIM W et 8% pour les IIM Y. La proportion des cas déclarés avec un *purpura fulminans* était de 22 % (121 cas), la létalité étant de 21 % pour ces cas contre 5 % pour les autres. La même proportion de cas de *purpura fulminans* était observée pour les sérotypes B et C (22 %).

En France, les IIM restent majoritairement liées aux méningocoques de sérotype B (68 % des 539 cas pour lesquels le sérotype a été déterminé) ; la proportion la plus élevée d'IIM B s'observant chez les moins de 5 ans (près de 80 % des cas tous sérotypes confondus). En 2012, le taux d'incidence des IIM B était stable par rapport aux années précédentes mais certains clones ont été à l'origine de situations épidémiques localisées notamment dans les Pyrénées-Atlantiques (complexe clonal 32) et en Alsace (complexe clonal 269).

La prévention par la vaccination est reconnue comme étant le moyen le plus efficace pour le contrôle à long terme.

Les vaccins disponibles contre les méningocoques des sérotypes A, C, Y et W sont composés de polysaccharides purifiés de la capsule de *N. meningitidis*, conjugués ou non. Le principal intérêt de coupler les polysaccharides capsulaires à des protéines porteuses est de permettre une vaccination dès les premières semaines de vie car les polysaccharides A et C ne sont pas immunogènes avant 18 mois. Ces vaccins induisent une protection contre l'ensemble des souches du sérotype.

Il n'existe pas de vaccin polysaccharidique contre les souches du sérotype B car le polysaccharide B est similaire à un antigène présent sur les cellules neurales humaines. Ce polysaccharide est donc faiblement immunogène et expose à un risque d'auto-immunité. Les premiers vaccins développés pour lutter contre les souches de sérotype B sont des vaccins OMV (*Outer Membrane Vesicle*)

<sup>1</sup> Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France), Pilly E, Garré M. ECN Pilly maladies infectieuses et tropicales: préparation ECN, tous les items d'infectiologie, dossiers cliniques, lecture critique d'articles. Paris: Vivactis plus; 2012.

<sup>2</sup> Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. N Engl J Med. 2001;344(18):1378-88.

<sup>3</sup> WHO. Meningococcal meningitis. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/index.html>

<sup>4</sup> Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°1-2. Les infections à méningocoques en France en 2012 : principales caractéristiques épidémiologiques. 7 janvier 2014.

composés de vésicules de membrane externe exprimant l'ensemble des protéines d'enveloppe d'une souche spécifique et en particulier la protéine PorA. Ce type de vaccin est spécifique des souches bactériennes ayant la même protéine PorA ou une protéine PorA très proche. Cette approche de vaccin « sur mesure » (ou « *tailor-made vaccine* ») a été utilisée dans des pays touchés par des souches épidémiques ou hyperendémiques spécifiques, comme Cuba (vaccin VA-MENGO-BC), la Norvège (vaccin MenBvac) et la Nouvelle Zélande (vaccin MenZB). Le vaccin norvégien MenBvac a également été utilisé à titre exceptionnel en France pour contrôler les foyers hyperendémiques d'IIM liés à la souche B:14:P1.7,16 complexe clonal 32 présents en Seine-Maritime, Somme et Pyrénées-Atlantiques.

Dans la stratégie de prévention des IIM, des vaccins sont disponibles contre les méningocoques des sérogroupe A, C, Y et W. Actuellement, il n'existe aucun vaccin disposant d'une AMM en France dans l'immunisation contre les méningocoques du sérogroupe B. Seul le besoin de vaccination contre la souche invasive B:14:P1.7,16 complexe clonal 32 est ponctuellement couvert par le vaccin MenBvac, produit par le Norwegian Institute of Public Health (NIPH) et importé à titre exceptionnel. En 2013 et 2014, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a émis des avis relatifs à la poursuite des campagnes de vaccinations contre la souche B:14:P1.7,16 complexe clonal 32 dans les départements de la Seine-Maritime, de la Somme et des Pyrénées-Atlantiques avec le vaccin BEXSERO<sup>5,6,7</sup>.

BEXSERO est le seul vaccin disposant d'une AMM pour la vaccination vis à vis de *Neisseria meningitidis* de sérogroupe B.

---

<sup>5</sup> Avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 7 février 2013 relatif à l'introduction du vaccin BEXSERO dans la campagne de vaccination contre le méningocoque B:14:P1.7,16 dans les départements de la Seine-Maritime et de la Somme. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=373>

<sup>6</sup> Avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 22 février 2013 relatif à la vaccination ciblée contre les infections invasives à méningocoque liées au clone B14:P1.7,16 du complexe clonal ST-32 avec les vaccins MenBvac et BEXSERO dans le département des Pyrénées Atlantiques. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=324>

<sup>7</sup> Avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 22 janvier 2014 relatif au schéma vaccinal par le vaccin MenBvac et éventuelle revaccination par BEXSERO. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=403>

## 07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 07.1 Médicaments

Depuis 2006, le Conseil Supérieur d'hygiène publique français (CSHPF) puis le Comité Technique des Vaccinations (CTV) ont recommandé, à titre exceptionnel, l'utilisation du vaccin OMV non commercialisé, MenBvac, dans le cadre de campagnes de vaccination locales visant à faire face à des épidémies d'IIM liées à la souche B:14:P1.7,16 complexe clonal 32.

#### ► Conclusion

**Aucun vaccin ne dispose d'une AMM dans l'immunisation active des sujets contre les infections invasives à *Neisseria meningitidis* de groupe B.**

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Il est à noter que l'AMM de BEXSERO a été octroyé principalement sur la base de données d'immunogénicité et de tolérance<sup>8,9</sup>.

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les données d'immunogénicité et de tolérance de BEXSERO issues des études suivantes (Tableau 1) :

- Chez le nourrisson et l'enfant âgés de 2 mois à 10 ans, quatre études d'immunogénicité de phase II ou III et quatre études de suivi :
  - étude V72P6<sup>10</sup>, ayant évalué un schéma vaccinal à 3 doses administrées à 2, 4, 6 mois avec un rappel à 12 mois ou un schéma vaccinal à 1 dose à 12 mois chez 147 nourrissons âgés de plus de 2 mois ;
  - étude V72P6E1, ayant notamment évalué la persistance de la réponse vaccinale 40 à 60 mois après la vaccination grâce au suivi de 113 nourrissons inclus dans l'étude V72P6 ;
  - étude V72P9<sup>11</sup>, ayant évalué un schéma vaccinal à 2 doses administrées à 6 et 8 mois suivies d'une dose de rappel à 12 mois chez 60 nourrissons âgés de 6 à 8 mois ;
  - étude V72P9E1<sup>16</sup>, ayant évalué la persistance de la réponse vaccinale à 40 mois grâce au suivi de 30 nourrissons inclus dans l'étude V72P9 et à l'inclusion de 90 nouveaux sujets ;
  - étude V72P12<sup>12,13</sup>, ayant évalué deux schémas vaccinaux en 3 doses administrées à 2, 4 et 6 mois ou à 2, 3 et 4 mois chez 1 885 nourrissons âgés de 2 mois ;

---

<sup>8</sup> European Medicines Agency. Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Guideline on clinical evaluation of new vaccines. EMEA/CHMP/VWP/164653/2005.

<sup>9</sup> European Medicines Agency. Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). EPAR. Assessment report Bexsero. Procedure No. EMEA/H/C/002333. 15 novembre 2012.

<sup>10</sup> Findlow J, Borrow R, Snape MD, 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 (V72P6). Clin Infect Dis. 2010;51(10):1127-37.

<sup>11</sup> Snape MD, Dawson T, Oster P, et al. Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: a randomized comparative trial (V72P9). Pediatr Infect Dis J. 2010;29(11):e71-9.

<sup>12</sup> Gossger N, Snape MD, Yu LM, et al ; European MenB Vaccine Study Group. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. JAMA. 2012 Feb 8;307(6):573-82.

<sup>13</sup> Beeretz I et al. Reactogenicity and safety of multicomponent meningococcal sérogroup B vaccine (4CMenB) administered with or without routine infant vaccinations in different schedules. 29<sup>th</sup> congress ESPID. La Hague. Juin 2011.

- étude V72P12E1, ayant notamment évalué la persistance de la réponse vaccinale à 12,18 et 24 mois et l'immunogénicité d'une dose de rappel à 12, 18 ou 24 mois grâce au suivi de 1 588 nourrissons inclus dans l'étude V72P12 ;
- étude V72P13<sup>14,15</sup>, ayant évalué un schéma vaccinal à 3 doses administrées à 2, 4 et 6 mois chez 3 630 nourrissons âgés de 2 mois ;
- études V72P13E1<sup>16,17</sup> et V72P13E2<sup>18</sup>, ayant notamment évalué la persistance de la réponse vaccinale ainsi que l'immunogénicité d'une dose de rappel à 12 mois chez 2 249 nourrissons suivi pendant 12 mois et 1 885 nourrissons suivi pendant 24 mois après leur inclusion dans l'étude V72P13 ;
- études V72P16<sup>19</sup>, ayant notamment évalué un schéma vaccinal à 3 doses administrées à 2, 3 et 4 mois avec administration ou non de paracétamol chez 367 nourrissons de 2 mois.
- Chez l'adolescent, une étude d'immunogénicité de phase IIb/III comparative et une étude de suivi :
  - étude V72P10<sup>20</sup>, ayant évalué la réponse vaccinale et sa persistance à 6 mois après différents schémas vaccinaux (1, 2 ou 3 doses) chez 1 631 sujets âgés de 11 à 17 ans ;
  - étude V72P10E1<sup>21</sup>, ayant évalué la persistance de la réponse vaccinale à 18 mois grâce au suivi de 511 adolescents inclus dans l'étude V72P10.
- Chez l'adulte, deux études d'immunogénicité de phase I et II non comparatives :
  - étude V72P5<sup>22</sup>, ayant évalué un schéma vaccinal à 3 doses administrées à 0, 1 et 2 mois chez 28 sujets âgés de 18 à 40 ans ;
  - étude V72P4<sup>23</sup>, ayant évalué un schéma vaccinal à 3 doses administrées à 0, 2 et 6 mois chez 54 employés de laboratoire exposés au méningocoque âgés de 18 à 50 ans.

Parmi ces études, 4 ont été réalisées en co-administration avec d'autres vaccins chez des nourrissons âgés de 2 mois ou plus (études V72P6<sup>24</sup>, -P12, -P13, -P16). Les principaux résultats de ces études sont présentés dans le paragraphe 5 « Interactions avec d'autres vaccins » ci-dessus.

<sup>14</sup> Vesikari T, Esposito S, Prymula R, et al ; EU Meningococcal B Infant Vaccine Study group. 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 Mar 9;381(9869):825-35. Erratum in: *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):804.

<sup>15</sup> Esposito S et al. Tolerability of a three-dose schedule of an investigational, multicomponent, meningococcal séroroupe B vaccine and routine infant vaccines in a lot consistency trial. 17<sup>ème</sup> congrès IPNC. Septembre 2010. Banff.

<sup>16</sup> Vesikari T et al. Booster dose at 12 months of an investigational meningococcal séroroupe B vaccine (4CMenB) in healthy toddlers previously primed at 2,4, 6 months. 29th congress ESPID. La Hague. Juin 2011.

<sup>17</sup> Prymula R, Vesikari T et al. Catch-up vaccination of healthy toddlers with an investigational meningococcal séroroupe B vaccine (4CMenB) – exploration of a two-dose schedule. 29th congress ESPID. La Hague. Juin 2011.

<sup>18</sup> Kimura A et al. Persistence of the immune response to an investigational multicomponent meningococcal séroroupe B (4CMenB) vaccine following priming in infants or toddlers. 7th Congress WSPID. Melbourne. Novembre 2011.

<sup>19</sup> Prymula R, Dull P et al. Prophylactic paracetamol in infants decreases fever following concomitant administration of an investigational meningococcal séroroupe B vaccine with routine immunization. 29th congress ESPID. La Hague. Juin 2011.

<sup>20</sup> Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, et al ; V72P10 Meningococcal B Adolescent Vaccine Study group. 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*. 2012 Feb 18;379(9816):617-24.

<sup>21</sup> NVD, Update to JCVI Module 1 ; Additional clinical evidence and RMP. September 2011.

<sup>22</sup> Toneatto D, Ismaili S, Ypma E, Vienken K, Oster P, Dull PHum Vaccin. The first use of an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in humans. *Human vaccines* 2011;7(6):646-53.

<sup>23</sup> Kimura A, Toneatto D, Kleinschmidt A, et al. 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. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(3):483-6.

<sup>24</sup> Prymula R, Dull P et al. Prophylactic paracetamol in infants decreases fever following concomitant administration of an investigational meningococcal séroroupe B vaccine with routine immunization. 29th congress ESPID. La Hague. Juin 2011.



## 08.1 Efficacité

BEXSERO contient trois antigènes protéiques recombinants non spécifiques d'une souche ou d'un sérotype :

- fHbp (*Factor H binding protein*), sous-variant 1.1, fusionné avec une protéine accessoire GNA 2091 ;
- NadA (*Neisserial Adhesin A*), variant 3.1 ;
- NHBA (*Neisseria Heparin Binding Antigen*), variant 1.2, fusionné avec la protéine accessoire GNA1030 ;

et un antigène spécifique de la souche NZ98/254 : l'antigène de membrane PorA P1.4.

### 8.1.1 Immunogénicité

L'immunogénicité de BEXSERO a été évaluée chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte, avec différents schémas vaccinaux selon l'âge. Elle a été estimée grâce à la détermination de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain (hSBA), en utilisant quatre souches méningococcique de sérotype B de référence exprimant chacune l'un des composants antigéniques présents dans BEXSERO : la souche 44/76 pour l'antigène fHbp, la souche 5/99 pour l'antigène NadA, la souche M10713 pour l'antigène NHBA et la souche NZ98/254 pour l'antigène PorA. Les données d'immunogénicité relatives à l'antigène NHBA ne sont pas disponibles pour les premières études en raison des difficultés de sélection de la souche test M10713.

**Tableau 1 : Etudes d'immunogénicité réalisées avec le vaccin BEXSERO**

Etude	Type d'étude	Schéma vaccinal	Effectif	Age	Antigènes testés
<b>Nourrissons et enfants</b>					
<b>V72P6</b>	Comparative, randomisée, ouverte	3 doses à 2, 4, 6 mois + co-administrations ± rappel à 12 mois	147	> 2 mois	fHbp, NadA, PorA P1.4
V72P6E1	Suivi		113		
<b>V72P9</b>	Non comparative, simple aveugle	2 doses à 6 et 8 mois et rappel à 12 mois	60	6 à 8 mois	fHbp, NadA, PorA P1.4
V72P9E1	Suivi		120	> 6 mois	
<b>V72P12</b>	Comparative, randomisée, ouverte	3 doses à 2, 3, 4 mois ± co-administrations vs 3 doses à 2, 4, 6 mois ± co-administrations	1 885	2 mois	fHbp, NadA, PorA P1.4
V72P12E1	Suivi	" + rappel à 12 mois	1 588	> 12 mois	fHbp, NadA, PorA P1.4, NHBA
<b>V72P13</b>	Comparative, randomisée, partiellement simple aveugle	3 doses à 2, 4, 6 mois ± co-administrations	3 630	2 mois	fHbp, NadA, PorA P1.4, NHBA
V72P13E1 V72P13E2	Suivi	" + rappel à 12 mois	2 249	> 12 mois	
<b>V72P16</b>	Comparative, randomisée, partiellement simple aveugle	3 doses à 2, 3, et 4 mois ± paracétamol	367	2 mois	fHbp, NadA, PorA P1.4
<b>Adolescents</b>					
<b>V72P10</b>	Comparative, randomisée, simple aveugle	1 vs 2 vs 3 doses à 0, 1, 2 mois	1 631	11 à 17 ans	fHbp, NadA, PorA P1.4
V72P10E1	Suivi		511	12 à 18 ans	
<b>Adultes</b>					
<b>V72P5</b>	Non comparative, simple aveugle	3 doses à 0, 1, 2 mois	28	18 à 40 ans	fHbp, NadA, PorA P1.4
<b>V72P4</b>	Non comparative, ouverte	3 doses à 0, 2, 6 mois	54	18 à 50 ans	fHbp, NadA, PorA P1.4

Aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible chez le sujet immunodéprimé, la femme enceinte et le sujet âgé.

### 8.1.1.1 Chez le nourrisson de 2 à 5 mois

Dans les études V72P12, V72P13 et V72P16, les nourrissons ont reçu trois doses de BEXSERO à l'âge de 2, 3 et 4 mois ou de 2, 4 et 6 mois et une dose de rappel dans leur deuxième année de vie, à partir de l'âge de 12 mois. L'immunogénicité a été évaluée sur du sérum prélevé avant la vaccination et un mois après la troisième dose de vaccin (Tableau 2).

**Tableau 2 : Etudes V72P12, V72P13 et V72P16 - Titres d'anticorps bactéricides sériques un mois après la troisième dose de BEXSERO**

Antigène		Etude V72P13	Etude V72P12	Etude V72P16
		2, 4, 6 mois	2, 3, 4 mois	2, 3, 4 mois
fHbp	% séropositifs* (IC à 95 %)	N=1 149 100 % (99-100)	N=273 99 % (97-100)	N=170 100 % (98-100)
	MGT hSBA** (IC à 95 %)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% séropositifs (IC à 95 %)	N=1 152 100 % (99-100)	N=275 100 % (99-100)	N=165 99 % (97-100)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% séropositifs (IC à 95 %)	N=1 152 84 % (82-86)	N=274 81 % (76-86)	N=171 78 % (71-84)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% séropositifs (IC à 95 %)	N=100 84 % (75-91)	N=112 37 % (28-46)	N=35 43 % (26-61)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

\* % séropositifs : pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA  $\geq$  1/5

\*\* MGT : moyenne géométrique des titres

Les deux schémas de primo-vaccination à trois doses évalués chez le nourrisson âgé de moins de 6 mois (à 2, 3, 4 mois et 2, 4, 6 mois) sont immunogènes avec une séroprotection (titre hSBA  $\geq$  1/5) pour les quatre antigènes (Tableau 2).

Dans les études de suivi, la persistance de la réponse immunitaire a été évaluée avant la dose de rappel (8 mois après la vaccination pour le schéma administré à 2, 3 et 4 mois et 6 mois après la vaccination pour le schéma administré à 2, 4 et 6 mois) et un mois puis éventuellement un an après la dose de rappel selon les études (Tableau 3).

**Tableau 3 : Etudes V72P12E1, V72P13E1 - Titres d'anticorps bactéricides sériques avant et après une dose de rappel à 12 mois**

Antigène		Etude V72P12E1 2, 3, 4, 12 mois	Etude V72P13E1 2, 4, 6, 12 mois
fHbp	<b>avant le rappel</b> % séropositifs* (IC à 95 %) MGT hSBA** (IC à 95 %)	N=81 58 % (47-69) 5,79 (4,54-7,39)	N=426 82 % (78-85) 10 (9,55-12)
	<b>1 mois après le rappel</b> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N=83 100 % (96-100) 135 (108-170)	N=422 100 % (99-100) 128 (118-139)
	<b>12 mois après le rappel</b> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=299 62 % (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
NadA	<b>avant le rappel</b> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N=79 97 % (91-100) 63 (49-83)	N=423 99 % (97-100) 81 (74-89)
	<b>1 mois après le rappel</b> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N=84 100 % (96-100) 1 558 (1 262-1 923)	N=421 100 % (99-100) 1 465 (1 350-1 590)
	<b>12 mois après le rappel</b> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=298 97 % (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	<b>avant le rappel</b> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N=83 19 % (11-29) 1,61 (1,32-1,96)	N=426 22 % (18-26) 2,14 (1,94-2,36)
	<b>1 mois après le rappel</b> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N=86 97 % (90-99) 47 (36-62)	N=424 95 % (93-97) 35 (31-39)
	<b>12 mois après le rappel</b> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=300 17 % (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	<b>avant le rappel</b> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N=69 25 % (15-36) 2,36 (1,75-3,18)	N=100 61 % (51-71) 8,4 (6,4-11)
	<b>1 mois après le rappel</b> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N=67 76 % (64-86) 12 (8,52-17)	N=100 98 % (93-100) 42 (36-50)
	<b>12 mois après le rappel</b> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=291 36 % (31-42 %) 3,35 (2,88-3,9)

\* % séropositifs : pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA  $\geq$  1/5

\*\* MGT : moyenne géométrique des titres

Ces résultats montrent une baisse rapide de la séroprotection mais également une réponse de type anamnétique après le rappel quel que soit le schéma de primo-vaccination à 3 doses (2, 3, 4 mois ou 2, 4, 6 mois), avec des titres d'anticorps après rappel plus élevés que ceux obtenus après primo-vaccination, témoignant de la mise en place d'une immunité mémoire. La nécessité de doses de rappel supplémentaires afin de maintenir une protection immunitaire à plus long terme n'est pas établie.

### 8.1.1.2 Chez le nourrisson de 6 à 11 mois, de 12 à 23 mois et l'enfant de 2 à 10 ans

Dans les études V72P9, V72P12E1 et V72P13E1, des nourrissons de 6 à 8 mois et de 24 à 26 mois ainsi que des enfants âgés de 24 à 26 mois ont reçu deux doses de BEXSERO à deux mois d'intervalle. L'immunogénicité a été évaluée un mois après la deuxième dose puis un an après chez les sujets vaccinés entre 13 et 15 mois (Tableau 4).

**Tableau 4 : Etudes V72P9, V72P12E, V72P13E - Titres d'anticorps bactéricides sériques après vaccination à l'âge de 6 et 8 mois, 13 et 15 mois ou 24 et 26 mois**

Antigène		Age de la vaccination		
		6, 8 mois	13, 15 mois	24, 26 mois
fHbp	<b>1 mois après la 2<sup>ème</sup> dose</b> % séropositifs* (IC à 95 %) MGT hSBA** (IC à 95 %)	N=23 100 % (85-100) 250 (173-361)	N=163 100 % (98-100) 271 (237-310)	N=105 100 % (97-100) 220 (186-261)
	<b>12 mois après la 2<sup>ème</sup> dose</b> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=68 74 % (61-83) 14 (9,4-20)	-
NadA	<b>1 mois après la 2<sup>ème</sup> dose</b> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N=23 100 % (85-100) 534 (395-721)	N=164 100 % (98-100) 599 (520-690)	N=103 99 % (95-100) 455 (372-556)
	<b>12 mois après la 2<sup>ème</sup> dose</b> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=68 97 % (90-100) 70 (47-104)	-
PorA P1.4	<b>1 mois après la 2<sup>ème</sup> dose</b> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N=22 95 % (77-100) 27 (21-36)	N=164 100 % (98-100) 43 (38-49)	N=108 98 % (93-100) 27 (23-32)
	<b>12 mois après la 2<sup>ème</sup> dose</b> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=68 18 % (9-29) 1,65 (1,2-2,28)	-
NHBA	<b>1 mois après la 2<sup>ème</sup> dose</b> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=46 63 % (48-77) 11 (7,07-16)	N=100 97 % (91-99) 38 (32-45)
	<b>12 mois après la 2<sup>ème</sup> dose</b> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=65 38 % (27-51) 3,7 (2,15-6,35)	-

\* % séropositifs : pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA  $\geq$  1/5 dans la tranche d'âge 6 à 11 mois et un hSBA  $\geq$  1/5 dans les autres tranches d'âge

\*\* MGT : moyenne géométrique des titres

Ces résultats montrent une réponse vaccinale élevée après un schéma à deux doses, espacées de deux mois, avec des taux de séroprotection élevés pour les quatre antigènes, comparable à la réponse obtenue chez le nourrisson de moins de 6 mois après une primo-vaccination à trois doses à 2, 4 et 6 mois. Une diminution des titres hSBA est observée 12 mois après la seconde dose et particulièrement pour les antigènes PorA et NHBA.

Il n'y a pas de donnée disponible concernant la persistance des anticorps et le rappel chez l'enfant primo-vacciné selon le schéma à deux doses à 24 et 26 mois.

Les seules données disponibles chez l'enfant âgé de 2 à 10 ans sont issues des études de suivi (V72P13E2, V72P12E1, V72P9E1 et V72P6E1). Dans ces études, les enfants ont reçu deux doses à deux mois d'intervalle. La réponse vaccinale dans ce groupe d'âge a été considérée comme satisfaisante par l'agence européenne du médicament (EMA). La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie dans cette population.

### 8.1.1.3 Chez l'adolescent et l'adulte à partir de 11 ans

Dans les études d'immunogénicité disponibles, les adolescents et les adultes ont reçu deux ou trois doses de BEXSERO à un intervalle de 1, 2 ou 6 mois. L'immunogénicité a été évaluée sur du sérum prélevé un mois après la deuxième dose de vaccin (Tableau 5).

**Tableau 5 : Titres d'anticorps bactéricides sériques chez les adolescents et les adultes ayant reçu deux doses de BEXSERO à un intervalle de 1, 2 ou 6 mois**

Antigène		Adolescents			Adultes	
		0, 1 mois	0, 2 mois	0, 6 mois	0, 1 mois	0, 2 mois
fHbp	% séropositifs* (IC à 95 %)	N=638 100 % (99-100)	N=319 100 % (99-100)	N=86 100 % (99-100)	N=28 100 % (88-100)	N=46 100 % (92-100)
	MGT hSBA** (IC à 95 %)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	% séropositifs (IC à 95 %)	N=639 100 % (99-100)	N=320 99 % (98-100)	N=86 99 % (94-100)	N=28 100 % (88-100)	N=46 100 % (92-100)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1 147)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	% séropositifs (IC à 95 %)	N=639 100 % (99-100)	N=319 100 % (99-100)	N=86 100 % (96-100)	N=28 96 % (82-100)	N=46 91 % (79-98)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)	47 (30-75)	32 (21-48)
NHBA	% séropositifs (IC à 95 %)	N=46 100 % (92-100)	N=46 100 % (92-100)	-	-	-
	MGT hSBA (IC à 95 %)	99 (76-129)	107 (82-140)	-	-	-

Ces résultats montrent des réponses immunitaires similaires chez les adultes et les adolescents vaccinés selon des schémas à deux doses administrées avec un intervalle d'un ou deux mois ainsi que chez les adolescents vaccinés avec un intervalle de six mois. L'intensité de la réponse vaccinale (MGT) augmente avec l'intervalle entre les deux doses de primovaccination chez l'adolescent (6 mois > 2 mois > 1 mois).

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie chez l'adolescent et l'adulte.

### 8.1.2 Effet sur le portage nasopharyngé

L'étude V72\_29 a été réalisée dans le but de mesurer l'effet de la vaccination par le BEXSERO sur le portage nasopharyngé des souches de méningocoque.

Au total, 2 968 étudiants inscrits dans 10 universités anglo-saxonnes ont été randomisés pour recevoir, entre septembre et décembre 2010 : soit deux doses de vaccin BEXSERO (n = 932), soit une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent MENVEO (n = 956) suivie d'un placebo, ou soit deux doses de vaccin contre l'encéphalite japonaise IXIARO (n = 948). Des prélèvements nasopharyngés ont été effectués avant la vaccination et 1, 2, 4, 6 et 12 mois après la vaccination.

Seuls des résultats préliminaires non publiés sont disponibles pour cette étude<sup>25</sup>. Avant la vaccination, 930 des 2 836 prélèvements évalués (33 %) ont révélé la présence d'une souche de portage de méningocoque, majoritairement de sérogroupes B et Y. Aucun impact sur l'acquisition des souches de portage n'a été observé lors de l'analyse préliminaire réalisée un mois après la vaccination. L'analyse cumulative réalisée pour l'ensemble des temps ultérieurs a montré une diminution de 24,2 % [IC95% : 7,8 – 37,6] du portage des méningocoques (sérogroupes B, C, W et Y confondus) chez les étudiants vaccinés par BEXSERO. Aucune démonstration de diminution du portage des seules souches de séro groupe B n'a été apportée.

### 8.1.3 Couverture des souches de méningocoques circulantes

BEXSERO comporte quatre antigènes vaccinaux sélectionnés notamment pour leur appartenance aux principales souches virulentes et offre ainsi une protection élargie à de multiples souches de séro groupe B voir à d'autres sérogroupes. Cependant, la variabilité des protéines sous capsulaires des différentes souches de méningocoque ne permet pas d'attendre de BEXSERO une protection contre la totalité des souches de méningocoque B en circulation.

Une étude a été réalisée afin d'estimer, *in vitro*, la protection vaccinale de BEXSERO vis-à-vis de différentes souches de méningocoques grâce à la méthode MATS (Meningococcal Antigen Typing System). Cette méthode a permis de mesurer l'activité bactéricide d'un pool de sérum de personnes vaccinées par BEXSERO vis-à-vis de différentes souches de méningocoque. Elle repose sur la mise en évidence et la détermination du niveau d'expression des antigènes vaccinaux pour chaque souche par méthode immuno-enzymatique de type ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) permettant de définir un seuil de positivité bactéricide. Il s'agit d'une méthode conservatrice puisqu'elle ne tient pas compte de la synergie des anticorps contre les antigènes vaccinaux lorsqu'une souche présente plusieurs antigènes.

La méthode MATS a été appliquée à 1 052 isolats de souches invasives de méningocoque B prélevés entre juillet 2007 et juin 2008 dans cinq pays européens (Allemagne, France, Italie, Norvège et Royaume-Uni)<sup>26</sup>. Selon cette méthode, la couverture des 1 052 souches invasives testées a été estimée à 78 % (IC95% = 63-90 %) et la couverture des 200 souches invasives ayant circulé en France entre juillet 2007 et juin 2008 a été estimée à 85 % (IC95% = 69-93%). La corrélation entre les données de la couverture de ces 200 souches prédite par la méthode MATS et les titres bactéricides pour ces mêmes souches n'a pas été systématiquement établie. Actuellement, la protection offerte par BEXSERO vis-à-vis des autres sérogroupes de méningocoque n'est pas connue.

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Données des études cliniques

Le profil de tolérance de BEXSERO a été évaluée lors de 13 études ayant inclus 7 802 sujets (âgés de 2 mois minimum) ayant reçu au moins une dose de BEXSERO. Parmi les sujets vaccinés par BEXSERO, 5 849 étaient des nourrissons âgés de moins de 2 ans, 250 étaient des enfants âgés de 2 et 10 ans et 1 703 étaient des adolescents et des adultes.

Chez les nourrissons et les enfants, les évènements indésirables les plus fréquemment observées ont été une réaction au point d'injection, une fièvre et une irritabilité. Les réactions fébriles ont été plus fréquentes et d'intensité plus importante lorsque BEXSERO était co-administré avec d'autres vaccins habituellement recommandés chez les nourrissons ou les enfants (69 à 79 % des sujets

<sup>25</sup> Read ESPID 2013 ; Borrow R. communication orale au Meeting of European Meningococcal Disease Society, sept. 2013

<sup>26</sup> Vogel U et al. Predicted strain coverage of meningococcal vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet infect dis.* 2013 ;13 :416-25.

co-vaccinés par BEXSERO et d'autres vaccins contre 44 à 59 % des sujets vaccinés uniquement par les autres vaccins). Ces réactions ont le plus souvent évoluées de façon prévisible avec une résolution le lendemain de la vaccination. Une utilisation plus fréquente d'antipyrétiques a également été rapportée lorsque BEXSERO était co-administré avec d'autres vaccins recommandés chez les nourrissons ou les enfants. Lorsque BEXSERO était administré seul, la fréquence des réactions fébriles a été similaire à celle associée aux autres vaccins habituellement utilisés en pédiatrie. De même, les réactions locales (douleur, érythème, induration...) et les réactions systémiques à type de troubles digestifs ou de comportements inhabituels (irritabilité, somnolence, pleurs) ont été plus fréquentes lorsque BEXSERO était co-administré avec d'autres vaccins.

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

Chez l'adolescent et les adultes, les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées ont été une douleur au point d'injection, un malaise et des céphalées. Deux événements indésirables ont conduit à la sortie de l'étude : un malaise vagal et une crise convulsive chez un patient souffrant d'épilepsie. Ces deux événements n'ont pas été imputés au vaccin mais au geste vaccinal. Deux décès ont été rapportés dans le groupe d'adolescents vaccinés par BEXSERO mais ont été considérés comme non imputables au vaccin.

Concernant les effets indésirables graves, 2 cas d'arthrite juvénile idiopathique ont été signalés chez des adolescents et ont été jugés imputables au vaccin BEXSERO.

Les études ont également montrées que l'administration systématique de paracétamol réduit les effets indésirables systémiques tels que la fièvre sans affecter la réponse vaccinale à BEXSERO. Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des réactions indésirables n'a été constatée avec les doses successives du schéma de vaccination.

### 8.2.2 Données PSUR

Le premier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvre la période du 14 janvier 2013 au 13 juillet 2013. Il regroupe l'ensemble des données de tolérance des 10 567 sujets vaccinés par BEXSERO depuis le début du développement du vaccin. L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveau signal concernant la tolérance de BEXSERO et aucune modification du RCP n'a été jugée nécessaire.

## 08.3 Résumé & discussion

BEXSERO est le premier vaccin anti-méningococcique recombinant visant à protéger contre plusieurs souches pathogènes du séro groupe B. Il contient trois antigènes protéiques recombinants non spécifiques d'une souche (*Factor H binding protein*, *Neisserial Adhesin A* et *Neisseria Heparin Binding Antigen*) associés aux vésicules de membranes externes de la souche NZ98/254 dont l'antigène dominant est la protéine PorA P1.4, adsorbés sur hydroxyde d'aluminium.

L'évaluation de BEXSERO repose principalement sur des données d'immunogénicité et de tolérance<sup>8,9</sup>.

Les données d'immunogénicité montrent une réponse vaccinale généralement élevée pour les quatre antigènes vaccinaux avec les différents schémas vaccinaux définis dans l'AMM du vaccin selon les âges :

- Chez les nourrissons vaccinés à l'âge de 2 à 5 mois, le schéma de primo-vaccination avec 3 doses réalisées à un mois d'intervalle a induit, un mois après la dernière dose, une séroprotection pour tous les antigènes (hSBA  $\geq$  1/5) avec un pourcentage de sujets protégés variant de 37 à 100 % selon les antigènes.
- Chez les nourrissons vaccinés à l'âge de 6 à 23 mois, le schéma de vaccination avec 2 doses réalisées à deux mois d'intervalle a induit, un mois après la dernière dose, une séroprotection pour tous les antigènes (hSBA  $\geq$  1/5) avec un pourcentage de sujets protégés variant de 63 à 100 % selon les antigènes.
- Pour les enfants vaccinés entre 2 et 10 ans, seules des données non détaillées issues d'études de suivi sont disponibles.
- Chez les adolescents et les adultes vaccinés après l'âge de 11 ans, le schéma de vaccination avec 2 doses réalisées à un mois d'intervalle a induit, un mois après la dernière dose, une séroprotection pour tous les antigènes (hSBA  $\geq$  1/5) avec un pourcentage de sujets protégés variant de 91 à 100 % selon les antigènes.

Cependant une baisse rapide de la séroprotection est observée dès 6 mois après primovaccination chez le nourrisson et l'adolescent. La diminution des titres d'anticorps varie cependant selon les antigènes vaccinaux ce qui rend difficile son interprétation en termes de protection. Un effet anamnestique a été observé après injection d'une dose de rappel, permettant de retrouver des taux de séroprotection de 65 à 100 % chez le nourrisson selon les antigènes et de 99 à 100 % chez l'adolescent. Au vue des données disponibles, ni la durée de protection du vaccin, ni la nécessité de rappels itératifs dans un objectif de protection individuelle durable ne sont établies.

Les données non publiées d'une étude de portage réalisée dans une population d'étudiants anglais ne permettent pas de conclure quand à un effet du vaccin BEXSERO sur le portage pharyngé des souches circulantes de méningocoque B. Le risque potentiel de sélection de souches circulantes de remplacement n'est pas établi.

Les données issues d'une étude *in vitro* visant à évaluer la couverture de BEXSERO vis-à-vis de souches de méningocoques B circulantes grâce à la méthode de MATS ont permis d'estimer la couverture des 200 souches invasives ayant circulé en France entre juillet 2007 et juin 2008 à 85 % (IC95% = 69-93%). La couverture potentielle de BEXSERO contre des souches de méningocoque de séro groupe non B (A, C, Y, W) n'est pas connue.

Compte tenu des données disponibles chez plus de 10 000 sujets exposés, le profil de tolérance du vaccin BEXSERO est considéré comme acceptable malgré une fréquence importante des réactions locales et des incertitudes concernant certaines réactions systémiques potentiellement graves.

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.

Chez les nourrissons, la co-administration de BEXSERO avec d'autres vaccins a été associée à une augmentation de fréquence et d'intensité des réactions fébriles. Deux cas de syndrome de Kawasaki apparus dans les 30 jours suivants la vaccination, d'évolution favorable sous traitement, ont également été rapportés après l'administration de BEXSERO en association à d'autres vaccins habituellement recommandés chez les enfants.



## 08.4 Programme d'études

Etude	Age	Pays	Objectifs	Effectif	Statut
V72_28 Phase IIIb	Nourrissons & Enfants	Brésil, Hongrie, Espagne	Immunogénicité & tolérance sans co-administration avec vaccin de routine	945	en cours
V72_28E1 Phase IIIb	Nourrissons & Enfants	Brésil, Hongrie, Espagne	Persistance	945	en cours
V72_37 Phase IIIb	Adultes	Italie	Tolérance chez les techniciens de laboratoire	130	en cours
V72_42 Phase III	Adolescents	Corée	Enregistrement	264	en cours
V72_54 Phase IIIb	Adolescents	Canada	En attente de réponse du laboratoire	320	en cours
V72_56 Phase IIIb	Nourrissons	Argentine, Mexique	Co-administration avec MENVEO	750	en cours
V72_57 Phase IIIb	Nourrissons	République Tchèque, Russie, Grande-Bretagne	Immunogénicité, co-administration avec PREVENAR 13	470	en cours
V72_58 Phase IIIb	Enfants & Adolescents	Argentine, Mexique	Extension d'indication, co-administration avec Tdap/HPV	940	en cours
V72_59 Phase IIIb	Adultes	Allemagne	Tolérance & immunogénicité chez les techniciens de laboratoire	50	en cours
V72_60 Phase III	Nourrissons	Taiwan	Enregistrement	225	en cours
V72_62 Phase IIIb	Nourrissons & Enfants	Italie, Pologne, Russie, Espagne, Royaume Uni	Tolérance & immunogénicité chez les enfants immunodéprimés	150	en cours
V72_67 Phase II	Adultes	Non définis	Tolérance & efficacité contre la gonorrhée		planifiée
V72P10E2 Phase IIIb	Jeunes Adultes	Chili	Persistance	800	en cours

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP)<sup>27</sup>, la vaccination avec le vaccin anti-méningococcique recombinant BEXSERO est recommandée uniquement pour les populations suivantes :

### 1. Personnes à risque élevé de contracter une IIM

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;
- les personnes ayant 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 ayant 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 sérogroupes 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 A, C, Y, W reste recommandée en l'absence de données de protection du vaccin BEXSERO vis-à-vis des sérogroupes non B.

<sup>27</sup> Avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 25 octobre 2013 relatif à l'utilisation du vaccin BEXSERO. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386>

## **2. Populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques**

- grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas d'IIM B :
  - o dans une même collectivité ou un même groupe social ;
  - o dans un délai  $\leq$  à 4 semaines<sup>28</sup> ;
  - o et survenus et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin BEXSERO ou ne pouvant être différenciées.
- situations épidémiques :
  - o définies par les critères d'alerte épidémique<sup>28</sup>;
  - o 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 :
  - o dans une même collectivité ou un même groupe social ;
  - o dans un intervalle de temps  $>$  à 4 semaines et  $\leq$  à 3 mois ;
  - o 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 (DGS), puis d'une intégration dans une version actualisée de l'instruction de la DGS.

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).

La recommandation de vaccination des populations particulières détaillées ci-dessus a été introduite au calendrier vaccinal en 2014<sup>29</sup>.

Il est à noter que, 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 :
  - o 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 ;
  - o 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 ;

<sup>28</sup> Instruction n° DGS/RI 1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.

<sup>29</sup> Calendrier vaccinal 2014. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier\\_vaccinal\\_ministere\\_sante\\_2014.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_ministere_sante_2014.pdf)

- 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 sérogroupe non B qui remettrait en cause la stratégie globale de prévention des IIM en France,

**le HCSP ne recommande pas l'utilisation du vaccin BEXSERO dans le cadre d'une stratégie généralisée de prévention des IIM B en France.**

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les infections invasives à méningocoque (IIM) sont des infections transmissibles graves qui se manifestent principalement sous forme de méningite ou de méningococcémie, la forme la plus sévère étant le *purpura fulminans*.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important.
- ▀ Il n'existe pas d'alternative vaccinale offrant une protection élargie à de multiples souches de méningocoque de sérogroupe B.

#### ▀ Intérêt de santé publique :

Les IIM sont des infections transmissibles graves de début brutal qui affectent surtout des sujets jeunes. En France, la majorité des cas surviennent de façon sporadique. Parmi les 12 sérogroupe décrits, les sérogroupe B, C sont prédominants. En effet, parmi les 559 cas notifiés en 2012 par la déclaration obligatoire en France métropolitaine, le sérogroupe était connu pour 539 cas (96 %) : 366 (68 %) étaient du B, 99 (18 %) étaient du C, 40 (7 %) du W, 30 (6 %) du Y et 4 cas (1 %) étaient des sérogroupe plus rares. La létalité diffère selon les sérogroupe. Elle était de 5 % pour les IIM B, 14 % pour les IIM C, 7 % pour les IIM W et 8 % pour les IIM Y ( $p=0,006$ ).

Aussi, en raison du nombre limité de cas observés en France et malgré la sévérité de leur pronostic et de leur contagiosité, le poids des IIM dues au sérogroupe B sur la santé publique, peut être considéré comme faible.

Compte tenu des récentes données épidémiologiques disponibles en France (augmentation de l'incidence des IIM, épisodes de cas groupés ayant conduit à la mise en place de campagnes de vaccination), la prévention des IIM est un besoin de santé publique établi (Recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique). Seule la vaccination contre le sérogroupe C est recommandée pour la population générale (calendrier vaccinal 2014) avec une dose de vaccin méningococcique C conjugué pour tous les nourrissons âgés de 12 à 24 mois et un rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans. Actuellement, la couverture vaccinale par ce vaccin reste insuffisante pour permettre un impact indirect par le développement d'une immunité de groupe protectrice.

Au vu des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles, il peut être attendu un impact de la spécialité BEXSERO sur la réduction de l'incidence des IIM B et sur la morbi-mortalité associée. Cet impact épidémiologique est faible à l'échelle de la population en raison de l'incidence peu élevée des IIM dues au sérogroupe B, et ce malgré le potentiel épidémique de cette maladie. De plus, il reste dépendant de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations recommandées.

Par ailleurs, la transposabilité des données des essais à la pratique est non assurée en l'absence de données cliniques disponibles pour la spécialité BEXSERO et des incertitudes concernant les données de tolérance (convulsions fébriles et syndrome de Kawasaki), la durée de protection et la nécessité de rappels itératifs, l'effet du vaccin sur la réduction du portage pour les sérogroupes B conduisant à une immunité de groupe, la sélection potentielle de souches circulantes de remplacement et l'efficacité potentielle sur les souches de séro groupe non B.

Il existe un impact potentiel de BEXSERO sur le système de santé dans la mesure où la vaccination vise à prévenir la diffusion et l'installation d'une souche épidémiogène dans une communauté. Cet impact reste à démontrer.

BEXSERO est donc susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il est attendu un impact de BEXSERO sur la santé publique, uniquement pour les populations recommandées par le HCSP. Cet intérêt peut être considéré comme faible.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BEXSERO est 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.**

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

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

## **010.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

**Au vu des données disponibles, la Commission considère que BEXSERO apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prévention des infections invasives méningococciques de séro groupe B, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.**

## **010.3 Population cible**

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

### **1. Personnes à risque élevé de contracter une IIM**

- Personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque : les données permettant d'estimer ce sous-groupe ne sont pas disponibles.
- 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 SOLIRIS (eculizumab) et les personnes porteuses d'un déficit en properdine : les sujets ayant ces déficiences immunitaires sont peu nombreux et les données disponibles limités,
  - o 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>30</sup>. En France,

<sup>30</sup> Chandesris MO, Lanternier F, Lecuit M, Lortholary O. Complications infectieuses des déficits immunitaires. Rev Prat 2007; 57:1653-1664.

entre 2005 et 2009, le CEREDIH (Centre de référence national des immunodéficiences primitives)<sup>31</sup> a recensé 16 patients, en vie en 2009, atteints d'un déficit primitif du système du complément, tous types de déficits confondus.

- 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>32</sup> et 650 patients atteints de syndrome hémolytique urémique atypique (SHU atypique)<sup>33</sup>.
- Personnes 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>30,34,35,36</sup>. Les données épidémiologiques permettant d'estimer la prévalence de l'asplénie fonctionnelle ne sont pas disponibles. Au total, le nombre actuel de sujets ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle en France serait d'au moins 250 000.
- Personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques : selon l'Agence de Biomédecine, 4 487 greffes de cellules souches hématopoïétiques ont été réalisées en 2012.

Chez ces personnes à risque élevé d'IIM pour lesquelles une protection durable est nécessaire vis-à-vis des IIM tous sérogroupes confondus la nécessité de rappels itératifs avec le vaccin BEXSERO et le délai entre ces éventuels rappels ne sont pas définis.

## **2. Populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques**

Les données permettant d'estimer le sous-groupe de personnes susceptible de recevoir BEXSERO dans le cadre de situations d'épidémie ou de grappes de cas ne sont pas disponibles.

La population éligible à la vaccination dans le cadre de situations d'hyperendémie d'IIM B peut être estimée à environ 17 200 personnes/an sur la base des données épidémiologiques enregistrées en France entre 2000 et 2012 dans les zones géographiques touchées par une hyperendémie d'IIM B (Dieppe, Abbeville, Grand-Tarbes, Dax).

**Sur ces bases, la population cible de BEXSERO peut être estimée entre 270 000 et 290 000 personnes, des variations importantes étant possibles en situation d'épidémie ou d'hyperendémie.**

**La nécessité de revaccination et le délai entre ces éventuelles revaccinations ne sont pas établis à ce jour.**

# **011** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

## **► Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription et d'utilisation.

<sup>31</sup> CEREDIH. The French PID study Group. The French National registry of primary immunodeficiency diseases. Clin Immunol 2010;135(2):264-272.

<sup>32</sup> Avis de la Commission de la transparence du 28 mai 2008 relatif à la spécialité SOLIRIS.

<sup>33</sup> Avis de la Commission de la transparence du 19 septembre 2012 relatif à la spécialité SOLIRIS.

<sup>34</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>35</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 : 807-13.

<sup>36</sup> OMÉDIT région centre. Commission des anti-infectieux. Prévention des infections chez le splénectomisé et asplénie fonctionnelle. [www.omedit.fr](http://www.omedit.fr).