



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 JUILLET 2021

Vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé)
BEXSERO, suspension injectable en seringue préremplie

Modification des conditions d'inscription suite à l'actualisation du RCP et des recommandations vaccinales

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe B, **des sujets à partir de l'âge de 2 mois, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 3 juin 2021.**

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prévention des infections invasives à méningocoque de séro groupe B.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La HAS a élaboré en juin 2021 des recommandations vaccinales pour la prévention des infections invasives à méningocoque de séro groupe B et a défini la place des vaccins méningococciques groupe B : BEXSERO et TRUMENBA dans la stratégie de prévention.

En France, il est désormais recommandé pour la prévention des infections invasives à méningocoques, la vaccination par :

- BEXSERO et TRUMENBA chez les personnes ayant un risque accru d'infection à méningocoques et pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques ;
- BEXSERO chez tous les nourrissons âgés de 2 mois et plus.

Place du médicament

La Commission considère que BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la prévention des infections invasives à méningocoque de sérogroupe B chez l'ensemble des nourrissons et les sujets à haut risque.

La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les infections à méningocoque et les complications associées (*purpura fulminans*). Une bonne couverture vaccinale des nourrissons et des populations à haut risque est indispensable.

Motif de l'examen	<p>Modification des conditions d'inscription suite à l'actualisation du RCP et des recommandations vaccinales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - modification du schéma posologique, - modification du périmètre de remboursement.
Indication concernée	<p>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. L'impact de l'infection invasive à différentes tranches d'âge ainsi que la variabilité épidémiologique des antigènes des souches du groupe B dans différentes zones géographiques doivent être pris en compte lors de la vaccination.</p>
SMR	<p>Les modifications d'AMM et l'actualisation de la stratégie vaccinale ne sont pas de nature à modifier l'appréciation du SMR : il reste IMPORTANT dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe B, des sujets à partir de l'âge de 2 mois, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 3 juin 2021.</p>
ASMR	<p>Les modifications d'AMM et l'actualisation de la stratégie vaccinale ne sont pas de nature à modifier le niveau d'amélioration du service médical rendu de BEXSERO qui reste important (ASMR II) dans la prévention des infections invasives méningococciques de séro groupe B, dans les populations recommandées par la HAS en 2021.</p>
ISP	<p>Les modifications d'AMM et l'actualisation de la stratégie vaccinale ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'ISP : BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission considère que BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la prévention des infections invasives à méningocoque de séro groupe B chez l'ensemble des nourrissons et les sujets à haut risque.</p> <p>La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les infections à méningocoque et les complications associées (<i>purpura fulminans</i>). Une bonne couverture vaccinale des nourrissons et des populations à haut risque est indispensable.</p>
Population cible	<p>Environ 1,3 millions de personnes dont 700 000 nourrissons. Toutefois, la population susceptible de recevoir en pratique un vaccin anti-méningococcique contre les IIM B, chaque année sera vraisemblablement plus restreinte.</p>

01 CONTEXTE

La présente évaluation de BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B) a pour objet l'examen des modifications des conditions de son inscription suite à l'actualisation du RCP et des recommandations vaccinales qui a pour conséquence d'inclure de nouvelles populations dans le périmètre de son indication remboursable.

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

En octobre 2013, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé l'utilisation de ce vaccin à partir de l'âge de 2 mois chez les personnes à risque élevé de contracter une infection invasive à méningocoques de sérogroupe B (IIM B) et pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques (foyers de cas, épidémie, hyperendémie localisée)¹. La vaccination n'était pas recommandée pour les sujets contacts des cas sporadiques d'IIM B en sus de la chimioprophylaxie qui représente le moyen le plus efficace de prévention des cas secondaires.

Dans son avis du 25 juin 2014, la Commission de la Transparence (CT) a considéré que le service médical rendu (SMR) de BEXSERO était important dans l'immunisation active contre les IIM B, uniquement dans les populations recommandées par le HCSP dans son avis du 25 octobre 2013 et que l'amélioration du service médical rendu était importante (ASMR II)².

En juillet 2018, une modification de l'AMM portant sur les différents schémas de vaccination en fonction de l'âge a été délivrée. Cette modification visait à simplifier le schéma de primo-vaccination des nourrissons à 2 doses au lieu de 3 doses et à actualiser la posologie chez les enfants plus âgés et les adolescents. Dans ce contexte de la modification du schéma de vaccination pour différentes tranches d'âge, de l'évolution épidémiologique, la Haute Autorité de Santé (HAS) s'est autosaisie pour évaluer l'opportunité de modifier la stratégie de prévention des infections invasives à méningocoques causées par le sérogroupe B (IIM B) en France et préciser la place de BEXSERO dans cette stratégie (Cf. Annexe : Tableau comparatif des modifications du RCP de BEXSERO).

En France, il est désormais recommandé pour la prévention des infections invasives à méningocoques, la vaccination par :

- BEXSERO³ et TRUMENBA⁴ chez les personnes ayant un risque accru d'infection à méningocoques et pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques ;
- BEXSERO³ chez tous les nourrissons âgés de 2 mois et plus.

¹ Haut Conseil de la Santé publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin BEXSERO. 25 octobre 2013. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386>

² Avis de la Commission de la Transparence relatif à BEXSERO. 25 juin 2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1753524/fr/bexsero-vaccin-meningococcique-b-proteine-recombinante-nada-de-neisseria-meningitidis-groupe-b-bacter

³ HAS. Recommandation vaccinale. Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : le sérogroupe B et la place de BEXSERO. 3 juin 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3066921/fr/strategie-de-vaccination-pour-la-prevention-des-infections-invasives-a-meningocoques-le-serogroupe-b-et-la-place-de-bexsero

⁴ HAS. Recommandation vaccinale. Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : le sérogroupe B et la place de TRUMENBA. 3 juin 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3066917/fr/strategie-de-vaccination-pour-la-prevention-des-infections-invasives-a-meningocoques-le-serogroupe-b-et-la-place-de-trumenba

02 INDICATION

« 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. L'impact de l'infection invasive à différentes tranches d'âge ainsi que la variabilité épidémiologique des antigènes des souches du groupe B dans différentes zones géographiques doivent être pris en compte lors de la vaccination. Voir rubrique 5.1 du RCP pour plus d'informations sur la protection contre les souches spécifiques au groupe B.

Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. »

03 POSOLOGIE

« Posologie

Tableau 1. Résumé de la posologie

Age lors de la première dose	Primovaccination	Intervalles entre les doses de primovaccination	Rappel
Nourrissons de 2 à 5 mois ^a	Trois doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Oui, une dose entre l'âge de 12 et 15 mois avec un intervalle d'au moins 6 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ^{b,c}
	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	
Nourrissons de 6 à 11 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose au cours de la deuxième année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ^c
Enfants de 12 à 23 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ^c
Enfants de 2 à 10 ans	Deux doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Selon les recommandations officielles, une dose de rappel peut être envisagée chez les sujets présentant un risque continu d'exposition à infection méningococcique ^d
Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes*			

En rouge, les modifications du schéma posologique (juillet 2018 puis modification de la rubrique 5.1 du RCP en avril 2020).

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

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

(c) Voir rubrique 5.1 du RCP. La nécessité et le moment d'administration d'une dose de rappel n'ont pas encore été déterminés.

(d) Voir rubrique 5.1 du RCP.

* 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.

Pour les instructions concernant la manipulation du vaccin avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. »

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B) sont les vaccins utilisés dans l'immunisation active des sujets pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de sérogroupe B.

04.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
TRUMENBA (Vaccin méningococcique groupe B) Pfizer	Oui	TRUMENBA est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par <i>Neisseria meningitidis</i> de sérogroupe B.	En cours	En cours	En cours	En cours

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que TRUMENBA (vaccin méningococcique groupe B) dispose d'une AMM dans la même situation clinique que BEXSERO : « immunisation active des sujets pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de sérogroupe B », à l'exception de la tranche d'âge. BEXSERO est indiqué chez les sujets âgés à partir de 2 mois, contrairement à TRUMENBA qui est indiqué uniquement à partir de 10 ans. BEXSERO et TRUMENBA, de composition différente, disposent de couverture des souches des IIM B différentes. L'évaluation de TRUMENBA est en cours par la CT. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent (CCP) de BEXSERO est TRUMENBA, l'autre vaccin méningococcique groupe B. En revanche, chez les enfants de moins de 10 ans, il n'y a pas de CCP, BEXSERO étant le seul vaccin disposant d'une AMM dans cette tranche d'âge.

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les principales données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles sont détaillées dans le RCP et dans la recommandation du collège de la HAS précitée, relative au vaccin méningococcique groupe B BEXSERO³.

Il s'agit de :

- L'étude V72_28⁵ et son extension (étude V72_28E1⁶) ayant évalué l'immunogénicité, la persistance des anticorps après la vaccination et la tolérance de BEXSERO chez les nourrissons ;
- Quatre études observationnelles ayant évalué l'efficacité en vie réelle de BEXSERO :
 - o Deux études réalisées au Royaume-Uni ayant évalué l'efficacité (V72_38OB)⁷ et la tolérance (V72_36OB)⁸,
 - o Une étude cas-témoin réalisée au Portugal ayant évalué l'efficacité vaccinale de BEXSERO chez les enfants⁹,
 - o Une étude rétrospective sur 5 ans menée en Italie¹⁰ ;
- L'étude de phase IIIb V72_62 ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance de BEXSERO chez les sujets à risque élevé d'IIM (patients âgés de 2 à 17 ans avec hyposplénie/asplénie ou déficit en complément)¹¹ ;
- Deux études ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la co-administration de BEXSERO avec le vaccin contre le méningocoque C (étude V72_28)⁵ et avec le vaccin tétravalent contre les méningocoques ACWY (étude V72_56)¹² ;
- Une étude de phase III, l'étude V72_29 ayant évalué l'efficacité et la tolérance de BEXSERO sur l'acquisition et le portage oro-pharyngé de *N. meningitidis*¹³.

05.1 Résumé & discussion

L'analyse des principales données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance chez des sujets âgés de 2 mois et plus est résumée ci-après.

► Immunogénicité de BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B)

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

⁵ Martinon-Torres F et al. Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. *Vaccine*. 2017;35(28):3548-57.

⁶ Martinon-Torres F et al. Antibody persistence and booster responses 24-36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomised trial. *The Journal of infection*. 2018;76(3):258-69.

⁷ Parikh SR et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10061):2775-82.

⁸ Ladhani SN et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *The New England journal of medicine*. 2020;382(4):309-17.

⁹ Rodrigues FMP et al. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. *Jama*. 2020;324(21):2187-94.

¹⁰ Azzari C et al. Effectiveness and Impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observational Study (2014-2018). *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3).

¹¹ Martinon-Torres F et al. Meningococcal B Vaccine Immunogenicity in Children With Defects in Complement and Splenic Function. *Pediatrics*. 2018;141(6):e20174250.

¹² Macias Parra M et al. Immunogenicity and safety of the 4CMenB and MenACWY-CRM meningococcal vaccines administered concomitantly in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. *Vaccine*. 2018.

¹³ Read R. C. et al. A phase III observer-blind randomized, controlled study to evaluate the immune response and the correlation with nasopharyngeal carriage after immunization of university students with a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or serogroup B meningococcal vaccine. *Vaccine* 2017 ; 35(3): 427-434.

Les études examinant l'immunogénicité de BEXSERO chez les enfants plus âgés ou chez les adolescents, avec deux doses à un intervalle de 2 mois, ont également démontré un bon niveau de séroconversion.

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

► Efficacité

L'efficacité en vie réelle

Sur la base des trois études observationnelles disponibles, on peut conclure que la vaccination BEXSERO est efficace contre les infections invasives à méningocoques causées par le sérotype B (IIM B). Néanmoins, le faible nombre de cas des IIM B inclus ne permet pas d'estimer l'efficacité vaccinale (EV) avec précision, de sorte qu'elle pourrait être modérée ou forte. La comparaison d'estimations d'efficacité en vie réelle entre pays et l'extrapolation à un autre pays est délicate pour les IIM B, à cause de la variabilité des souches circulantes et donc de la couverture vaccinale des souches. Les analyses ont aussi porté sur des âges et nombre de doses différents.

La durée de protection

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

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

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

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

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

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

Sur la base des données des études cliniques et des données en vie réelle, la protection après vaccination en 2+1 serait d'au moins 3 ans, soit *a minima* jusqu'à l'âge de 4 ans.

L'impact sur le portage

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

Au total, depuis la publication de la recommandation du HCSP, plusieurs études ont confirmé l'absence d'impact de BEXSERO sur le portage du méningocoque B chez les personnes vaccinées. Ce constat laisse prévoir une absence d'impact de ce vaccin sur la transmission et l'immunité de groupe.

L'impact sur les autres souches de méningocoques

Des données d'observation provenant du Royaume-Uni et utilisant des souches W de méningocoques provenant d'épidémies depuis 2009 ont suggéré que BEXSERO pourrait induire une réponse immunitaire vis-à-vis des souches W.

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

Les études de Biolchi et al. et de Fazio et al. ont suggéré que la couverture des souches pourrait être plus large que les seules souches B et W. Ces données sont encourageantes mais ne

permettent pas encore de conclure à une large efficacité du vaccin contre de multiples sérogroupes de méningocoques.

L'impact potentiel de la vaccination avec BEXSERO sur l'infection par le gonocoque chez les adolescents et les jeunes adultes est également encourageant, bien qu'aucune estimation directe de l'impact de BEXSERO n'ait encore été publiée.

► Tolérance

Depuis la publication de l'avis du HCSP en 2013, aucun problème de sécurité n'a été mis en évidence dans les études cliniques ou dans les programmes de vaccination BEXSERO dans d'autres pays et dans les circonstances en France où le vaccin a été utilisé pour maîtriser des épidémies. Ces nouvelles données ont confirmé le profil de tolérance favorable du vaccin. Le profil de sécurité et de tolérance du vaccin continue de refléter le profil de sécurité et de tolérance rapporté dans les essais cliniques précédant l'autorisation de mise sur le marché.

Dans le cadre de la campagne de vaccination au Québec, des cas de syndrome néphrotique avaient été rapportés chez des enfants vaccinés, ce qui avait entraîné la réalisation d'une enquête épidémiologique par l'Institut National de Santé Publique du Québec. Un signal avait été ouvert par GlaxoSmithKline. A l'issue de l'évaluation, ce signal n'avait pas pu être confirmé, ni exclu sur la base de données disponibles et avait été clôturé. Cet événement n'a pas fait l'objet d'un ajout dans le Plan de Gestion des Risques de BEXSERO. Les observations dans la campagne de vaccination en Angleterre n'ont pas confirmé ces résultats au Québec. 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.

► Discussion

Sur la base des données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact de BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B) sur la morbi-mortalité contre les infections invasives à méningocoques B.

En conséquence,

- **chez les enfants âgés de 10 ans et plus : BEXSERO, au même titre que TRUMENBA contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention des infections invasives à méningocoques B et de ses complications ;**
- **chez les enfants de moins de 10 ans : BEXSERO est actuellement le seul vaccin disposant d'une AMM et contribue de ce fait à répondre au besoin médical non couvert.**

05.2 Données d'utilisation

Les données d'utilisation en France en nombre de doses utilisées (extraites du GERS ville et hôpital) pour la spécialité BEXSERO sur les six dernières années sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau. Nombre d'unités de BEXSERO, suspension injectable en seringue préremplie par an (GERS ville et hôpital - en unités)

Nombre d'unités vendues						
2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
14 931	49 040	64 793	92 786	99 691	146 908	192 069

Ces données reflètent une augmentation régulière de la demande de vaccination depuis la commercialisation initiale de BEXSERO. En 2020, 16 006 doses étaient utilisées en moyenne par mois.

Ce nombre de doses annuel est toutefois inférieur à la taille de la population cible retenue au remboursement en 2014 (estimée entre 270 000 et 290 000 personnes, Avis CT 2014).

05.3 Programme d'études

5.3.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude V72_57	Etude de phase III en ouvert randomisée, multicentrique ; <i>Multi-Center Study to Assess the Safety and Immunogenicity of GSK Meningococcal Group B Vaccine and 13-valent Pneumococcal Vaccine when Administered Concomitantly with Routine Vaccines to Healthy Infants</i> <u>Schéma de l'étude :</u> Les nourrissons recevant 4 doses de Bexsero (2-4-6 et 11 mois) co-administré avec Prevenar 13 et les vaccins de routine (Pediarix (DTPa-HBV-IPV), Hiberix (Hib), Rotarix, M-M-R II (ROR), Varivax (Varicelle))	Etude en cours, initiée en 2018 CSR attendu pour Q4 2024
Etude V72_79	Etude de phase III randomisée en simple aveugle, multicentrique : <i>Safety and Immunogenicity Study of GSK Meningococcal Group B Vaccine Bexsero (GSK3536829A) when Administered Concomitantly with GSK Meningococcal MenACWY Conjugate Vaccine Menveo (GSK3536820A) to Healthy Subjects 16-18 Years of Age.</i> <u>Schéma de l'étude :</u> Groupes de sujets recevant 1 dose de Bexsero et 1 dose de Menveo à M0 et 1 dose de Bexsero M2 Groupe de sujets recevant 2 doses de Bexsero (M0-M2) puis 1 dose de Menveo à M3 Groupe de sujet recevant 1 dose de Menveo à M0.	CSR attendu pour Q3 2022
Etude V72_72	Etude de phase III contrôlée, randomisée en simple aveugle : <i>A phase III, randomized, controlled, observer-blind study to demonstrate effectiveness, immunogenicity and safety of GlaxoSmithKline Biologicals S.A's (GSK's) meningococcal Group B and combined ABCWY vaccines when administered to healthy adolescents and young adults.</i> <u>Schéma de l'étude :</u> Groupes de sujets recevant 3 ou 2 doses de Bexsero (0-2-6 mois) ou (0-6 mois) Groupe de sujets recevant 2 doses de vaccins combinés ABCWY (0-2 mois)	CSR attendu pour Q2 2023

5.3.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication 1 : prévention des infections contre le gonocoque		
Petousis-Harris, Paynter et al. 2017	Etude rétrospective cas-témoin, multicentrique (11 centres en Nouvelle-Zélande) afin de déterminer l'efficacité en vie réelle du vaccin OMV MenZB (inclus dans le vaccin BEXSERO) sur le risque d'apparition du gonocoque chez des jeunes adultes âgés entre 15 et 30 ans.	Résultats disponibles

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE³

A l'issue de l'ensemble du processus d'évaluation, dont la consultation publique et l'audition des parties prenantes, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- concernant les infections invasives méningococciques :
 - o la gravité des IIM en termes de morbi-mortalité chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte qui justifie de réinterroger la stratégie de vaccination contre

- les IIM dès qu'interviennent des évolutions concernant les vaccins ou l'épidémiologie de ces infections ;
- l'absence actuelle d'alternative préventive des IIM de séro groupe B chez les nourrissons qui représentent la classe d'âge la plus vulnérable à ces IIM B ;
- concernant le vaccin BEXSERO :
 - l'évolution de l'AMM du vaccin BEXSERO et des schémas de vaccination depuis la recommandation vaccinale du HCSP en 2013 qui simplifie le recours à la vaccination notamment chez le nourrisson ;
 - les données concernant l'immunogénicité du vaccin et la persistance des anticorps après la vaccination, qui ne sont pas modifiées par les évolutions des schémas de vaccination de l'AMM ;
 - les données observationnelles montrant une l'efficacité en vie réelle du vaccin BEXSERO en Angleterre, au Portugal et en Italie, avec toutefois une incertitude sur le niveau d'efficacité ;
 - les données épidémiologiques britanniques et la modélisation statistique montrant un impact potentiel de la vaccination par le vaccin BEXSERO sur la réduction de l'incidence des IIM W au cours des dernières années ;
 - les données concernant un impact potentiel de la vaccination par BEXSERO sur d'autres souches de méningocoques ;
 - les données montrant l'absence d'impact de la vaccination par BEXSERO sur le portage du méningocoque de séro groupe B et par conséquent une absence d'impact sur l'immunité de groupe ;
 - l'absence de données récentes publiées sur la couverture potentielle par le vaccin BEXSERO des souches de méningocoques du séro groupe B circulant en France alors que des données non publiées mises à disposition de la HAS suggèrent une diminution de cette couverture ;
- Concernant les IIM B :
 - l'évolution épidémiologique récente des IIM B marquée en France par la décroissance spontanée de leur incidence entre 2006 et 2013 suivie depuis, d'une stabilisation à un niveau comparable à celui atteint au Royaume-Uni après 3 années de déploiement de la vaccination généralisée chez le nourrisson ; situation non expliquée ni par les recommandations vaccinales concernant le BEXSERO de 2013, ni par la vaccination des nourrissons (qui reste marginale), essentiellement effectuée par les pédiatres libéraux ;
 - les recommandations publiées par le HCSP en 2013 ayant été rédigées dans le contexte d'un déclin récent de l'incidence des IIM B dans la population générale et le contexte actuel de stabilité relative de l'incidence des IIM B depuis ce déclin sans menace apparente d'implantation d'une souche spécifique hypervirulente ;
 - l'incidence des IIM B chez les nourrissons restant plus élevée que dans les autres classes d'âge ;
 - la létalité des IIM B plus faible que celles des autres IIM, en particulier du séro groupe W, y compris chez les jeunes enfants, le nombre annuel de décès chez les enfants de moins de 5 ans étant inférieur à 10 depuis environ 10 ans et inférieur à 5 sur les 3 dernières années ;
 - la mise à jour de l'analyse coût-efficacité menée par le HCSP en 2013 sur des programmes de vaccination systématique des nourrissons et des adolescents prenant en compte les nouvelles données sur l'incidence des IIM mais également le potentiel impact de la vaccination sur les IIM W : les niveaux des rapports coûts-bénéfices mis en évidence par cette analyse venant confirmer que la mise en place d'un tel programme aurait un RDCR élevé, même avec des hypothèses les plus favorables sur les différents paramètres pris en considération.

Par ailleurs, la baisse importante d'incidence des IIM observée en France pour tous les sérogroupe en 2020 est attribuée aux mesures barrière et aux périodes de confinement pour la prévention de la transmission du virus pandémique SARS-CoV-2. Elle est donc considérée comme conjoncturelle. Cette évolution récente n'a pas été prise en considération pour cette recommandation.

Il est attendu une possible reprise épidémique, des IIM en France à la reprise d'une vie sociale normale. La rapidité, l'importance, l'évolutivité et la distribution en termes de sérogroupes d'une reprise épidémique, étant par définition, inconnues, la surveillance épidémiologique étroite et réactive effectuée par Santé publique France et le CNR permettra de réexaminer rapidement les recommandations ci-dessous et, le cas échéant, de les faire évoluer.

Enfin, la HAS a entendu les arguments développés dans la consultation publique et lors des auditions des parties prenantes concernant notamment :

- l'insuffisance de données robustes sur les séquelles à long terme des IIM avec leurs conséquences sur l'entourage de l'enfant ;
- le risque théorique d'un cycle épidémique à la levée des mesures de contrôle de la transmission du SARS-CoV-2, ayant entraîné une réduction de la circulation des méningocoques susceptible d'avoir diminué le niveau d'immunité de la population vis-à-vis des méningocoques ;
- l'impact des inégalités sociales de santé sur la fréquence et le délai à la prise en charge de l'infection ;
- les difficultés créées par la disponibilité d'un vaccin non accessible aux catégories sociales les plus précaires.

Sur la base de l'ensemble des éléments considérés ci-dessus, **la HAS recommande :**

- De prendre en compte les modifications relatives aux schémas de vaccination de la population introduites par l'autorisation européenne de mise sur le marché (AMM) de BEXSERO ;
- **De vacciner tous les nourrissons**, qui représentent la classe d'âge la plus vulnérable à ces IIM B, en utilisant BEXSERO selon le schéma de l'AMM. Cette recommandation de vaccination généralisée vise à favoriser une possible protection individuelle de tous les nourrissons qui persisterait jusqu'à l'âge de 4 ans (selon les données disponibles) et permet de lever la barrière financière, qui est l'une des sources d'inégalité d'accès à la vaccination.

La HAS souligne le coût élevé de cette vaccination au regard des bénéfices collectifs attendus et appelle donc de ses vœux une forte diminution du prix du vaccin pour réduire au maximum la charge pour la collectivité.

La HAS rappelle que la vaccination des nourrissons n'exonère pas pour les sujets contacts de cas sporadiques d'IIM B, de la chimioprophylaxie antibiotique qui reste le moyen le plus efficace de prévention de cas secondaires.

La HAS maintient par ailleurs les autres recommandations préexistantes, ainsi :

- **Pour les personnes à risque de contracter une IIM :**

La vaccination des populations particulièrement exposées ou à risque telles que définies dans les recommandations publiées par le HCSP en 2013. La HAS prend en compte l'existence d'un nouveau traitement anti-C5 et introduit la vaccination de l'entourage familial des personnes à risque élevé d'IIM et le rappel à 5 ans pour les patients de plus de 2 ans présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique.

La HAS recommande donc que le vaccin BEXSERO soit mis à la disposition des groupes de population suivants, selon les indications présentées dans l'autorisation européenne de mise sur le marché :

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;
- les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5 notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (SOLIRIS) ou ravulizumab (ULTOMIRIS). Les personnes vaccinées dans le cadre d'une affection médiée par le complément doivent faire l'objet d'une surveillance post vaccinale du fait de la survenue possible d'une hémolyse ;
- les personnes porteuses d'un déficit en properdine ;
- les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ;

- l'entourage familial des personnes à risque élevée des IIM ;
- les enfants de plus de 2 ans, les adolescents et les adultes présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique recevront une injection de rappel tous les 5 ans.

- **Pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques :**

La vaccination est recommandée dans les deux situations suivantes :

- grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas des IIM B :
 - dans une même collectivité ou un même groupe social ;
 - dans un délai \leq à 4 semaines ;
 - et survenus et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin BEXSERO ou ne pouvant être différenciées.
- situations épidémiques :
 - définies par les critères d'alerte épidémique ;
 - et liées à une souche couverte par le vaccin BEXSERO.

La HAS recommande également que la vaccination soit envisagée par un groupe multidisciplinaire d'experts au niveau national ou local dans les situations suivantes :

- grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas des IIM B :
 - dans une même collectivité ou un même groupe social ;
 - dans un intervalle de temps $>$ à 4 semaines et \leq à 3 mois ;
 - survenus et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin BEXSERO ou ne pouvant être différenciées.
- situations d'hyperendémie, correspondant à l'installation progressive et potentiellement durable d'un clone dans une zone géographique, le plus souvent infra-départementale : des critères d'alerte ont été proposés par Santé publique France et ont fait l'objet d'une validation par la Direction générale de la santé, puis d'une intégration dans une version actualisée de l'instruction de la Direction générale de la santé.

La HAS recommande aux personnes qui ont commencé un programme de vaccination avec BEXSERO de le poursuivre avec BEXSERO, les vaccins BEXSERO et TRUMENBA n'étant pas interchangeables.

Place de BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B) dans la stratégie thérapeutique :

La Commission considère que BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la prévention des infections invasives à méningocoque de séro groupe B chez l'ensemble des nourrissons et les sujets à haut risque.

La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les infections à méningocoque et les complications associées (*purpura fulminans*). Une bonne couverture vaccinale des nourrissons et des populations à haut risque est indispensable.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les modifications d'AMM et l'actualisation de la stratégie vaccinale ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes :

07.1 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*.
- ▶ La spécialité BXSERO entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Son rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables reste important.
- ▶ Il existe une alternative vaccinale chez les enfants à partir de l'âge de 10 ans (TRUMENBA, vaccin méningococcique groupe B). Chez les enfants de moins de 10 ans, il n'existe pas d'alternative vaccinale offrant une protection élargie à de multiples souches de méningocoque de sérogroupe B.
- ▶ BXSERO (vaccin méningococcique groupe B) peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du nombre limité de cas observés en France (240 cas d'IIM B en 2019) mais en raison de la sévérité de leur pronostic (taux de létalité de 7 % en 2019) et de leur contagiosité,
 - de l'objectif de santé publique visant à réduire la morbidité et la mortalité de cette infection,
 - du fait que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les IIM et ses complications,
 - du besoin médical à étoffer l'offre vaccinale contre les IIM de sérogroupe B,
 - d'un impact attendu de la spécialité BXSERO sur la réduction de l'incidence des IIM B et sur la morbi-mortalité associée au vu des données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles,
 - d'un impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins,
- BXSERO (vaccin méningococcique groupe B) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique pour prévenir les infections invasives à méningocoque B.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BXSERO reste important dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe B, des sujets à partir de l'âge de 2 mois, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 3 juin 2021.

La Commission donne un avis favorable au maintien de BXSERO (vaccin méningococcique groupe B) de 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'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe B, des sujets à partir de l'âge de 2 mois, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 3 juin 2021 et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les modifications d'AMM et l'actualisation de la stratégie vaccinale ne sont pas de nature à modifier le niveau d'amélioration du service médical rendu qui reste important (ASMR II) dans la prévention des infections invasives méningococciques de séro groupe B, dans les populations recommandées par la HAS en 2021.

07.3 Population cible

La population cible de BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B) est représentée par la population susceptible d'être vaccinée et définie par les recommandations vaccinales^{Erreur ! Signet non défini.} ; à savoir l'ensemble des nourrissons à partir de 2 mois, ainsi que les personnes à risque de contracter une IIM et les populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques.

Nourrissons dans leur première année de vie

Selon les données de l'INSEE, la France compte environ 700 000 nourrissons âgés de moins d'un an en 2021¹⁴.

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 disponibles².
- Personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou d'un déficit en properdine ou qui reçoivent un traitement anti-C5, notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (SOLIRIS) ou ravulizumab (ULTOMIRIS). Les sujets ayant ces déficiences immunitaires sont peu nombreux et les données disponibles limitées :
 - 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)¹⁵. En France, entre 2005 et 2009, le CEREDIH (Centre de référence national des immunodéficiences primitives)¹⁶ a recensé 16 patients, en vie en 2009, atteints d'un déficit primitif du système du complément, tous types de déficits confondus.
 - o sujets recevant un traitement anti-C5A : d'après les données PMSI, 877 patients étaient traités par l'écilizumab en 2019, la proportion de sujets de moins de 10 ans n'est pas connue mais peut être considérée comme négligeable dans le calcul global, certaines des indications de SOLIRIS étant réservées au sujets adultes¹⁷. D'après l'avis de la Commission de la Transparence d'ULTOMIRIS, traitement indiqué chez les adultes et les enfants pesant 10 kg ou plus, la population cible du ravulizumab est estimée à 580 patients au maximum, certains de ces patients étant par ailleurs déjà traités par SOLIRIS¹⁸.
- 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

¹⁴ INSEE. Bilan démographique. Pyramides des âges (Population totale par sexe et âge - France et France métropolitaine). 2021. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5007688?sommaire=5007726>

¹⁵ Chandesis MO et al. Complications infectieuses des déficits immunitaires. Rev Prat 2007; 57:1653-1664.

¹⁶ CEREDIH. The French PID study Group. The French National registry of primary immunodeficiency diseases. Clin Immunol 2010;135(2):264-272.

¹⁷ Données PMSI SOLIRIS

¹⁸ Avis de la Commission de la transparence relatif à ULTOMIRIS. 6 juin 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202655/fr/ultomiris-ravulizumab

prévalence de 250 000 cas en France^{15,19,20,21}. 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, en 2019, 4 979 patients ont reçu un ou plusieurs greffons de CSH autologues ou allogéniques, soient 3 055 patients pour 3 168 greffes autologues et 1 924 patients pour 1 964 greffes allogéniques²².
- Entourage familial des personnes à risque élevé d'IIM listées plus haut : selon l'INSEE, les ménages comportaient en moyenne 2,2 personnes, en 2015²³. Sur ces bases, l'entourage familial des sujets à risque élevé (1,2 personne) à vacciner serait constitué de 306 000 sujets.

Populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques

Il est difficile de quantifier à la fois le nombre de situations inhabituelles impliquant plus d'un cas d'IIM à sérotype survenant chaque année ainsi que le nombre de personnes vaccinées dans chaque situation inhabituelle. Au cours des années 2017-2019, le nombre de sujets vaccinés par an dans ce cadre a fluctué entre 0 (année 2019) et un peu plus de 3780 sujets (hyperendémie des Côtes d'Armor en 2017 : couverture vaccinale de 43 % pour la 1^{ère} dose des 8800 sujets adolescents ciblés et vaccination de la collectivité lors d'une grappe de cas dans l'Aude)^{24,25,26}.

Sur ces bases, la population cible de BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B) représentée par les sujets ciblés par l'actuelle recommandation vaccinale est estimée à 1,3 millions de personnes dont 700 000 nourrissons. Toutefois, une grande partie de cette population est vraisemblablement déjà vaccinée et un rappel vaccinal éventuel n'est recommandé que tous les 5 ans chez les seuls sujets à haut risque.

Aussi, la population susceptible de recevoir en pratique un vaccin anti-méningococcique contre les IIM B, chaque année sera vraisemblablement plus restreinte.

08 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁹ 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.

²⁰ Legrand A et al. Prévention du risque infectieux postopératoire chez les patients splénectomisés. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation 2005; 24 : 807-13.

²¹ OMÉDIT région centre. Commission des anti-infectieux. Prévention des infections chez le splénectomisé et asplénie fonctionnelle. www.omedit.fr.

²² Agence de la biomédecine. Activité nationale de greffe de CSH. Bilan 2019 Disponible sur : <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-nationale-de-greffe-de-csh-0> [Consulté le 30/06/2021].

²³ INSEE- Ménages – familles- Edition 2019.

²⁴ INVS. Les infections invasives à méningocoques en 2017.

²⁵ Santé publique France. Les infections invasives à méningocoques en 2018.

²⁶ Santé publique France. Les infections invasives à méningocoques en 2019. Octobre 2020. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/les-infections-invasives-a-meningocoque-en-france-en-2019>

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 30 juin 2021 Date d'examen et d'adoption : 7 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentation concernée	<u>BXSERO, suspension injectable en seringue préremplie</u> B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec aiguille (CIP : 34009 268 630 3 6)
Demandeur	Laboratoire GlaxoSmithKline
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 13 janvier 2013 Date des rectificatifs et teneur : 2 juillet 2018, actualisation des schémas de vaccination
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	J Anti-infectieux généraux à usage systémique J07 Vaccins J07A Vaccins bactériens J07AH Vaccins anti-méningococciques J07AH09 Méningocoque type b, vaccin multi-composé

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE BEXSERO

En jaune, les textes ajoutés

En vert, les textes modifiés

En gris, les textes supprimés

RCP en date du 14 janvier 2013				RCP en vigueur du 28 mars 2019			
4.2. Posologie et mode d'administration							
Posologie				Posologie			
Tableau 1. Résumé de la Posologie				Tableau 1. Résumé de la posologie			
Tranche d'âge	Primovaccination	Intervalles entre les doses de primovaccination	Rappel	Age lors de la première dose	Primovaccination	Intervalles entre les doses de primovaccination	Rappel
Nourrissons de 2 à 5 mois	Trois doses de 0,5 ml chacune, avec une première dose administrée à l'âge de 2 mois a	1 mois minimum	Oui, une dose entre 12 et 23 mois b	Nourrissons de 2 à 5 mois ^a	Trois doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Oui, une dose entre l'âge de 12 et 15 mois avec un intervalle d'au moins 6 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ^{b, c}
Nourrissons non vaccinés de 6 à 11 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose au cours de la deuxième année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel c		Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	
Enfants non vaccinés de 12 à 23 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel c	Nourrissons de 6 à 11 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose au cours de la deuxième année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel c
Enfants de 2 à 10 ans	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Besoin non établi c	Enfants de 12 à 23 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel c
Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes*	Deux doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Besoin non établi c	Enfants de 2 à 10 ans	Deux doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Selon les recommandations officielles, une dose de rappel peut être envisagée chez les sujets présentant un risque continu d'exposition à infection méningococcique ^c
				Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes*			

^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 Voir rubrique 5.1. La nécessité et le moment d'administration d'une dose de rappel n'ont pas encore été déterminés.

^c Voir rubrique 5.1.

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

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

^c Voir rubrique 5.1. 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

d Voir rubrique 5.1.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme pour les autres vaccins l'administration de Bexsero doit être reportée chez des sujets souffrant de maladie fébrile sévère aiguë. Toutefois, la présence d'une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas entraîner le report de la vaccination.

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié et une surveillance adéquate doivent toujours être disponibles en cas de réaction anaphylactique consécutive à l'administration du vaccin.

Ce vaccin ne doit pas être administré aux patients ayant une thrombocytopénie ou tout autre trouble de la coagulation qui serait une contre-indication à une injection par voie intramusculaire, à moins que le bénéfice potentiel ne soit clairement supérieur aux risques inhérents à l'administration.

Il n'est pas attendu que Bexsero assure une protection contre la totalité des souches de méningocoque B en circulation (voir rubrique 5.1).

Comme pour de nombreux vaccins, les professionnels de santé doivent savoir qu'une élévation de la température corporelle peut survenir suite à la vaccination des nourrissons et des enfants (de moins de 2 ans). L'administration d'antipyrétiques à titre prophylactique pendant et juste après la vaccination peut réduire l'incidence et la sévérité des réactions fébriles post-vaccinales. Un traitement antipyrétique doit être mis en place conformément aux recommandations locales chez les nourrissons et les enfants (de moins de 2 ans).

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de Bexsero chez les sujets dont la réponse immunitaire est altérée. Chez les patients immunodéprimés, la vaccination peut ne pas entraîner une réponse suffisante en anticorps protecteurs.

Comme pour les autres vaccins l'administration de Bexsero doit être reportée chez des sujets souffrant de maladie fébrile sévère aiguë. Toutefois, la présence d'une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas entraîner le report de la vaccination.

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié et une surveillance adéquate doivent toujours être disponibles en cas de réaction anaphylactique consécutive à l'administration du vaccin.

Des réactions en rapport avec l'anxiété, y compris des réactions vasovagales (syncope), de l'hyperventilation ou des réactions en rapport avec le stress peuvent survenir lors de la vaccination comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille (voir rubrique 4.8). Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Ce vaccin ne doit pas être administré aux patients ayant une thrombocytopénie ou tout autre trouble de la coagulation qui serait une contre-indication à une injection par voie intramusculaire, à moins que le bénéfice potentiel ne soit clairement supérieur aux risques inhérents à l'administration.

Comme tout vaccin, la vaccination par Bexsero peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés. Il n'est pas attendu que Bexsero assure une protection contre la totalité des souches de méningocoque B en circulation (voir rubrique 5.1).

Comme pour de nombreux vaccins, les professionnels de santé doivent savoir qu'une élévation de la température corporelle peut survenir suite à la vaccination des nourrissons et des enfants (de moins de 2 ans). L'administration d'antipyrétiques à titre prophylactique pendant et juste après la vaccination peut réduire l'incidence et la sévérité des réactions

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de Bexsero chez les sujets de plus de 50 ans **ou atteints de maladies chroniques.**

Le risque potentiel d'apnée et la nécessité d'une surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doivent soigneusement être pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez des grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins), en particulier chez ceux ayant des antécédents d'immatunité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

Le capuchon de la seringue peut contenir du latex de caoutchouc naturel. Bien que le risque de développer des réactions allergiques soit très faible, les professionnels de santé doivent évaluer le rapport bénéfices/risques avant d'administrer ce vaccin à des sujets présentant des antécédents connus d'hypersensibilité au latex.

La kanamycine est utilisée au début du procédé de fabrication et est éliminée au cours des étapes ultérieures de la fabrication. Les taux de kanamycine éventuellement détectables dans le vaccin final sont inférieurs à 0,01 microgramme par dose.

fébriles post-vaccinales. Un traitement antipyrétique doit être mis en place conformément aux recommandations locales chez les nourrissons et les enfants (de moins de 2 ans).

Les personnes dont la réponse immunitaire est altérée soit par la prise d'un traitement immunosuppresseur, une anomalie génétique ou par d'autres causes, peuvent avoir une réponse en anticorps réduite après vaccination.

Des données d'immunogénicité sont disponibles chez les patients présentant un déficit en complément, une asplénie ou une dysfonction splénique (voir rubrique 5.1).

Les personnes ayant des déficits héréditaires du complément (par exemple les déficits en C3 ou C5) et les personnes recevant un traitement inhibiteur de l'activation de la fraction terminale du complément (par exemple, l'éculizumab) ont un risque accru de maladie invasive due à Neisseria meningitidis du groupe B, même après avoir développé des anticorps après vaccination par Bexsero.

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de Bexsero chez les sujets de plus de 50 ans **et il existe des données limitées chez les patients atteints de maladies chroniques.**

Le risque potentiel d'apnée et la nécessité d'une surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doivent soigneusement être pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez des grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins), en particulier chez ceux ayant des antécédents d'immatunité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

Le capuchon de la seringue peut contenir du latex de caoutchouc naturel. Bien que le risque de développer des réactions allergiques soit très faible, les professionnels de santé doivent évaluer le rapport bénéfices/risques avant d'administrer ce vaccin à des sujets présentant des antécédents connus d'hypersensibilité au latex.

	<p>La kanamycine est utilisée au début du procédé de fabrication et est éliminée au cours des étapes ultérieures de la fabrication. Les taux de kanamycine éventuellement détectables dans le vaccin final sont inférieurs à 0,01 microgramme par dose.</p> <p>L'innocuité de Bexsero chez les sujets sensibles à la kanamycine n'a pas été établie.</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	
<p><u>Utilisation avec d'autres vaccins</u></p> <p>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, <i>Haemophilus influenzae</i> de type b, poliomyélite inactivée, hépatite B, pneumococcique heptavalent conjugué, rougeole, oreillons, rubéole et varicelle.</p>	<p><u>Utilisation avec d'autres vaccins</u></p> <p>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, <i>Haemophilus influenzae</i> de type b, poliomyélite inactivée, hépatite B, pneumococcique heptavalent conjugué, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle et méningococcique conjugué des sérogroupes A, C, W, Y.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

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

En cas d'administration concomitante avec d'autres vaccins, Bexsero doit être injecté dans un site distinct (voir rubrique 4.2).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Bexsero a été évaluée lors de 8 études, dont 7 essais cliniques randomisés contrôlés portant sur 6427 sujets (âgés de 2 mois minimum) ayant reçu au moins une dose de Bexsero. Parmi les sujets vaccinés par Bexsero, 4843 étaient des nourrissons et des enfants en bas âge et 1584 étaient des adolescents et des adultes. Parmi les nourrissons ayant reçu les doses de primovaccination de Bexsero, 1630 ont reçu une dose de rappel au cours de leur deuxième année de vie.

Chez les nourrissons et les enfants (de moins de 2 ans), les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées lors des essais cliniques étaient : sensibilité et érythème au site d'injection, fièvre et irritabilité.

Dans les études cliniques menées chez les nourrissons, la fièvre était plus fréquente lorsque Bexsero était co-administré avec des vaccins de routine (contenant les antigènes suivants : pneumococcique heptavalent conjugué, diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, hépatite B, poliomyélite inactivée et *Haemophilus influenzae* de type b) que lorsqu'il était administré seul. Une utilisation plus fréquente d'antipyrétiques était également rapportée chez les nourrissons vaccinés avec Bexsero et des vaccins de routine. Lorsque Bexsero était administré seul, la fréquence de la fièvre était similaire à celle associée aux vaccins de routine administrés aux nourrissons pendant les essais cliniques. Les cas de fièvre suivaient généralement un schéma prévisible, se résolvant généralement le lendemain de la vaccination.

Chez les adolescents et les adultes, les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées étaient : douleur au point d'injection, malaise et céphalée.

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Bexsero a été évaluée lors de 17 études, dont 10 essais cliniques randomisés contrôlés portant sur 10565 sujets (âgés de 2 mois minimum) ayant reçu au moins une dose de Bexsero. Parmi les sujets vaccinés par Bexsero, 6837 étaient des nourrissons et des enfants (de moins de 2 ans), 1051 étaient des enfants (entre 2 et 10 ans) et 2677 étaient des adolescents et des adultes. Parmi les nourrissons ayant reçu les doses de primovaccination de Bexsero, 3285 ont reçu une dose de rappel au cours de leur deuxième année de vie.

Chez les nourrissons et les enfants (de moins de 2 ans), les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées lors des essais cliniques étaient : sensibilité et érythème au site d'injection, fièvre et irritabilité.

Dans les études cliniques menées chez les nourrissons vaccinés à 2, 4 et 6 mois, la fièvre ($\geq 38^\circ\text{C}$) était rapportée chez 69% à 79 % des sujets lorsque Bexsero était co-administré avec des vaccins de routine (contenant les antigènes suivants : pneumococcique heptavalent conjugué, diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, hépatite B, poliomyélite inactivée et *Haemophilus influenzae* de type b), contre 44% à 59 % des sujets recevant les vaccins de routine seuls. Une utilisation plus fréquente d'antipyrétiques était également rapportée chez les nourrissons vaccinés par Bexsero et des vaccins de routine. Lorsque Bexsero était administré seul, la fréquence de la fièvre était similaire à celle associée aux vaccins de routine administrés aux nourrissons pendant les essais cliniques. Les cas de fièvre suivaient généralement un schéma prévisible, se résolvant généralement le lendemain de la vaccination.

<p>Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des réactions indésirables n'a été constatée avec les doses successives du schéma de vaccination.</p>	<p>Chez les adolescents et les adultes, les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées étaient : douleur au point d'injection, malaise et céphalée.</p> <p>Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des réactions indésirables n'a été constatée avec les doses successives du schéma de vaccination.</p>
<p><u>Liste tabulée des effets indésirables</u></p> <p>Les effets indésirables (consécutifs à la primovaccination ou à la dose de rappel) considérés comme étant au moins probablement liés à la vaccination ont été classés par fréquence.</p> <p>Les fréquences sont définies comme suit :</p> <p>Très fréquent : $(\geq 1/10)$ Fréquent : $(\geq 1/100 \text{ à } < 1/10)$ Peu fréquent : $(\geq 1/1\ 000 \text{ à } < 1/100)$ Rare : $(\geq 1/10\ 000 \text{ à } < 1/1\ 000)$ Très rare : $(< 1/10\ 000)$</p> <p>Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.</p>	<p><u>Liste tabulée des effets indésirables</u></p> <p>Les effets indésirables (consécutifs à la primovaccination ou à la dose de rappel) considérés comme étant au moins probablement liés à la vaccination ont été classés par fréquence.</p> <p>Les fréquences sont définies comme suit :</p> <p>Très fréquent : $(\geq 1/10)$ Fréquent : $(\geq 1/100 \text{ à } < 1/10)$ Peu fréquent : $(\geq 1/1\ 000 \text{ à } < 1/100)$ Rare : $(\geq 1/10\ 000 \text{ à } < 1/1\ 000)$ Très rare : $(< 1/10\ 000)$</p> <p>Fréquence indéterminée : (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</p> <p>Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.</p> <p>Outre les événements rapportés lors des essais cliniques, les réactions spontanées rapportées dans le monde pour Bexsero depuis sa commercialisation sont décrites dans la liste ci dessous. Comme ces réactions ont été rapportées volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence. Ces réactions sont, en conséquence, listées avec une fréquence indéterminée.</p>
<p>Nourrissons et enfants (jusqu'à l'âge de 10 ans)</p> <p><u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> Très fréquent : troubles alimentaires</p> <p><u>Affections du système nerveux</u></p>	<p>Nourrissons et enfants (jusqu'à l'âge de 10 ans)</p> <p><u>Affections du système immunitaire</u> Fréquence indéterminée : réactions allergiques (y compris réactions anaphylactiques)</p>

Très fréquent : somnolence, pleurs inhabituels
Peu fréquent : convulsions (y compris convulsions fébriles)

Affections vasculaires

Peu fréquent : pâleur (rare après le rappel)
Rare : syndrome de Kawasaki

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : diarrhée, vomissements (peu fréquents après le rappel)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : rash (peu fréquent après le rappel)
Peu fréquent : eczéma, urticaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : fièvre (≥ 38 °C), sensibilité au niveau du site d'injection (y compris sensibilité sévère au site d'injection définie par des pleurs lors d'un mouvement du membre ayant reçu l'injection), érythème au site d'injection, gonflement du site d'injection, induration au site d'injection, irritabilité

Peu fréquent : fièvre (≥ 40 °C)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : troubles alimentaires

Affections du système nerveux

Très fréquent : somnolence, pleurs inhabituels, céphalée
Peu fréquent : convulsions (y compris convulsions fébriles)

Fréquence indéterminée : épisode d'hypotonie-hyporéactivité, irritation des méninges (des signes d'irritation des méninges, tels qu'une raideur de la nuque ou une photophobie, ont été rapportés sporadiquement peu de temps après la vaccination. Ces symptômes ont été de nature légère et transitoire)

Affections vasculaires

Peu fréquent : pâleur (rare après le rappel)
Rare : syndrome de Kawasaki

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : diarrhée, vomissements (peu fréquents après le rappel)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : rash (enfants âgés de 12 à 23 mois) (peu fréquent après le rappel)

Fréquent : rash (nourrissons et enfants âgés de 2 à 10 ans)

Peu fréquent : eczéma

Rare : urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquent : arthralgies

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : fièvre (≥ 38 °C), sensibilité au niveau du site d'injection (y compris sensibilité sévère au site d'injection définie par des pleurs lors d'un mouvement du membre ayant reçu l'injection), érythème au site d'injection, gonflement du site d'injection, induration au site d'injection, irritabilité

Peu fréquent : fièvre (≥ 40 °C)

	Fréquence indéterminée : réactions au site d'injection (incluant un gonflement étendu du membre vacciné, vésicules au point d'injection ou autour du site d'injection et nodule au site d'injection pouvant persister pendant plus d'un mois)
<p>Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes</p> <p><u>Affections du système nerveux</u> Très fréquent : céphalée</p> <p><u>Affections gastro-intestinales</u> Très fréquent : nausées</p> <p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Très fréquent : douleur au point d'injection (y compris douleur sévère au point d'injection définie par une incapacité à mener à bien des activités quotidiennes normales), gonflement du site d'injection, induration au point d'injection, érythème au site d'injection, malaise</p> <p><u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u> Très fréquent : myalgies, arthralgies</p>	<p>Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes</p> <p><u>Affections du système immunitaire</u> Fréquence indéterminée : réactions allergiques (y compris réactions anaphylactiques)</p> <p><u>Affections du système nerveux</u> Très fréquent : céphalée Fréquence indéterminée : syncope ou réaction vaso-vagale à l'injection, irritation des méninges (des signes d'irritation des méninges, tels qu'une raideur de la nuque ou une photophobie, ont été rapportés sporadiquement peu de temps après la vaccination. Ces symptômes ont été de nature légère et transitoire)</p> <p><u>Affections gastro-intestinales</u> Très fréquent : nausées</p> <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Fréquence indéterminée : rash</p> <p><u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u> Très fréquent : myalgies, arthralgies</p> <p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Très fréquent : douleur au point d'injection (y compris douleur sévère au point d'injection définie par une incapacité à mener à bien des activités quotidiennes normales), gonflement du site d'injection, induration au point d'injection, érythème au site d'injection, malaise Fréquence indéterminée : fièvre, réactions au site d'injection (incluant gonflement étendu du membre vacciné, vésicules au point d'injection ou autour du site d'injection et nodule au site d'injection pouvant persister plus d'un mois)</p>

	<p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.</p>
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p>	
<p>Classe pharmacothérapeutique : vaccins méningococciques, Code ATC : J07AH09</p> <p><u>Mécanisme d'action</u></p> <p>L'immunisation par Bexsero vise à stimuler la production d'anticorps bactéricides qui reconnaissent les antigènes vaccinaux NHBA, NadA, fHbp et PorA P1.4 (l'antigène immunodominant présent dans le composant OMV) et sont considérés comme protecteurs contre l'infection invasive à méningocoque (IIM). Comme ces antigènes sont exprimés différemment en fonction des souches, les méningocoques qui les expriment à des taux suffisants sont susceptibles d'être tués par les anticorps produits par le vaccin. Le MATS (Meningococcal Antigen Typing System) a été développé pour corrélérer les profils antigéniques de différentes souches de bactéries méningococciques B à la destruction de ces souches lors de l'étude de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain (hSBA). L'analyse d'environ 1 000 isolats de souches invasives de méningocoques B prélevés entre 2007 et 2008 dans 5 pays européens a montré que, selon le pays d'origine, entre 73 et 87 % des isolats de méningocoques B présentaient un profil antigénique MATS couvert par le vaccin. Dans l'ensemble, 78 % (intervalle de confiance à 95 % entre 63 et 90 %) du millier de souches étaient potentiellement sensibles aux anticorps induits par la vaccination.</p> <p><u>Efficacité clinique</u></p> <p>L'efficacité de Bexsero n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques. L'efficacité du vaccin a été déduite en démontrant l'induction de réponses en anticorps bactéricides dans le sérum vis-à-vis de chacun des antigènes vaccinaux (voir rubrique Immunogénicité).</p> <p><u>Immunogénicité</u></p>	<p>Classe pharmacothérapeutique : vaccins méningococciques, Code ATC : J07AH09</p> <p><u>Mécanisme d'action</u></p> <p>L'immunisation par Bexsero vise à stimuler la production d'anticorps bactéricides qui reconnaissent les antigènes vaccinaux NHBA, NadA, fHbp et PorA P1.4 (l'antigène immunodominant présent dans le composant OMV) et sont considérés comme protecteurs contre l'infection invasive à méningocoque (IIM). Comme ces antigènes sont exprimés différemment en fonction des souches, les méningocoques qui les expriment à des taux suffisants sont susceptibles d'être tués par les anticorps produits par le vaccin. Le MATS (Meningococcal Antigen Typing System) a été développé pour corrélérer les profils antigéniques de différentes souches de bactéries méningococciques B à la destruction de ces souches lors de l'étude de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain (hSBA). L'analyse d'environ 1 000 isolats de souches invasives de méningocoques B prélevés entre 2007 et 2008 dans 5 pays européens a montré que, selon le pays d'origine, entre 73 et 87 % des isolats de méningocoques B présentaient un profil antigénique MATS couvert par le vaccin. Dans l'ensemble, 78 % (intervalle de confiance à 95 % entre 63 et 90 %) du millier de souches étaient potentiellement sensibles aux anticorps induits par la vaccination.</p> <p><u>Efficacité clinique</u></p> <p>L'efficacité de Bexsero n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques. L'efficacité du vaccin a été déduite en démontrant l'induction de réponses en anticorps bactéricides dans le sérum vis-à-vis de chacun des antigènes vaccinaux (voir rubrique Immunogénicité).</p> <p><u>Immunogénicité</u></p>

<p>Les réponses en anticorps bactéricides du sérum à chacun des antigènes vaccinaux NadA, fHbp, NHBA et PorA P1.4 ont été évaluées en utilisant quatre souches de référence de méningocoques B. Les anticorps bactéricides contre ces souches ont été mesurés par l'étude de l'activité bactéricide du sérum en utilisant du sérum humain comme source de complément (hSBA). Nous ne disposons pas de données pour tous les schémas vaccinaux utilisant la souche de référence pour le NHBA.</p> <p>La plupart des études principales d'immunogénicité étaient des essais cliniques randomisés, contrôlés et multicentriques. L'immunogénicité a été évaluée chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes.</p>	<p>Les réponses en anticorps bactéricides du sérum à chacun des antigènes vaccinaux NadA, fHbp, NHBA et PorA P1.4 ont été évaluées en utilisant quatre souches de référence de méningocoques B. Les anticorps bactéricides contre ces souches ont été mesurés par l'étude de l'activité bactéricide du sérum en utilisant du sérum humain comme source de complément (hSBA). Nous ne disposons pas de données pour tous les schémas vaccinaux utilisant la souche de référence pour le NHBA.</p> <p>La plupart des études principales d'immunogénicité étaient des essais cliniques randomisés, contrôlés et multicentriques. L'immunogénicité a été évaluée chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes.</p>
<p><u>Immunogénicité chez les nourrissons et les enfants</u></p> <p>Dans les études sur des nourrissons, les participants ont reçu trois doses de Bexsero à l'âge de 2, 4 et 6 mois ou de 2, 3 et 4 mois et une dose de rappel dans leur deuxième année de vie, dès l'âge de 12 mois. Du sérum a été prélevé avant la vaccination, un mois après la troisième dose de vaccin (voir tableau 2) et un mois après la dose de rappel (voir tableau 3). Dans une étude d'extension, la persistance de la réponse immunitaire a été évaluée un an après la dose de rappel (voir tableau 3). Les enfants non préalablement vaccinés ont également reçu deux doses dans leur deuxième année de vie, la persistance des anticorps étant mesurée un an après la deuxième dose (voir tableau 4). L'immunogénicité après deux doses a également été documentée dans une autre étude menée sur des nourrissons âgés de 6 à 8 mois à l'inclusion (voir tableau 4).</p>	<p><u>Immunogénicité chez les nourrissons et les enfants</u></p> <p>Dans les études sur des nourrissons, les participants ont reçu trois doses de Bexsero à l'âge de 2, 4 et 6 mois ou de 2, 3 et 4 mois et une dose de rappel dans leur deuxième année de vie, dès l'âge de 12 mois. Du sérum a été prélevé avant la vaccination, un mois après la troisième dose de vaccin (voir tableau 2) et un mois après la dose de rappel (voir tableau 3). Dans une étude d'extension, la persistance de la réponse immunitaire a été évaluée un an après la dose de rappel (voir tableau 3). L'immunogénicité après deux ou trois doses suivies d'un rappel a été évaluée chez des nourrissons âgés de 2 à 5 mois dans une autre étude clinique. L'immunogénicité après deux doses a également été documentée dans une autre étude menée sur des nourrissons âgés de 6 à 8 mois à l'inclusion (voir tableau 4). Les enfants non vaccinés auparavant ont également reçu deux doses au cours de la deuxième année de vie, la persistance des anticorps ayant été mesurée un an après la deuxième dose de vaccin (voir tableau 4).</p>
<p><u>Immunogénicité chez les nourrissons entre 2 et 6 mois</u></p> <p>Les résultats d'immunogénicité un mois après trois doses de Bexsero administrées à l'âge de 2, 3 et 4 mois et 2, 4 et 6 mois sont résumés dans le tableau 2. Les réponses en anticorps bactéricides un mois après la troisième dose de vaccin contre les souches méningococciques de référence étaient élevées contre les antigènes fHbp, NadA et PorA P1.4 dans les deux schémas vaccinaux de Bexsero. Les réponses bactéricides contre l'antigène NHBA étaient également élevées chez les nourrissons</p>	<p><u>Immunogénicité chez les nourrissons âgés entre 2 et 5 mois</u> <i>Primovaccination en 3 doses suivie d'une dose de rappel.</i></p> <p>Les résultats d'immunogénicité un mois après trois doses de Bexsero administrées à l'âge de 2, 3 et 4 mois et 2, 4 et 6 mois sont résumés dans le tableau 2. Les réponses en anticorps bactéricides un mois après la troisième dose de vaccin contre les souches méningococciques de référence étaient élevées contre les antigènes fHbp, NadA et PorA P1.4 dans les deux schémas vaccinaux de Bexsero. Les réponses bactéricides</p>

vaccinés selon le schéma à 2, 4, 6 mois, mais cet antigène semblait moins immunogène dans le schéma à 2, 3, 4 mois. Les conséquences cliniques de l'immunogénicité réduite de l'antigène NHBA dans ce schéma sont inconnues.

Tableau 2. Réponses en titres d'anticorps bactéricides sériques un mois après la troisième dose de Bexsero administrée selon le schéma à 2, 3, 4 mois ou à 2, 4, 6 mois

Antigène		Etude V72P13 2, 4, 6 mois	Etude V72P12 2, 3, 4 mois	Etude V72P16 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 données sur la persistance des anticorps bactéricides 8 mois après la vaccination avec Bexsero à l'âge de 2, 3 et 4 mois et 6 mois après la vaccination avec Bexsero à l'âge de 2, 4 et 6 mois (avant le rappel), ainsi que les données de rappel après l'administration d'une quatrième dose de Bexsero à l'âge de 12 mois sont résumées dans le tableau 3. La persistance de la réponse immunitaire un an après la dose de rappel est également présentée dans le tableau 3. La nécessité de doses de rappel supplémentaires afin de maintenir une protection immunitaire à plus long terme n'a pas été établie.

contre l'antigène NHBA étaient également élevées chez les nourrissons vaccinés selon le schéma à 2, 4, 6 mois, mais cet antigène semblait moins immunogène dans le schéma à 2, 3, 4 mois. Les conséquences cliniques de l'immunogénicité réduite de l'antigène NHBA dans ce schéma sont inconnues.

Tableau 2. Réponses en titres d'anticorps bactéricides sériques un mois après la troisième dose de Bexsero administrée selon le schéma à 2, 3, 4 mois ou à 2, 4, 6 mois

Antigène		Etude V72P13 2, 4, 6 mois	Etude V72P12 2, 3, 4 mois	Etude V72P16 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 données sur la persistance des anticorps bactéricides 8 mois après la vaccination par Bexsero à l'âge de 2, 3 et 4 mois et 6 mois après la vaccination par Bexsero à l'âge de 2, 4 et 6 mois (avant le rappel), ainsi que les données de rappel après l'administration d'une quatrième dose de Bexsero à l'âge de 12 mois sont résumées dans le tableau 3. La persistance de la réponse immunitaire un an après la dose de rappel est également présentée dans le tableau 3.

Tableau 3. Réponses en titres d'anticorps bactéricides sériques après un rappel à l'âge de 12 mois suivant une primovaccination administrée selon

Tableau 3. Réponses en titres d'anticorps bactéricides sériques après un rappel à l'âge de 12 mois suivant une primovaccination administrée selon le schéma à 2, 3 et 4 mois ou à 2, 4 et 6 mois, et persistance des titres bactéricides un an après le rappel

Antigène		2, 3, 4, 12 mois	2, 4, 6, 12 mois
fHbp	avant le rappel* % 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)
	1 mois après le rappel % 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)
	12 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=299 62 % (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
NadA	avant le rappel % 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)
	1 mois après le rappel % 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)
	12 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=298 97 % (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	avant le rappel % 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)
	1 mois après le rappel % 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)
	12 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=300 17 % (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	avant le rappel % 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)

le schéma à 2, 3 et 4 mois ou à 2, 4 et 6 mois, et persistance des titres bactéricides un an après le rappel

Antigène		2, 3, 4, 12 mois	2, 4, 6, 12 mois
fHbp	avant le rappel* % 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)
	1 mois après le rappel % 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)
	12 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=299 62 % (56-67) 6,5 (5,63-7,5)
NadA	avant le rappel % 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)
	1 mois après le rappel % 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)
	12 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=298 97 % (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	avant le rappel % 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)
	1 mois après le rappel % 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)
	12 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=300 17 % (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	avant le rappel % 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)
	1 mois après le rappel % 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)

	1 mois après le rappel % 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)		12 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=291 36 % (31-42 %) 3,35 (2,88-3,9)
	12 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=291 36 % (31-42 %) 3,35 (2,88-3,9)	<p>* Les données précédant le rappel à 12 mois = persistance des anticorps bactéricides 8 mois (schéma 2-3-4 mois) ou 6 mois (schéma 2-4-6 mois) après la dernière dose de Bexsero ;</p> <p>** % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA \geq 1:5.</p> <p>*** MGT = moyenne géométrique des titres.</p> <p>Une diminution des titres d'anticorps contre les antigènes PorA P1.4 et fHbp (atteignant respectivement 9 à 10 % et 12 à 20 % des sujets avec un hSBA \geq 1:5) a été observée lors d'une étude supplémentaire chez des enfants de 4 ans qui avaient reçu toutes les doses de primovaccination et les doses de rappel lorsqu'ils étaient nourrissons. Dans la même étude, la réponse à une dose de rappel témoignait d'une mémoire immunitaire puisque 81 % à 95 % des sujets ont obtenu un hSBA \geq 1:5 pour l'antigène PorA P1.4 et 97 % à 100 % pour l'antigène fHbp après une dose de rappel. La signification clinique de cette observation et la nécessité de doses de rappel supplémentaires afin de maintenir une protection immunitaire à plus long terme n'ont pas été établis.</p> <p><i>Primovaccination en deux doses suivie d'une dose de rappel</i></p> <p>L'immunogénicité après l'administration des deux premières doses (à l'âge de 3 mois et demi et 5 mois) ou des trois premières doses (à l'âge de 2 mois et demi, 3 mois et demi et 5 mois) de Bexsero, suivies d'une dose de rappel chez les nourrissons débutant la primovaccination entre l'âge de 2 et 5 mois a été évaluée au cours d'une étude clinique additionnelle de phase III. Les pourcentages de sujets séropositifs (c'est-à-dire atteignant un hSBA d'au moins 1:4) variaient de 44 % à 100 % un mois après la seconde dose et de 55 % à 100 % un mois après la troisième dose. Un mois après la dose de rappel administrée 6 mois après la dernière dose de primovaccination, les pourcentages de sujets séropositifs variaient de 87 % à 100 % pour le schéma vaccinal en 2 doses, et de 83 % à 100 % pour le schéma vaccinal en trois doses.</p>			
<p>* Les données précédant le rappel à 12 mois = persistance des anticorps bactéricides 8 mois (schéma 2-3-4 mois) ou 6 mois (schéma 2-4-6 mois) après la dernière dose de Bexsero ;</p> <p>** % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA \geq 1:5.</p> <p>*** MGT = moyenne géométrique des titres.</p>							

La persistance des anticorps a été évaluée dans une étude d'extension chez des enfants âgés de 3 à 4 ans. Des pourcentages comparables de sujets séropositifs 2 à 3 ans après vaccination par Bexsero ont été observés chez les sujets vaccinés avec 2 doses suivies d'une dose de rappel (de 35 à 91 %) et chez les sujets vaccinés avec 3 doses suivies d'une dose de rappel (de 36 à 84 %).

Dans la même étude, la réponse à une dose supplémentaire, administrée 2 à 3 ans après la dose de rappel, indiquait une mémoire immunologique, reflétée par une forte réponse anticorps contre tous les antigènes de Bexsero, variant respectivement de 81 % à 100 % et de 70 % à 99 %. Ces observations concordent avec une vaccination du nourrisson selon un schéma vaccinal de primovaccination en 2 ou 3 doses suivi d'une dose de rappel de Bexsero.

Immunogénicité chez les enfants entre 6 et 11 mois, entre 12 et 23 mois et entre 2 et 10 ans

L'immunogénicité après l'administration de deux doses à deux mois d'intervalle chez des enfants âgés de 6 à 26 mois a été documentée dans trois études dont les résultats sont résumés dans le tableau 4. Les taux de séroréponse et les MGT hSBA contre chacun des antigènes vaccinaux étaient élevés et similaires après le schéma à deux doses chez les nourrissons de 6 à 8 mois et chez les enfants de 13 à 15 mois et de 24 à 26 mois. Les données sur la persistance des anticorps un an après les deux doses à l'âge de 13 et 15 mois sont également résumées dans le tableau 4.

Tableau 4. Réponses en anticorps bactéricides sériques après une vaccination avec Bexsero à l'âge de 6 et 8 mois, 13 et 15 mois ou 24 et 26 mois et persistance des anticorps bactéricides un an après les deux doses à 13 et 15 mois

Antigène		Tranche d'âge	
		6 à 11 mois	12 à 23 mois
		Age de la vaccination	
		6, 8 mois	13, 15 mois
fHbp	1 mois après la 2 ^{ème} dose % 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)
	12 mois après la 2 ^{ème} dose		N=68

Immunogénicité chez les nourrissons entre 6 et 11 mois, et les enfants entre 12 et 23 mois

L'immunogénicité après l'administration de deux doses à deux mois d'intervalle chez des enfants âgés de 6 à 23 mois a été documentée dans deux études dont les résultats sont résumés dans le tableau 4. Les taux de séroréponse et les MGT hSBA contre chacun des antigènes vaccinaux étaient élevés et similaires après le schéma à deux doses chez les nourrissons de 6 à 8 mois et chez les enfants de 13 à 15 mois. Les données sur la persistance des anticorps un an après les deux doses à l'âge de 13 et 15 mois sont également résumées dans le tableau 4.

Tableau 4. Réponses en anticorps bactéricides sériques après une vaccination par Bexsero à l'âge de 6 et 8 mois ou 13 et 15 mois et persistance des anticorps bactéricides un an après les deux doses à 13 et 15 mois

Antigène		Tranche d'âge	
		6 à 11 mois	12 à 23 mois
		Age de la vaccination	
		6, 8 mois	13, 15 mois
fHbp	1 mois après la 2 ^{ème} dose % 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)
	12 mois après la 2 ^{ème} dose		N=68

	% séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	74 % (61-83) 14 (9,4-20)		% séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	74 % (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	<u>1 mois après la 2^{ème} dose</u> % 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)	NadA	<u>1 mois après la 2^{ème} dose</u> % 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)
	<u>12 mois après la 2^{ème} dose</u> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=68 97 % (90-100) 70 (47-104)		<u>12 mois après la 2^{ème} dose</u> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=68 97 % (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	<u>1 mois après la 2^{ème} dose</u> % 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)	PorA P1.4	<u>1 mois après la 2^{ème} dose</u> % 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)
	<u>12 mois après la 2^{ème} dose</u> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=68 18 % (9-29) 1,65 (1,2-2,28)		<u>12 mois après la 2^{ème} dose</u> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=68 18 % (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	<u>1 mois après la 2^{ème} dose</u> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=46 63 % (48-77) 11 (7,07-16)	NHBA	<u>1 mois après la 2^{ème} dose</u> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=46 63 % (48-77) 11 (7,07-16)
	<u>12 mois après la 2^{ème} dose</u> % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N=65 38 % (27-51) 3,7 (2,15-6,35)		<u>12 mois après la 2^{ème} dose</u> % 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 atteint un hSBA \geq 1:4 (dans la tranche d'âge de 6 à 11 mois) et un hSBA \geq 1:5 (dans la tranche d'âge de 12 à 23 mois).

** MGT = moyenne géométrique des titres.

Dans un groupe supplémentaire de 67 enfants évalués après vaccination avec Bexsero à l'âge de 40 à 44 mois dans deux études d'extension (N=36 et N=29-31 respectivement), une augmentation des titres hSBA des quatre antigènes de référence a été observée. Les pourcentages de sujets séropositifs étaient de 100 % pour les antigènes fHbp et NadA ; de 94 % et de 90 % pour le PorA P1.4 ; de 89 % et de 72 % pour le NHBA.

Immunogénicité chez les adolescents (à partir de 11 ans) et les adultes

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant atteint un hSBA \geq 1:4 (dans la tranche d'âge de 6 à 11 mois) et un hSBA \geq 1:5 (dans la tranche d'âge de 12 à 23 mois).

** MGT = moyenne géométrique des titres.

Immunogénicité chez les enfants âgés de 2 à 10 ans

Des adolescents ont reçu deux doses de Bexsero avec des intervalles de un, deux ou six mois entre les doses ; ces données sont résumées dans les tableaux 5 et 6. Dans l'étude portant sur les adultes, les données ont également été recueillies après deux doses de Bexsero avec un intervalle d'un ou deux mois entre les doses (voir tableau 5).

Les schémas vaccinaux à deux doses administrées avec un intervalle d'un ou deux mois ont montré des réponses immunitaires similaires chez les adultes et les adolescents. Des réponses similaires ont également été observées chez les adolescents ayant reçu deux doses de Bexsero avec un intervalle de six mois.

Tableau 5. Réponses en anticorps bactéricides sériques chez les adolescents ou les adultes un mois après l'administration de deux doses de Bexsero selon des schémas différents en deux doses

Antigène		Age de 2 à 5 ans	Age de 6 à 10 ans
fHbp	% séropositif* (IC à 95 %)	N=99 100 % (96-100)	N=287 99 % (96-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	140 (112-175)	112 (96-130)
NadA	% séropositif* (IC à 95 %)	N=99 99 % (95-100)	N=291 100 % (98-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	584 (466-733)	457 (392-531)
PorA P1.4	% séropositif* (IC à 95 %)	N=100 98 % (93-100)	N=289 99 % (98-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	42 (33-55)	40 (34-48)
NHBA	% séropositif* (IC à 95 %)	N=95 91 % (83-96)	N=275 95 % (92-97)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	23 (18-30)	35 (29-41)

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant atteint un hSBA \geq 1:4 (contre les souches de référence pour les antigènes fHbp, NadA et

L'immunogénicité après deux doses de Bexsero administrées soit à un ou deux mois d'intervalle chez les enfants de 2 à 10 ans a été évaluée dans une étude clinique initiale de phase III et son étude d'extension. Dans l'étude initiale, dont les résultats sont résumés dans le tableau 5, les participants ont reçu deux doses de Bexsero à deux mois d'intervalle. Les taux de séropositivité et les MGT en hSBA contre chacun des antigènes du vaccin étaient élevés après un schéma vaccinal de deux doses chez les enfants (tableau 5).

Tableau 5. Réponses en anticorps bactéricides sériques 1 mois après administration de la deuxième dose de Bexsero chez les enfants âgés de 2 à 10 ans avec un intervalle de 2 mois entre les 2 doses.

Antigène		Age de 2 à 5 ans	Age de 6 à 10 ans
fHbp	% séropositif* (IC à 95 %)	N=99 100 % (96-100)	N=287 99 % (96-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	140 (112-175)	112 (96-130)
NadA	% séropositif* (IC à 95 %)	N=99 99 % (95-100)	N=291 100 % (98-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	584 (466-733)	457 (392-531)
PorA P1.4	% séropositif* (IC à 95 %)	N=100 98 % (93-100)	N=289 99 % (98-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	42 (33-55)	40 (34-48)
NHBA	% séropositif* (IC à 95 %)	N=95 91 % (83-96)	N=275 95 % (92-97)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	23 (18-30)	35 (29-41)

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant atteint un hSBA \geq 1:4 (contre les souches de référence pour les antigènes fHbp, NadA et PorA P1.4) et un hSBA \geq 1:5 (contre la souche de référence pour l'antigène NHBA)

** MGT = moyenne géométrique des titres.

PorA P1.4) et un hSBA $\geq 1:5$ (contre la souche de référence pour l'antigène NHBA)

** MGT = moyenne géométrique des titres.

Dans l'étude portant sur les adolescents, les réponses bactéricides après l'administration de deux doses de Bexsero ont été stratifiées selon que leurs titres hSBA initiaux étaient inférieurs ou égaux ou supérieurs à 1:4. Les taux de séroréponse et les pourcentages de sujets présentant au moins un titre hSBA multiplié par 4 par rapport au titre initial un mois après la deuxième dose de Bexsero sont résumés dans le tableau 6. Après la vaccination avec Bexsero, un pourcentage élevé de sujets étaient séropositifs et présentaient des titres hSBA multipliés par 4, indépendamment du statut avant la vaccination.

Tableau 6. Pourcentage d'adolescents présentant une séroréponse et des titres bactéricides au moins multipliés par 4 un mois après l'administration de deux doses de Bexsero selon des schémas différents en deux doses, stratifiés selon les titres pré-vaccinaux

Antigène		Age de 35 à 47 mois	Age de 4 à 7 ans	Age de 8 à 10 ans
fHbp	% séropositif* (IC à 95 %)	N=98 100 % (96,3-100)	N=54 98 % (90,1-99,95)	N=34 100 % (89,7-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	107 (84-135)	76,62 (54-108)	52,32 (34-81)
NadA	% séropositif* (IC à 95 %)	N=98 100 % (96,3-100)	N=54 100 % (93,4-100)	N=34 100 % (89,7-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	631 (503-792)	370,41 (264-519)	350,49 (228-540)
PorA P1.4	% séropositif* (IC à 95%)	N=98 100 % (96,3-100)	N=54 100 % (93,4-100)	N=33 100 % (89,4-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	34 (27-42)	30,99 (28-49)	30,75 (20-47)
NHBA	% séropositif* (IC à 95 %)	N=91 75 % (64,5-83,3)	N=52 69 % (54,9-81,3)	N=34 76 % (58,8-89,3)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	12 (7,57-18)	9,33 (5,71-15)	12,35 (6,61-23)

Dans l'étude d'extention au cours de laquelle deux doses de Bexsero ont été administrées à un mois d'intervalle chez des enfants non vaccinés, des pourcentages élevés de sujets étaient séropositifs un mois après la deuxième dose. Une réponse immunitaire précoce après la première dose a également été évaluée. Les pourcentages de sujets séropositifs (c'est-à-dire ayant un hSBA d'au moins 1:4) entre les souches variaient de 46 % à 95 % un mois après la première dose et de 69 % à 100 % un mois après la seconde dose (tableau 6).

Tableau 6. Réponses en anticorps bactéricides sériques 1 mois après administration de la deuxième dose de Bexsero chez des enfants âgés de 2 à 10 ans avec un intervalle d'un 1 mois entre les 2 doses

Antigène		Age de 35 à 47 mois	Age de 4 à 7 ans	Age de 8 à 10 ans
fHbp	% séropositif* (IC à 95 %)	N=98 100 % (96,3-100)	N=54 98 % (90,1-99,95)	N=34 100 % (89,7-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	107 (84-135)	76,62 (54-108)	52,32 (34-81)
NadA	% séropositif* (IC à 95 %)	N=98 100 % (96,3-100)	N=54 100 % (93,4-100)	N=34 100 % (89,7-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	631 (503-792)	370,41 (264-519)	350,49 (228-540)
PorA P1.4	% séropositif* (IC à 95%)	N=98 100 % (96,3-100)	N=54 100 % (93,4-100)	N=33 100 % (89,4-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	34 (27-42)	30,99 (28-49)	30,75 (20-47)
NHBA	% séropositif* (IC à 95 %)	N=91 75 % (64,5-83,3)	N=52 69 % (54,9-81,3)	N=34 76 % (58,8-89,3)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	12 (7,57-18)	9,33 (5,71-15)	12,35 (6,61-23)

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant atteint un hSBA $\geq 1:4$ (contre les souches de référence pour les antigènes fHbp, NadA et PorA P1.4) et un hSBA $\geq 1:5$ (contre la souche de référence pour l'antigène NHBA)

** MGT = moyenne géométrique des titres.

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant atteint un hSBA \geq 1:4 (contre les souches de référence pour les antigènes fHbp, NadA et PorA P1.4) et un hSBA \geq 1:5 (contre la souche de référence pour l'antigène NHBA)

** MGT = moyenne géométrique des titres.

La même étude d'extension a également évalué la persistance des anticorps et la réponse à une dose de rappel chez les enfants ayant reçu une primovaccination en deux doses aux âges de 2 à 5 ans ou de 6 à 10 ans. Après 24 à 36 mois, les pourcentages de sujets séropositifs (c'est-à-dire atteignant un hSBA d'au moins 1:4) diminuaient, variant selon les souches de 21 % à 74 % chez les enfants âgés de 4 à 7 ans et de 47 % à 86 % chez les enfants âgés de 8 à 12 ans. La réponse à une dose de rappel administrée 24 à 36 mois après la primovaccination était révélatrice d'une mémoire immunitaire puisque les pourcentages de sujets séropositifs variaient selon les souches de 93 % à 100 % chez les enfants âgés de 4 à 7 ans et de 96 % à 100 % chez les enfants âgés de 8 à 12 ans.

Immunogénicité chez les adolescents (à partir de 11 ans) et les adultes

Des adolescents ont reçu deux doses de Bexsero avec des intervalles de un, deux ou six mois entre les doses ; ces données sont résumées dans les tableaux 7 et 8.

Dans des études chez les adultes, les données ont été recueillies après deux doses de Bexsero avec un intervalle d'un ou deux mois entre les doses (voir tableau 9).

Les schémas vaccinaux en deux doses administrées avec un intervalle d'un ou deux mois ont montré des réponses immunitaires similaires chez les adultes et les adolescents. Des réponses similaires ont également été observées chez les adolescents ayant reçu deux doses de Bexsero avec un intervalle de six mois.

Tableau 7. Réponses en anticorps bactéricides sériques chez les adolescents un mois après l'administration de deux doses de Bexsero selon des schémas différents en deux doses et persistance des anticorps bactéricides 18 à 23 mois après la deuxième dose

Antigène		0, 1 mois	0, 2 mois	0, 6 mois
fHbp	1 mois après la 2 ^{ème} dose	N=638	N=319	N=86
	% séropositifs* (IC à 95 %)	100 % (99-100)	100 % (99-100)	100 % (99-100)

	MGT hSBA** (IC à 95 %)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)
	18-23 mois après la 2 ^{ème} dose	N=102	N=106	N=49
	% séropositifs (IC à 95 %)	82 % (74- 89)	81 % (72- 88)	84 % (70- 93)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	29 (20-42)	34 (24-49)	27 (16-45)
NadA	1 mois après la 2 ^{ème} dose	N=639	N=320	N=86
	% séropositifs (IC à 95 %)	100 % (99-100)	99 % (98-100)	99 % (94-100)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)
	18-23 mois après la 2 ^{ème} dose	N=102	N=106	N=49
	% séropositifs (IC à 95 %)	93 % (86- 97)	95 % (89- 98)	94 % (83- 99)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	40 (30-54)	43 (33-58)	65 (43-98)
PorA P1.4	1 mois après la 2 ^{ème} dose	N=639	N=319	N=86
	% séropositifs (IC à 95 %)	100 % (99-100)	100 % (99-100)	100 % (96-100)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)
	18-23 mois après la 2 ^{ème} dose	N=102	N=106	N=49
	% séropositifs (IC à 95 %)	75 % (65- 83)	75 % (66- 83)	86 % (73- 94)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	17 (12-24)	19 (14-27)	27 (17-43)
NHBA	1 mois après la 2 ^{ème} dose	N=46	N=46	‡
	% séropositifs (IC à 95 %)	100 % (92-100)	100 % (92-100)	‡
	MGT hSBA (IC à 95 %)	99 (76-129)	107 (82-140)	‡
* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA ≥ 1:4.				

** MGT = moyenne géométrique des titres.

Dans l'étude chez les adolescents, les réponses bactéricides après l'administration de deux doses de Bexsero ont été stratifiées selon que leurs titres hSBA initiaux étaient inférieurs ou égaux ou supérieurs à 1:4. Les taux de séroréponse et les pourcentages de sujets présentant au moins un titre hSBA multiplié par 4 par rapport au titre initial un mois après la deuxième dose de Bexsero sont résumés dans le tableau 8. Après la vaccination par Bexsero, un pourcentage élevé de sujets étaient séropositifs et présentaient des titres hSBA multipliés par 4, indépendamment du statut avant la vaccination.

Tableau 8. Pourcentage d'adolescents présentant une séroréponse et des titres bactéricides au moins multipliés par 4 un mois après l'administration de deux doses de Bexsero selon des schémas différents en deux doses, stratifiés selon les titres pré-vaccinaux

Antigène			0, 1 mois	0, 2 mois	0, 6 mois
fHbp	% séropositifs* après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux <1:4	N=369 100 % (98-100)	N=179 100 % (98-100)	N=55 100 % (94-100)
		titres pré-vaccinaux ≥1:4	N=269 100 % (99-100)	N=140 100 % (97-100)	N=31 100 % (89-100)
	% sujets ayant un titre multiplié par 4 après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux <1:4	N=369 100 % (98-100)	N=179 100 % (98-100)	N=55 100 % (94-100)
		titres pré-vaccinaux ≥1:4	N=268 90 % (86-93)	N=140 86 % (80-92)	N=31 90 % (74-98)
NadA	% séropositifs après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux <1:4	N=427 100 % (99-100)	N=211 99 % (97-100)	N=64 98 % (92-100)
		titres pré-vaccinaux ≥1:4	N=212 100 % (98-100)	N=109 100 % (97-100)	N=22 100 % (85-100)
	% sujets ayant un titre multiplié par 4	titres pré-vaccinaux <1:4	N=426 99 % (98-100)	N=211 99 % (97-100)	N=64 98 % (92-100)

	4 après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux ≥1:4	N=212 96 % (93-98)	N=109 95 % (90-98)	N=22 95 % (77-100)
PorA P1.4	% séropositifs après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux <1:4	N=427 100 % (98-100)	N=208 100 % (98-100)	N=64 100 % (94-100)
		titres pré-vaccinaux ≥1:4	N=212 100 % (98-100)	N=111 100 % (97-100)	N=22 100 % (85-100)
	% sujets ayant un titre multiplié par 4 après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux <1:4	N=426 99 % (98-100)	N=208 100 % (98-100)	N=64 100 % (94-100)
		titres pré-vaccinaux ≥1:4	N=211 81 % (75-86)	N=111 77 % (68-84)	N=22 82 % (60-95)
NHBA	% séropositifs après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux <1:4	N=2 100 % (16-100)	N = 9 100% (66-100)	⋮
		titres pré-vaccinaux ≥1:4	N=44 100 % (92-100)	N=37 100 % (91-100)	⋮
	% sujets ayant un titre multiplié par 4 après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux <1:4	N=2 100 % (16-100)	N=9 89 % (52-100)	⋮
		titres pré-vaccinaux ≥1:4	N=44 30 % (17-45)	N=37 19 % (8-35)	⋮

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA ≥ 1:4.

Les données de persistance des anticorps chez les adolescents ont été obtenues dans le cadre d'une étude d'extension de phase III. Environ 7,5 ans après une primovaccination en deux doses, le pourcentage de sujets avec un hSBA ≥ 1:4 diminuait, variant selon les souches de 29 % à 84 %. La réponse à une dose de rappel administrée 7,5 ans après la primovaccination indiquait une mémoire immunitaire puisque les pourcentages de sujets atteignant un hSBA ≥ 1:4 variaient selon les souches de 93 % à 100 %.

Les données de persistance des anticorps chez les adolescents ont également été évaluées dans une autre étude initiale de phase III. Environ 4 ans après une primovaccination en deux doses, les

pourcentages de sujets avec un hSBA \geq 1:5 ont généralement diminué en fonction des souches, passant d'un intervalle de 68 % à 100 % après la deuxième dose à un intervalle de 9 % à 84 %.

La réponse à une dose de rappel administrée 4 ans après une primovaccination indiquait une mémoire immunitaire puisque les pourcentages de sujets avec un hSBA \geq 1:5 variaient selon les souches de 92 % à 100 %.

Tableau 9. Réponses en anticorps bactéricides sériques chez les adultes après l'administration de deux doses de Bexsero selon des schémas différents en deux doses

Antigène		0, 1 mois	0, 2 mois
fHbp	1 mois après la 2 ^e dose	N=28	N=46
	% séropositifs* (IC à 95 %)	100 % (88-100)	100 % (92-100)
	MGT hSBA** (IC à 95 %)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	1 mois après la 2 ^e dose	N=28	N=46
	% séropositifs (IC à 95 %)	100 % (88-100)	100 % (92-100)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 mois après la 2 ^e dose	N=28	N=46
	% séropositifs (IC à 95 %)	96 % (82-100)	91 % (79-98)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	47 (30-75)	32 (21-48)

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA \geq 1:4.

** MGT = moyenne géométrique des titres.

La réponse bactéricide sérique à l'antigène NHBA n'a pas été évaluée.

Immunogénicité dans les populations spéciales

Enfants et adolescents avec un déficit en complément, une asplénie ou une dysfonction splénique

	<p>Au cours d'une étude clinique de phase III, des enfants et adolescents de 2 à 17 ans avec un déficit en complément (40), une asplénie ou une dysfonction splénique (107), et des enfants sains du même âge (85) ont reçu 2 doses de Bexsero à 2 mois d'intervalle. Un mois après le schéma de vaccination en 2 doses, la proportion de sujets avec hSBA \geq 1:5 chez les patients avec un déficit en complément et une asplénie ou une dysfonction splénique étaient respectivement de 87 % et 97 % pour l'antigène fHbp, 95 % et 100 % pour l'antigène NadA, 68 % et 86 % pour l'antigène PorA P1.4, 73 % et 94 % pour l'antigène NHBA, indiquant une réponse immunitaire chez ces sujets immunodéprimés. La proportion de sujets sains avec hSBA \geq 1:5 étaient de 98 % pour l'antigène fHbp, 99 % pour l'antigène NadA, 83 % pour l'antigène PorA P1.4, et 99 % pour l'antigène NHBA.</p>
<p>L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Bexsero dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique sur la prévention de l'infection méningococcique causée par <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe B (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).</p>	<p><u>Impact de la vaccination sur l'incidence de la maladie</u></p> <p>Au Royaume-Uni, Bexsero a été introduit dans le programme national de vaccination (National Immunisation Programme, NIP) en septembre 2015 en utilisant un schéma à deux doses chez les nourrissons (aux âges de 2 et 4 mois) suivi d'une dose de rappel (à l'âge de 12 mois). Dans ce contexte, Public Health England a mené une étude observationnelle de 3 ans au niveau national couvrant l'ensemble de la cohorte de naissance. Après trois ans de programme, une réduction statistiquement significative de 75% [taux d'incidence de 0,25 (IC à 95%: 0,19; 0,36)] dans les cas de IIM causée par <i>Neisseria meningitidis</i> groupe B a été observée chez les nourrissons éligibles au vaccin, indépendamment du statut vaccinal des nourrissons ou de la couverture prévue de la souche méningococcique du groupe B.</p> <p>L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Bexsero dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique sur la prévention de l'infection méningococcique causée par <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe B (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).</p>