

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué à l'anatoxine tétanique

MENQUADFI,

poudre et solvant pour solution injectable

Modification des conditions de l'inscription à la suite de l'actualisation des recommandations de la HAS de 2024

Adopté par la Commission de la transparence le 3 juillet 2024

- Vaccin anti méningococcique
- Adultes / Adolescents / Enfant (≥ 12 mois)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement dans l'immunisation active des sujets contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W-135 et Y, selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS du 7 mars 2024 et du 27 juin 2024.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

La Commission de la transparence considère que MENQUADFI (vaccin méningococcique groupe A, C, W-135 et Y) doit être utilisé selon son AMM et conformément aux recommandations de la HAS du 7 mars 2024 et du 27 juin 2024 relatives à la stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques, à savoir :

- compte tenu des données d'interchangeabilité, une vaccination initiée avec un vaccin monovalent C chez les nourrissons peut être poursuivie avec un vaccin méningococcique tétravalent ACWY et qu'une vaccination ACWY initiée avant 12 mois peut être poursuivie avec NIMENRIX ou MENQUADFI. Le rappel peut se faire avec un vaccin tétravalent ACWY indiqué chez le nourrisson âgé de 12 mois et plus (interchangeabilité possible, cf. recommandation de la HAS du 27 juin 2024) ;
- chez les adolescents entre 11 et 14 ans et chez les 15-24 ans en rattrapage pour la prévention des infections invasives à méningocoques de sérogroupe A, C, W-135 et Y.

La place de MENQUADFI (vaccin méningococcique groupe A, C, W-135 et Y) pour les populations particulières, les professionnels et autour d'un ou plusieurs cas d'infections invasives à méningocoques, selon son AMM, à partir de 12 mois, est maintenue.

La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les infections à méningocoques et les complications

	associées (<i>purpura fulminans</i>). Une bonne couverture vaccinale est indispensable.
Service médical rendu (SMR)	L'actualisation de la stratégie vaccinale selon les recommandations de la HAS en vigueur datant du 7 mars 2024 et du 27 juin 2024, n'est pas de nature à modifier le niveau de service médical rendu qui reste IMPORTANT dans l'immunisation active des sujets contre les maladies méningococciques invasives dues aux <i>Neisseria meningitidis</i> des groupes A, C, W-135 et Y.
Intérêt de santé publique (ISP)	MENQUADFI (vaccin méningococcique groupe A, C, W-135 et Y) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	L'actualisation de la stratégie vaccinale selon aux recommandations de la HAS en vigueur datant du 7 mars 2024 et du 27 juin 2024, n'est pas de nature à modifier le niveau d'amélioration du service médical rendu dans l'immunisation active des sujets contre les maladies méningococciques invasives dues aux <i>Neisseria meningitidis</i> des groupes A, C, W-135 et Y (ASMR V chez les sujets à partir de 12 mois selon l'avis du 6 octobre 2021).
Population cible	– 12 360 000 sujets pendant la phase initiale de mise en place de la stratégie vaccinale des recommandations ; – 1 533 000 sujets après une période transitoire ayant permis aux populations éligibles au rattrapage d'être vaccinées.
Demande de données	La Commission de la Transparence soutient la demande formulée dans les recommandations vaccinales de la HAS de mars 2024, de mettre en place des études décrivant le portage méningococcique en France, ainsi que des études d'efficacité vaccinale dans le contexte français pour la vaccination dirigée contre les sérogroupes ACWY et B.
Recommandations particulières	➔ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission rappelle que : – les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque peuvent être pris en charge par leur employeur selon l'article R4426-6 du code du travail : « sur proposition du médecin du travail, l'employeur recommande aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées » – le recours à la vaccination chez les sujets exposés transitoirement du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe A, W-135 ou Y est une décision qui revient aux autorités régionales ou nationales et relève d'une prise en charge par les Agences Régionales de Santé (ARS) au titre de la lutte contre les épidémies. La HAS précise que la stratégie de vaccination anti-méningococcique sera actualisée en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, des autorisations de mise sur le marché des vaccins méningococciques (notamment avec une plus large couverture des souches circulantes), et selon l'évolution de la situation épidémiologique.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie	6
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	9
3.	Synthèse des données	9
3.1	Données disponibles	9
3.2	Synthèse des données	12
3.2.1	Données issues des recommandations de la HAS de mars 2024	12
3.2.2	Données issues des recommandations de la HAS de juin 2024	16
4.	Discussion	16
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	17
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	21
5.3	Service Médical Rendu	21
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5	Population cible	22
5.6	Demande de données	23
5.7	Autres recommandations de la Commission	23
6.	Annexes	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Modification des conditions d'inscription à la suite de l'actualisation des recommandations relatives à la stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques émises par la HAS en 2024.
Précisions	Dans un contexte d'évolution défavorable de l'épidémiologie des IIM, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS le 25 avril 2023 afin d'évaluer la pertinence d'actualiser les recommandations relatives à la stratégie de vaccination contre les IIM des sérogroupes ACWY et B, en particulier chez les nourrissons, les adolescents et/ou les jeunes adultes. Révision de la stratégie contre les sérogroupes ACWY et B avec pour objectifs : – L'intégration des vaccins tétravalents contre les méningocoques ACWY en remplacement du monovalent C dans le calendrier vaccinal chez les nourrissons, les adolescents et/ou les jeunes adultes et ; – L'élargissement du vaccin monovalent contre le méningocoque B chez les adolescents et/ou aux jeunes adultes.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « MENQUADFI est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les infections invasives à méningocoques dues aux <i>Neisseria meningitidis</i> des groupes A, C, W et Y. Ce vaccin doit être utilisé selon les recommandations officielles en vigueur. »
DCI (code ATC)	Méningocoques A, C, Y, W-135, polysaccharidiques tétravalents purifiés conjugués (J07AH08)
Présentations concernées	MENQUADFI, poudre et solvant pour solution injectable – 1 flacon en verre unidose de 0,5 mL avec seringue + 2 aiguilles (CIP : 34009 302 442 1 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	SANOFI PASTEUR EUROPE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure d'octroi) : 18 novembre 2020 (centralisée) Date des rectificatifs et teneur : 31/02/2023 : rubriques posologie (données de persistance à 7 ans), précaution (une décroissance des titres en anticorps contre le séro groupe A), interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions (la réponse immunitaire de MENQUADFI n'a pas été affectée lorsqu'un vaccin contre le méningocoque de séro groupe B a été co-administré), effets indésirables et propriétés pharmacodynamiques AMM associée à un PGR.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	MENQUADFI doit être administré en une dose unique (0,5 mL). Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un vaccin méningococcique tétravalent conjugué (groupes A, C, W-135 et Y).

Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : ➔ AMM aux Etats-Unis MENQUADFI a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 24 avril 2020 dans l'indication suivante : « MenQuadfi is a vaccine indicated for active immunization for the prevention of invasive meningococcal disease caused by <i>Neisseria meningitidis</i> serogroups A, C, W, and Y. MenQuadfi is approved for use in individuals 2 years of age and older. MenQuadfi does not prevent <i>N. meningitidis</i> serogroup B disease ». Recommandation vaccinale en population générale aux Etats-Unis : vaccination à 11 ou 12 ans ACWY et rappel à 16 ans. ➔ Prise en charge dans l'Union européenne – Royaume-Uni : vaccination C à 1 an, puis chez les 13-15 ans. – Pays-Bas : vaccination ACWY à 14 mois puis chez les 14 ans (rattrapage jusqu'à 18 ans). – Suisse : vaccination ACWY à 12-18 mois, puis chez les 11-15 ans. – Belgique : vaccination ACWY à 15 mois puis chez les 14-16 ans – Italie : vaccination ACWY à 12 mois, puis chez les 12-18 ans. – Espagne : vaccination C ou ACWY à 4 mois, selon politique régionale, vaccination C ou ACWY à 12 mois, selon la politique vaccinale décidée et mise en œuvre par chacune des régions, vaccination ACWY à 12-14 ans (rattrapage jusqu'à 18 ans). – Luxembourg : vaccination AWY en utilisant un vaccin quadrivalent (ACWY) lors de la vaccination universelle contre le méningocoque C à 13 mois et lors du rappel à 15 ans.
Rappel des évaluations précédentes	Le 6 octobre 2021, la CT a rendu un avis favorable à l'inscription de MENQUADFI (vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué à l'anatoxine tétanique) dans l'indication suivante : « Immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les maladies méningococciques invasives dues aux <i>Neisseria meningitidis</i> des groupes A, C, W-135 et Y ». La CT lui a octroyé un SMR IMPORTANT dans l'indication AMM et uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 11 mars 2021 et une ASMR V dans la prévention des infections invasives méningococciques de sérogroupe A, C, W et Y, par rapport à MENVEO et NIMENRIX (vaccins méningococciques conjugués tétravalent A, C, W et Y)¹.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 12 juin 2024. • Autre passage : 3 juillet 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) : Méningites France-Association Audrey – Expertise externe : Oui

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à MENQUADFI. 6 octobre 2021. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - MENQUADFI \(vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis-de-la-commission-de-la-transparence/avis-de-la-commission-de-la-transparence-relatif-a-menquadfi) [Consulté le 17/07/2024].

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie²

Description de la maladie

Les infections à méningocoques sont dues à une bactérie, *Neisseria meningitidis*, principalement de sérogroupes A, B, C, W, X et Y. Si l'acquisition d'un méningocoque conduit le plus souvent à un portage asymptomatique, elle est rarement suivie d'une infection invasive à méningocoque. Les infections invasives à méningocoques (IIM) sont dominées par les méningites et les méningococcémies (bactériémies à méningocoques) aiguës, dont le *purpura fulminans*.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les symptômes débutent en général 1 à 4 jours après l'infection et varient selon les tissus infectés mais également selon l'âge. La plupart des cas de méningite et/ou de septicémie à méningocoques non traités sont mortels. Toute suspicion d'IIM nécessite une prise en charge médicale rapide et un transfert en urgence en milieu hospitalier. Le traitement curatif repose sur une antibiothérapie en urgence. Même avec des soins appropriés, le décès survient dans environ 10 % des cas et des séquelles permanentes peuvent concerner 10 à 40 % des survivants (séquelles cutanées, orthopédiques, neurologiques, cognitives, comportementales, etc.), en particulier chez les nourrissons et les adolescents.

Épidémiologie

L'épidémiologie des infections invasives à méningocoques est caractérisée par un rebond épidémique observé depuis 2022 montrant, par rapport aux années avant la pandémie de COVID-19, une augmentation globale des IIM W et Y, une stabilisation des IIM B et une baisse maintenue des IIM C.

Au total, 560 cas d'IIM ont été déclarés en 2023, soit une augmentation de 72 % par rapport à 2022. Parmi eux, 44 % étaient liés au séro groupe B (240 cas), 29 % au séro groupe W (160 cas), 24 % au séro groupe Y (130 cas) et une part très faible du séro groupe C (< 1 % des cas). La présence d'un *purpura fulminans* a été rapporté pour 18 % des cas d'IIM (23 % pour les IIM B, 16 % pour les IIM W, et 11 % pour les IIM Y).

Les nourrissons de moins de 1 an et jeunes enfants de moins de 5 ans restaient les plus à risque d'IIM B : le séro groupe B représentait près de 60 % des cas mais en déclin par rapport à 2022 (67 % des cas en 2022), tandis que les sérogroupes Y et W représentaient une part croissante de cas avec 41 % des cas chez les moins de 5 ans (versus 30 % en 2022).

Les IIM W affectaient à la fois les nourrissons et les adultes de différents groupes d'âges tandis que les IIM Y étaient plus fréquentes chez les personnes âgées mais affectaient également les adultes les plus jeunes.

Une létalité élevée des IIM W (19 %) a été observée en comparaison des autres sérogroupes (7 % pour les IIM B et 8 % pour les IIM Y), confirmant la virulence des souches du séro groupe W/cc11 et suggérant une virulence accrue des souches W/cc9316 en comparaison à la période pré-pandémique.

² HAS. Stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques. Révision de la stratégie contre les sérogroupes ACWY et B. 7 mars 2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460601/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-invasives-a-meningocoques-revision-de-la-strategie-contre-les-serogroupes-acwy-et-b [Consulté le 17/07/2024].

2.2 Prise en charge actuelle

Toute suspicion d'IIM nécessite une prise en charge médicale rapide et un transfert en urgence en milieu hospitalier. Le traitement curatif repose sur une antibiothérapie en urgence, faisant appel à la classe des céphalosporines de 3^{ème} génération injectables : ceftriaxone ou céfotaxime.

En cas de suspicion clinique de *purpura fulminans*, cette antibiothérapie doit être administrée en pré-hospitalier. La rapidité de prise en charge hémodynamique du choc infectieux est essentielle pour le pronostic.

Pour rappel, en France, les recommandations générales en vigueur jusqu'en mars 2024 étaient :

- une vaccination obligatoire contre les IIM C avec un vaccin conjugué (vaccin NEISVAC ou MENJUGATE) pour tous les nourrissons à l'âge de 5 mois suivie d'une dose de rappel à 12 mois (la dose à 12 mois recommandée depuis 2010 et l'ajout d'une dose à 5 mois depuis 2016. À partir de 1 an, une vaccination recommandée pour toutes les personnes âgées de 12 mois à 24 ans révolus, n'ayant pas reçu de primovaccination antérieure, avec une dose unique de vaccin méningococcique C (vaccins NEISVAC ou MENJUGATE).
- depuis 2022, une vaccination contre les IIM B recommandée pour tous les nourrissons, avec une dose de vaccin BEXSERO à l'âge de 3 mois, une dose à 5 mois, et une dose à 12 mois (M3, M5, M12).
- une vaccination contre les IIM ACWY et B également recommandée dans des situations particulières, notamment chez les personnes à risque élevé d'IIM et leur entourage, ainsi que chez les personnels des laboratoires de recherche travaillant sur le méningocoque.

Les vaccins tétravalents dirigés contre les sérogroupes ACWY disponibles en France sont : NIMENRIX, MENQUADFI et MENVEO.

La HAS a élaboré en mars 2021 des recommandations vaccinales³ pour la prévention des infections invasives à méningocoques de séro groupe ACWY et a défini la place des vaccins méningococciques groupe A, C, W et Y, recommandant les vaccins méningococciques tétravalents dans les populations spécifiques suivantes :

- les personnes souffrant de déficit en fraction terminale du complément, recevant un traitement anti-complément, porteuses d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle et chez les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;
- les sujets contacts d'un cas d'IIM de séro groupe ACWY, dans les conditions prévues par l'instruction relative à la prophylaxie des IIM ;
- les situations d'hyperendémie d'IIM W.

Dans un contexte d'évolution défavorable de l'épidémiologie des IIM, à la demande de la Direction générale de la santé (DGS), la HAS a actualisé en mars 2024 ses recommandations relatives à la stratégie de vaccination contre les IIM des sérogroupes ACWY et B, en particulier chez les nourrissons, les adolescents et/ou les jeunes adultes.

³ HAS. Recommandation vaccinale contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y. Révision de la stratégie vaccinale et détermination de la place des vaccins méningococciques tétravalents. 11 mars 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3246378/fr/recommandation-vaccinalecontre-les-meningocoques-des-serogroupes-a-c-w-et-y. [Consulté le 17/07/2024].

Dans l'actualisation de ses recommandations de 2024^{2,4}, la HAS :

- recommande de rendre obligatoire la vaccination tétravalente chez tous les nourrissons, en remplacement de la vaccination méningococcique dirigée contre le séro groupe C, selon le schéma vaccinal à deux doses ci-après : une dose unique de primovaccination à l'âge de 6 mois suivie d'une dose de rappel à l'âge de 12 mois ;
- ne recommande pas la mise en place d'un rattrapage de la vaccination ACWY chez les enfants de plus d'un an ;
- recommande la vaccination tétravalente chez tous les adolescents selon un schéma à une dose administrée entre 11 et 14 ans, indépendamment de leur statut vaccinal et la mise en place à l'échelle nationale d'un rattrapage vaccinal chez les 15-24 ans ;
- précise que les recommandations en vigueur concernant la vaccination tétravalente dans les populations particulières, pour les professionnels et autour d'un ou plusieurs cas d'IIM demeurent inchangées.

Selon ces recommandations, il est à noter que la HAS « ne recommande pas à ce stade d'élargir à tous les adolescents la vaccination dirigée contre le séro groupe B. **La HAS préconise toutefois que la vaccination dirigée contre le séro groupe B puisse être remboursée chez tous les adolescents et jeunes adultes de 15 à 24 ans souhaitant se faire vacciner.** La HAS recommande en outre de renforcer la stratégie actuellement en vigueur contre le séro groupe B chez les nourrissons en rendant obligatoire cette vaccination actuellement recommandée, selon le schéma suivant : une première dose à l'âge de 3 mois, une dose à 5 mois et une dose de rappel à 12 mois (M3, M5, M12). La HAS recommande par ailleurs le maintien de la stratégie actuellement en vigueur chez les personnes à risque et en situation d'hyperendémie ».

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation, à savoir l'immunisation active des enfants (à partir de 1 ou 2 ans en fonction des spécialités), des adolescents et des adultes à risque d'exposition à *Neisseria meningitidis* des sérogroupe A, C, W-135 et Y, pour prévenir la maladie invasive :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
MENVEO (Vaccin méningo- coccique des groupes A, C, W- 135 et Y conjugué à la protéine CRM197 de la toxine de <i>Coryne- bacterium diphte- riae</i>) GSK Vaccines	Immunisation ac- tive des enfants (à partir de 2 ans), des adolescents et des adultes à risque d'exposi- tion à <i>Neisseria meningitidis</i> des sérogroupes A, C, W-135 et Y, pour prévenir la mala- die invasive.	19/01/2022 (Modifica- tion des conditions d'inscription suite à l'ac- tualisation des recom- mandations vaccinales)	Important (ISP)	L'actualisation de la stratégie vaccinale n'est pas de nature à modifier le niveau d'amélioration du service médical rendu chez les sujets âgés de 2 ans et plus dans les populations recommandées par la HAS en 2021.
		03/06/2015		Sans objet

⁴ HAS. Stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques. Evaluation de l'interchangeabilité des vaccins méningococciques tétravalents pour l'administration de la dose de rappel à l'âge de 12 mois. 27 juin 2024. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - Stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques - Évaluation de l'interchangeabilité des vaccins méningococciques tétravalents pour l'administration de la dose de rappel à l'âge de 12 mois \(has-sante.fr\)](#) [Consulté le 17/07/2024].

		(Inscription SS)		
		08/01/2014 (Extension d'indication)		
NIMENRIX (vaccin méningococcique conjugué à l'anatoxine tétanique des groupes A, C, W-135 et Y) Pfizer	Immunisation active des sujets à partir de 6 semaines contre les maladies méningococciques invasives dues aux <i>Neisseria meningitidis</i> des groupes A, C, W-135 et Y	06/10/2021 (Extension d'indication)	Important (ISP)	ASMR V dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, C, W-135, Y chez les enfants de 2 à 10 ans, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.
		05/12/2012 (Inscription coll)		ASMR I dans la prévention des infections invasives méningococciques de séro groupe A, C, W-135 et Y chez les enfants âgés de 6 semaines à 12 mois. ASMR I dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, W-135 et Y chez les enfants de 12 à 23 mois, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique. ASMR V chez les enfants de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet

2.3 Couverture du besoin médical

Actuellement, trois vaccins tétravalents ciblant les sérogroupes ACWY (MENVEO, NIMENRIX et MENQUADFI) sont disponibles. Les populations éligibles aux vaccins tétravalents diffèrent selon les vaccins :

- NIMENRIX chez les enfants (à partir de 6 semaines) ;
- MENQUADFI (à partir de 12 mois) ;
- MENVEO (à partir de 2 ans).

Le besoin médical est donc actuellement couvert par ces vaccins.

Néanmoins, il persiste un besoin de disposer de nouveaux vaccins ou stratégies vaccinales pour adapter l'efficacité vaccinale en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique et pour étoffer l'offre vaccinale notamment en cas de tension d'approvisionnement.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Les principales données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles à ce jour sont détaillées dans le RCP, les recommandations vaccinales du collège de la HAS relatives à la stratégie de vaccination contre les IIM^{2,3} et le précédent avis de la commission de la transparence¹.

A l'appui de sa demande, les principales nouvelles données depuis le dernier avis de la Commission de la Transparence soumises par le laboratoire sur le vaccin MENQUADFI ont été prises en compte dans l'élaboration des recommandations de la HAS en 2024.

Il s'agit de :

– Données d'immunogénicité :

- Deux études réalisées chez des adultes âgés de plus de 56 ans (population non retenue par les recommandations de la HAS) :
 - **Étude de phase II (MET44)**⁵, descriptive, ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance de MENQUADFI vs MENOMUNE chez 301 adultes naïfs de vaccination méningococcique, réalisée aux Etats-Unis ;
 - **Étude de phase III (MET49)**⁶, de non-infériorité, ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance de MENQUADFI vs MENOMUNE chez 907 adultes naïfs de vaccination méningococcique, réalisée aux Etats-Unis et à Porto Rico ;

- **Une étude (MEQ00065, Knuf et al., 2022)**⁷, de phase III, de non-infériorité/supériorité, en double aveugle modifié, ayant évalué l'immunogénicité à 30 jours et la tolérance contre le sérotype C induite par MENQUADFI par rapport à celle induite par NEISVAC (n=239) ou NIMENRIX (n=232) en 1 dose chez 705 enfants de 12 à 23 mois naïfs de vaccination méningococcique, réalisée en Allemagne, Danemark, Finlande ;

La supériorité de la réponse immunitaire vis-à-vis du méningocoque C de MENQUADFI comparée à celle de NIMENRIX était attestée par le taux de hSBA et MGT (ratio 16,3 ; 12,7-21,0) et par les taux de séroprotection (différence 10,43 % ; 5,68-16,20) et la non-infériorité a été démontrée. La supériorité était aussi attestée en matière de rSBA MGT (ratio 1,32 ; 5,68-16,20) comparée à celle de NEISVAC et la non-infériorité a été démontrée en matière de taux de séroprotection.

Dans cette étude, le profil de tolérance d'une dose de MENQUADFI administrée seule est comparable à celui des autres vaccins conjugués antiméningococciques NIMENRIX et NEISVAC. Aucun EI immédiat inattendu n'a été signalé dans l'étude et aucun événement indésirable grave lié au vaccin de l'étude ni aucun décès n'ont été signalés dans les groupes MENQUADFI, NIMENRIX, et NEISVAC.

- **Une étude de phase IIIb (MEQ00071)**⁸, de non-infériorité, en aveugle pour l'observateur, randomisée, en groupes parallèles, contrôlée versus un autre vaccin anti-méningococcique quadrivalent (groupes A, C, W-135, Y) conjugué (NIMENRIX) ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance du vaccin conjugué MenACWY par rapport à NIMENRIX, et lorsqu'il est administré seul ou en concomitance avec les vaccins 9vHPV (Papillomavirus Humain 9-valent) et Tdap-IPV (tétanos, diphtérie, coqueluche acellulaire et poliomyélite inactivée) chez des adolescents âgés de 10 à 17 ans.

– Durée de protection : trois études concernant la persistance de l'immunogénicité de MENQUADFI ainsi que la pertinence de son utilisation en tant que rappel :

- **Étude MET62**⁹, de phase III, multicentrique, en ouvert, évaluait la persistance de la réponse immunitaire et l'immunogénicité d'une dose de rappel de MENQUADFI chez 91 enfants âgés

⁵ Etude non publiée.

⁶ Etude non publiée.

⁷ Markus Knuf. et al. Comparing the meningococcal serogroup C immune response elicited by a tetanus toxoid conjugate quadrivalent meningococcal vaccine (MenACYW-TT) versus a quadrivalent or monovalent C tetanus toxoid conjugate meningococcal vaccine in healthy meningococcal vaccine-naïve toddlers: A randomised, controlled trial, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2022.

⁸ Díez-Domingo. et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine Versus Nimenrix in Healthy Adolescents: A Randomized Phase IIIb Multicenter Study. Infect Dis Ther (2024).

⁹ Piazza FM. et al. Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine administered as a booster dose in children vaccinated against meningococcal disease 3 years earlier as toddlers: A Phase III, open-label, multicenter study. Hum Vaccin Immunother. 2022 Dec 31;18(1):1-10.

de 4 à 5 ans ayant reçu une primovaccination par MENQUADFI (Groupe 1, n = 42) ou NIMENRIX (Groupe 2, n = 49) 3 ans auparavant. Les résultats ont montré que la proportion de sujets ayant des titres hSBA $\geq 1:8$ à l'inclusion est respectivement dans le groupe 1 versus le groupe 2 de : 66,7 % (IC₉₅ % : 50,5-80,4) versus 83,7 % (IC₉₅ % : 70,3-92,7) pour le séro-groupe A, 100 % (IC₉₅ % : 91-100) versus 57,1 % (IC₉₅ % : 42,2-71,2) pour le séro-groupe C, 97,6 % (IC₉₅ % : 87,4-99,9) versus 89,8 % (IC₉₅ % : 77,8-96,6) pour le séro-groupe Y, 97,6 % (IC₉₅ % : 87,4-99,9) versus 83,7 % (IC₉₅ % : 70,3-92,7) pour le séro-groupe W. Après une dose de rappel par MENQUADFI, plus de 97 % des sujets ont obtenu à J30 des titres hSBA $\geq 1:8$ pour chacun des sérogroupes.

Le profil de tolérance d'une dose de rappel de MENQUADFI chez l'enfant, 3 ans après une primovaccination par MENQUADFI ou NIMENRIX, est donc favorable et comparable à celui observé en primovaccination quel que soit le premier vaccin utilisé.

- **Étude MET59¹⁰**, de phase IIIB, en ouvert, multicentrique, ayant pour objectif de mesurer la persistance des anticorps circulants contre les méningocoques des sérogroupes ACWY, chez 570 enfants, adolescents et jeunes adultes âgés de 13 à 26 ans, ayant reçu 3 à 6 ans auparavant une dose de MENQUADFI (groupes 1, 3 et 4) ou de MENVEO (groupe 2), ainsi que la capacité de MENQUADFI à générer une réponse immunitaire de rappel lorsqu'il est administré seul ou avec un vaccin méningococcique B (groupe 1 : primovaccination par MENQUADFI et rappel par MENQUADFI, groupe 2 : primovaccination par MENVEO et rappel par MENQUADFI, groupe 3 : primovaccination par MENQUADFI et rappel par MENQUADFI associé à une dose de TRUMENBA, groupe 4 : primovaccination par MENQUADFI et rappel par MENQUADFI associé à une dose de BEXSERO). Les résultats à J0 ont montré que la proportion de sujets ayant des titres d'anticorps (hSBA $\geq 1:8$) était respectivement dans les groupes 1, 3 et 4 versus le groupe 2 de : 72,3 % (IC₉₅ % : 65,3-78,5) à 73,7 % (IC₉₅ % : 63,6-82,2) versus 71,1 % (IC₉₅ % : 64,0- 77,4) pour le séro-groupe A, 85,1 % (IC₉₅ % : 76,3-91,6) à 86,9 % (IC₉₅ % : 81,3-91,3) versus 52,6 % (IC₉₅ % : 45,3-59,9) pour le séro-groupe C, 79,1 % (IC₉₅ % : 72,6-84,6) à 88,3 % (IC₉₅ % : 80,0-94,0) versus 55,3 % (IC₉₅ % : 47,9-62,5) pour le séro-groupe Y et 86,9 % (IC₉₅ % : 81,3-91,3) à 91,4 % (IC₉₅ % : 83,8-96,2) versus 77,9 % (IC₉₅ % : 71,3-83,6) pour le séro-groupe W. Trente jours après une injection de rappel par MENQUADFI, plus de 93 % des sujets ont obtenu des titres hSBA $\geq 1/8$.

Le profil de tolérance d'une dose de rappel de MENQUADFI chez l'adolescent et le jeune adulte, 3 à 6 ans après une primovaccination par MENQUADFI ou NIMENRIX, est favorable quel que soit le premier vaccin utilisé et la co-administration ou non avec un vaccin anti-méningocoque B

- **Étude MEQ00066¹¹**, étude de phase III, chez 471 adultes (≥ 56 ans) primo vaccinés par MENQUADFI ou MENOMUNE issus des études MET49 et MET44 ; 385 sujets avaient reçu une primovaccination 3 ans auparavant par MENQUADFI et 86 l'avaient reçue 6 à 7 ans auparavant par un autre vaccin MenACWY qui n'est actuellement plus utilisé (MENOMUNE). L'immunité était mesurée par l'analyse de l'effet bactéricide du sérum utilisant le complément (hSBA) chez l'ensemble des 471 participants à J0, et à J8 et J30 chez les 86 recevant une dose de rappel. Ainsi, les résultats à J0 évaluaient la réponse immunitaire induite par la primovaccination. Le taux de séroprotection estimé par la moyenne géométrique des titres

¹⁰ Zambrano B. et al. Quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate booster vaccination in adolescents and adults: phase III randomized study. *Pediatr Res* 2023;94(3):1035-43.

¹¹ Robertson CA. et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACYW-TT) administered as a booster to adults aged ≥ 59 years: a phase III randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 2023;19(1):2160600.

d'anticorps (MGT) contre les sérogroupes étaient de 64 % pour le séro groupe A, 73 % pour le séro groupe C, 67 % pour le séro groupe W, et 68 % pour le séro groupe Y chez les patients ayant reçu une primovaccination par MENQUADFI 3 ans auparavant. Les auteurs signalaient que des résultats similaires étaient constatés chez les personnes primo vaccinées 6 à 7 ans auparavant quoique à un niveau moindre. Par ailleurs, le taux des personnes ayant eu une réponse d'anticorps aux différents sérogroupes (titres supérieurs ou égaux à 1/8) était de 79,3 % à 93 % chez les personnes primo vaccinées par MENQUADFI.

Le laboratoire a également déposé de nouvelles données cliniques concernant le vaccin MENQUADFI prises en compte dans les recommandations de la HAS de juin 2027 :

- **Une étude de phase III (MET52)¹²**, de non-infériorité, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, multicentrique, ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance du vaccin conjugué MenACWY -TT/ MENQUADFI, chez 788 nourrissons, à l'âge de 3 mois puis de 12-13 mois, de façon concomitante au vaccin méningococcique B (BEXSERO) ainsi que d'autres vaccins pédiatriques de routine recommandés au Royaume-Uni ;
- **Une étude de phase III (MET61)¹³**, de non-infériorité, randomisée, contrôlée, en groupes parallèles, multicentrique, ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance du vaccin conjugué MenACWY -TT/ MENQUADFI par rapport à :
 - MenACWY-CRM/ MENVEO administré selon un schéma 1+1 (6-7 mois et 12-13 mois) et de façon concomitante aux vaccins pédiatriques de routine chez des nourrissons et jeunes enfants, réalisée aux Etats-Unis ;
 - MenACWY-DT/ MENACTRA administré selon un schéma 1+1 (17-19 mois et 20-23 mois) chez des jeunes enfants aux USA.

Le vaccin MENQUADFI étant autorisé selon l'AMM à partir de 12 mois, les données chez les nourrissons de moins de 12 mois ne peuvent être retenues à ce jour.

3.2 Synthèse des données

3.2.1 Données issues des recommandations de la HAS de mars 2024

Dans le cadre de l'actualisation des recommandations relatives à la stratégie de vaccination contre les IIM de mars 2024, la HAS a pris en considération notamment les éléments suivants :

- **Les données de co-administration chez les adolescents et jeunes adultes (15-24 ans) :** les trois vaccins tétravalents (NIMENRIX, MENQUADFI et MENVEO) peuvent être co-administrés avec le vaccin protégeant contre la diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche. NIMENRIX, MENQUADFI et MENVEO peuvent être co-administrés avec les vaccins méningococciques dirigés contre le séro groupe B (BEXSERO et TRUMENBA) ; NIMENRIX et MENVEO avec le vaccin contre le HPV.
- **Les données d'interchangeabilité concernant les vaccins méningococciques ACWY (MENQUADFI, NIMENRIX, MENVEO) :** plusieurs études ont démontré leur capacité d'effet de rappel satisfaisant après une primovaccination par des vaccins tétravalents et, pour NIMENRIX

¹² Etude non publiée.

¹³ Etude non publiée.

et MENQUADFI, après une primovaccination avec un vaccin contre le méningocoque de séro groupe C. Conformément au résumé des caractéristiques des produits (RCP), les trois vaccins tétravalents peuvent être administrés en dose de rappel pour les personnes ayant reçu une primovaccination avec un autre vaccin méningococcique conjugué.

– **Les données d'efficacité vaccinale, d'impact et d'immunité de groupe^{14,15} :**

- **Chez les nourrissons de moins de 1 an** : aucune étude issue de la population maltaise (seul pays ayant mis en place une vaccination tétravalente chez les enfants âgés de moins de 1 an) n'a été identifiée ;
- **Chez les enfants de 12 mois et plus**, aux Pays-Bas, l'efficacité vaccinale contre les IIM W a été estimée à 92 %. Combinée à la vaccination à l'adolescence, la réduction du taux d'incidence des IIM W dans les groupes non éligibles à la vaccination tétravalente était de 57 %. Au Chili, la réduction du taux d'incidence des IIM W était de 92 % chez les nourrissons et de 41 % dans la population non éligible à la vaccination tétravalente. La réduction du taux d'incidence des IIM CWY était estimée à 45 % dans la population non éligible à la vaccination ;
- **Chez les adolescents**, en Australie, la vaccination tétravalente des 12 mois et plus est combinée à la vaccination adolescente. La réduction d'incidence des IIM CWY dans ces deux populations était estimée à 83 %. Aux Pays-Bas, la réduction d'incidence des IIM W des deux populations combinées a été de 82 %, IC_{95%} = [18 ; 96] des cas. En ce qui concerne la vaccination dirigée contre le séro groupe B, mise en place uniquement en Australie du Sud, l'EV était comprise entre 83,5 % et 89,4 %. Une réduction de 71 % des cas d'IIM B dans la population adolescente a été estimée. Cependant, ces niveaux élevés d'EV sont à interpréter avec précaution. Les estimations australiennes incluent la période pandémique, où le nombre de cas d'IIM B était plus faible, pouvant entraîner une surestimation de l'EV. Il est également important de rappeler que les estimations d'EV ne sont pas extrapolables d'un pays à l'autre en raison de la variabilité des souches circulantes et donc de la couverture vaccinale des souches.

– **L'effet sur le portage :**

- **Chez les moins de 1 an et les enfants âgés de 12 mois et plus** : aucune étude n'a été identifiée ;
- **Chez les adolescents**, la réduction de la prévalence du portage a été observée pour les séro groupes W et Y au Royaume-Uni, tandis que la méta-analyse de McMillan *et al.* a rapporté un effet non significatif. Cependant, les conclusions de la méta-analyse de McMillan *et al.* pourraient être dues aux limites méthodologiques des études incluses (critère de jugement principal évalué à seulement un mois après la vaccination et populations d'étude) et ne remettent pas en question les effets indirects de la vaccination tétravalente observés notamment au Royaume-Uni et aux Pays-Bas.

¹⁴ McMillan M. et al. Effectiveness of meningococcal vaccines at reducing invasive meningococcal disease and pharyngeal *Neisseria meningitidis* carriage: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2021;73(3):e609-e19.

¹⁵ Carr JP. et al. Impact of meningococcal ACWY conjugate vaccines on pharyngeal carriage in adolescents: evidence for herd protection from the UK MenACWY programme. Clin Microbiol Infect 2022;28(12):1649.e1-.e8.

- **Les données d'immunogénicité^{16,17} :**
 - **Chez les nourrissons de moins de 1 an et les enfants âgés de 12 mois et plus :** une immunogénicité a été démontrée quel que soit le vaccin tétravalent utilisé et quel que soit l'âge au moment de la primovaccination (2 doses espacées de 2 mois à partir de 6 semaines ou 1 dose à partir de 6 mois pour NIMENRIX, 1 dose à partir de 12 mois pour MENQUADFI et 1 dose à partir de 2 ans pour MENVEO).
 - **Chez les adolescents,** l'immunogénicité des vaccins MENQUADFI et NIMENRIX après une dose unique a été démontrée, ainsi que l'immunogénicité d'une dose unique de rappel.

- **Les données concernant la durée de protection^{10,11,18} :**
 - La durée de protection conférée par les vaccins méningococciques monovalents C et B ou tétravalents ACWY et la nécessité de rappels ne sont pas établies selon les données des autorisations de mise sur le marché (AMM). La durée de la réponse immunitaire *in vitro* est à considérer comme un délai « minimum » de persistance de l'immunité, sans préjuger de ce que la protection peut devenir au-delà du délai considéré dans chaque étude, et doit être interprétée en prenant en considération les études d'efficacité à long terme, l'analyse des échecs vaccinaux, et l'évolution de l'épidémiologie et du niveau de couverture vaccinale ;
 - **Chez les nourrissons de moins de 1 an et les enfants âgés de 12 mois et plus :** il a été démontré une persistance de la réponse immunitaire jusqu'à au moins 10 ans après la primovaccination par NIMENRIX. Pour MENQUADFI, la durée de protection a pu être estimée à au moins 3 ans. L'immunogénicité du vaccin MENVEO après administration d'une dose (chez l'enfant de 2-5 ans) diminue dès 1 an après la vaccination et cette diminution est confirmée 5 ans après la vaccination ;
 - **Chez les adolescents :** pour NIMENRIX, comme chez les nourrissons et jeunes enfants, il a été démontré une persistance de la réponse immunitaire jusqu'à au moins 10 ans après la primovaccination. Par ailleurs, la persistance de la réponse immunitaire augmente avec l'âge de primovaccination. Pour MENQUADFI, la durée de protection a été estimée à 6 ans minimum. Pour MENVEO, le vaccin entraîne une réponse immune qui reste constante jusqu'à 5 ans après la vaccination pour les sérogroupes C, W et Y et qui diminue légèrement pour le séro groupe A.

- **Les données de modélisation issues de la littérature :**
 - **Chez les nourrissons de moins de 1 an et les enfants âgés de 12 mois et plus :** au Canada, la vaccination tétravalente dans l'enfance en plus de la vaccination à l'adolescence entraînerait une réduction du nombre de cas quand l'incidence des IIM dues aux sérogroupes ACWY est élevée. Au Royaume-Uni, l'ajout d'une vaccination tétravalente dans l'enfance, en plus de la vaccination en routine chez les adolescents, n'apporterait qu'une réduction marginale des cas. Il faut cependant noter que la couverture vaccinale par les vaccins tétravalents chez les adolescents au Royaume-Uni, pendant les quatre premières

¹⁶ Serra L. et al. Review of clinical studies comparing meningococcal serogroup C immune responses induced by MenACWY-TT and monovalent serogroup C vaccines. Hum Vaccin Immunother 2021;17(7):2205-15.

¹⁷ Knuf M. et al. Comparing the meningococcal serogroup C immune response elicited by a tetanus toxoid conjugate quadrivalent meningococcal vaccine (MenACYW-TT) versus a quadrivalent or monovalent C tetanus toxoid conjugate meningococcal vaccine in healthy meningococcal vaccine-naïve toddlers: a randomised, controlled trial. Hum Vaccin Immunother 2022;18(5):2052657.

¹⁸ Cutland CL. et al. A phase 3, randomized, controlled, open-label study to evaluate the persistence up to 5 years of 1 or 2 doses of meningococcal conjugate vaccine MenACWY-TT given with or without 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 12-14-month-old children. Vaccine 2023;41(5):1153-60.

années du programme de vaccination, a été élevée (83 %), permettant ainsi une protection indirecte des enfants par la vaccination à l'adolescence.

- **Chez les adolescents :** au Chili, il a été évalué que le remplacement ou l'ajout d'une vaccination tétravalente chez les adolescents n'entraîneraient pas de bénéfice à court terme. En revanche, ces stratégies offrent un impact à long terme (25 ans). En Australie et en Norvège, la mise en place d'un programme de vaccination tétravalente chez les adolescents serait bénéfique. À noter qu'en Norvège, la stratégie de vacciner les adolescents à 15 ans dominerait sur la stratégie de vaccination à 18 ans.

– **Les résultats de la modélisation effectuée à partir des données françaises :**

Concernant la vaccination tétravalente dirigée contre les sérogroupes ACWY, les résultats suggèrent qu'il pourrait être pertinent de commencer par cibler les nourrissons et les adolescents tout en implémentant une campagne de rattrapage en 2024 afin de maximiser les bénéfices de santé publique ; puis, après 5-10 ans, de passer uniquement à une vaccination des adolescents. Étant donné la distribution d'âge des porteurs et des cas, le modèle estime qu'il est préférable de vacciner les enfants de 6 mois plutôt que ceux de 1 an ; et les adolescents de 14 ans plutôt que ceux de 11 ans.

– **Les données de pharmacovigilance :**

Les données de sécurité et de tolérance disponibles sur les vaccins méningococciques tétravalents dirigés contre les sérogroupes ACWY (NIMENRIX, MENQUADFI, MENVEO) sont en faveur d'une sécurité d'emploi. Les profils de tolérance des différents vaccins tétravalents sont comparables¹⁹, quelles que soient la formulation concernée et la population concernée (enfants et adolescents), en primovaccination ou en rappel. Le bilan de pharmacovigilance effectué par l'ANSM, incluant l'analyse des données issues de la BNPV et des rapports européens, ont conclu que les profils de sécurité de ces vaccins sont en accord avec leurs RCP respectifs.

– **Les données d'acceptabilité :**

- **Pour les nourrissons de moins de 1 an et les enfants âgés de 12 mois et plus :** chez les parents d'enfants âgés de 0 à 4 ans, la vaccination tétravalente est perçue comme importante, mais varie d'un pays à l'autre. En France, 86 % des professionnels de santé enquêtés recommanderaient la vaccination tétravalente chez les jeunes enfants. Si une recommandation était adoptée, il a été estimé que 84 % des parents feraient vacciner leurs enfants.
- **Chez les adolescents :** ces derniers sont favorables à un accès facilité à la vaccination tétravalente. En France, les résultats d'enquêtes réalisées par des instituts de sondage suggèrent que les professionnels de santé sont favorables à la vaccination tétravalente des adolescents et jugent que l'absence de recommandation et de remboursement est un obstacle aux vaccinations ACWY et B : environ 40 % des médecins pourraient recommander les vaccins contre les méningocoques aux adolescents, vers l'âge de 11-12 ans, en dehors des facteurs de risque d'IIM. En ce qui concerne la vaccination dirigée contre le séro groupe B, 75 % des médecins français enquêtés sont favorables à cette vaccination.

¹⁹ Conti A. et al. Efficacy and safety of quadrivalent conjugate meningococcal vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Vaccines* 2023;11(1):178.

3.2.2 Données issues des recommandations de la HAS de juin 2024

- **Une étude de phase III (MET52)²⁰**, de non-infériorité, randomisée, multicentrique, en ouvert et en groupes parallèles. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance du vaccin MENQUADFI administré selon un schéma 1+1, à l'âge de 3 mois puis de 12-13 mois, de façon concomitante au vaccin méningococcique BEXSERO. L'étude a inclus 788 nourrissons randomisés en trois groupes : i) le groupe 1 ayant reçu le vaccin MENQUADFI aux âges de 3 et 12-13 mois et le vaccin BEXSERO aux âges de 2, 4 et 12-13 mois (N = 314) ; ii) le groupe 2 ayant reçu le vaccin MENQUADFI administré aux âges de 3 et 12-13 mois et le vaccin BEXSERO aux âges de 2 et 4 mois (N = 316) ; iii) le groupe 3 ayant reçu le vaccin BEXSERO aux âges de 2, 4 et 12-13 mois (N = 158). Pour chaque séro groupe et quel que soit le schéma d'administration du vaccin contre le méningocoque B, la proportion de nourrissons ayant obtenu une séroprotection (titres hSBA $\geq 1:8$) après la deuxième dose de vaccin par MENQUADFI à l'âge de 12-13 mois après une première dose à l'âge de 3 mois était supérieure à 99 %. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié et la fréquence de survenue des événements indésirables a été globalement similaire entre les groupes, sans augmentation de la réactogénicité en cas de co-administration avec BEXSERO.
- **Une étude de phase III (MET61)²¹**, de non-infériorité, randomisée, multicentrique et en groupes parallèles. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance du vaccin conjugué MENQUADFI en comparaison avec le vaccin MENVEO administré selon un schéma 1+1 (6-7 mois et 12-13 mois). L'étude a inclus 750 nourrissons randomisés en deux groupes : i) le groupe 1 ayant reçu le vaccin MENQUADFI aux âges de 6-7 mois et 12-13 mois (N = 380) ; ii) le groupe 2 ayant reçu le vaccin MENVEO aux âges de 6-7 mois et 12-13 mois (N = 370). Pour chaque séro groupe, la non-infériorité du vaccin MENQUADFI a été démontrée après la deuxième dose de vaccin administrée à l'âge de 12-13 mois après une première dose à l'âge de 6-7 mois (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence des sujets avec un taux de séro-réponse par la méthode hSBA > -10 %) et les moyennes géométriques des titres d'anticorps étaient plus élevées vis-à-vis des sérogroupes ACWY après la vaccination par Menquadfi qu'après la vaccination par Menveo. Les profils de tolérance observés lors de la vaccination par MENQUADFI et MENVEO étaient comparables lorsque ces vaccins étaient administrés chez des nourrissons en bonne santé âgés de 6-7 mois et de 12-13 mois et aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

4. Discussion

Suite à l'actualisation des recommandations relatives à la stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques des sérogroupes ACWY et B émises par la HAS en 2024, la Commission de la transparence prend acte des modifications. Ces nouvelles recommandations sont en réponse à un contexte d'évolution défavorable de l'épidémiologie des IIM en particulier W et Y et ce depuis 2 ans. Elles ont pour conséquence de :

- **rendre obligatoire la vaccination tétravalente contre les sérogroupes ACWY selon un schéma à 2 doses à 6 et 12 mois chez tous les nourrissons, en remplacement de la vaccination méningococcique dirigée contre le séro groupe C (obligatoire depuis 2018) ;**

²⁰ Etude non publiée.

²¹ Etude non publiée.

- recommander la vaccination tétravalente selon un schéma à une dose chez les adolescents (11-14 ans) indépendamment du statut vaccinal ; en parallèle, chez les adolescents et les jeunes adultes de 15 à 24 ans en rattrapage ;
- rendre obligatoire la vaccination contre le séro groupe B chez tous les nourrissons qui était recommandée depuis 2021.

Pour rappel, les données d'immunogénicité disponibles pour les trois vaccins méningococciques tétravalents commercialisés en France (MENVEO, NIMENRIX et MENQUADFI) ont évalué le taux d'anticorps dosé par la méthode hSBA et/ou rSBA contre les différents sérogroupes de méningocoques ACWY. Conformément aux RCP, l'immunogénicité des vaccins méningococciques ACWY est bien établie.

Les profils de tolérance des différents vaccins tétravalents sont similaires, quelles que soient la formulation concernée et la population concernée (enfants et adolescents), en primovaccination ou en rappel.

Dans le cadre de cette actualisation, la vaccination par MENQUADFI intègre les adolescents et les jeunes adultes en rattrapage. Les principales données d'immunogénicité, d'efficacité, d'interchangeabilité, de portage et de tolérance disponibles à ce jour sont détaillées dans le RCP, dans les recommandations du collège de la HAS relatives aux vaccins méningococciques groupes A, C, W-135 et Y, et le précédent avis de la Commission de la transparence relatif à MENQUADFI.

MENQUADFI reste recommandé pour les populations particulières, les professionnels et autour d'un ou plusieurs cas d'infections invasives à méningocoques.

Sur la base des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles, un impact de MENQUADFI (vaccin méningococcique groupe A, C, W-135 et Y) sur la morbi-mortalité reste attendu contre les IIM A, C, W-135 et Y. En conséquence, MENQUADFI (vaccin méningococcique groupe A, C, W-135 et Y), contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention de cette infection et de ses complications.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Selon les recommandations HAS du 7 mars 2024 :

Compte tenu :

- de l'augmentation du nombre de cas d'IIM observés chez les nourrissons en 2022-2023, en particulier des sérogroupes W et Y,
- de la disponibilité de vaccins tétravalents efficaces, dont les effets directs et indirects ont été observés dans les pays ayant mis en place cette vaccination,
- d'une persistance de la réponse immunitaire pouvant aller jusqu'à au moins dix ans après la primovaccination avec les vaccins tétravalents. A noter que les résultats des études cliniques sont à considérer comme un délai « minimum » de persistance de l'immunité, sans préjuger de ce que la protection peut devenir au-delà du délai considéré dans chaque étude,
- des résultats de la modélisation mathématique élaborée à partir des données françaises,
- des données de sécurité et de tolérance en faveur d'une sécurité d'emploi,

- des études d'acceptabilité de cette vaccination auprès des professionnels de santé et des parents de jeunes enfants,

la HAS recommande de rendre obligatoire la vaccination tétravalente chez tous les nourrissons, en remplacement de la vaccination méningococcique dirigée contre le séro groupe C, selon le schéma vaccinal à deux doses ci-après : une dose unique de primovaccination à l'âge de 6 mois suivie d'une dose de rappel à l'âge de 12 mois. Le maintien d'une première dose avant l'âge d'un an se justifie par la nécessité d'offrir une protection directe et précoce à cette population pour laquelle l'incidence et le fardeau des IIM W sont élevés. Le changement de schéma vaccinal avec une première dose à 6 mois au lieu de 5 mois (âge actuellement en vigueur pour la première dose de vaccins dirigés contre le séro groupe C), permet de conserver un schéma vaccinal complet réduit à 2 doses et débuté précocement dans la première année de vie. En effet, selon l'AMM du vaccin NIMENRIX (seul vaccin tétravalent administrable avant l'âge de 12 mois), une primovaccination initiée avant l'âge de 6 mois nécessite un schéma vaccinal à 3 doses : 2 doses + 1 dose de rappel à 12 mois ; tandis qu'une primovaccination initiée à partir de l'âge de 6 mois ne nécessite qu'une seule dose de primovaccination suivie d'une dose de rappel à l'âge de 12 mois.

La HAS préconise de réévaluer la pertinence du maintien de la première dose à 6 mois après quelques années de mise en place du programme vaccinal, temps nécessaire pour évaluer l'établissement d'une éventuelle immunité de groupe, et de tenir compte de l'évolution de la situation épidémiologique des IIM en France. Compte tenu des données d'interchangeabilité, la HAS rappelle qu'une vaccination initiée avec un vaccin monovalent C chez les nourrissons peut être poursuivie avec un vaccin méningococcique tétravalent ACWY et qu'une vaccination ACWY initiée avant 12 mois peut être poursuivie avec NIMENRIX ou MENQUADFI⁴. La HAS rappelle également que le vaccin NIMENRIX peut être co-administré avec la plupart des vaccins recommandés à cet âge.

Au regard :

- des données de faible incidence chez les enfants âgés de plus d'un an et jusqu'à l'adolescence,
- des données de prévalence de portage méningococcique (élevée chez les adolescents/jeunes adultes et peu élevée chez les jeunes enfants),
- de la recommandation de mise en place de la vaccination tétravalente ACWY chez les adolescents,

La HAS ne recommande pas la mise en place d'un rattrapage de la vaccination ACWY chez les enfants de plus d'un an.

En outre, compte tenu :

- de l'augmentation en 2022-2023 de l'incidence des IIM W et Y chez les jeunes adultes âgés de 15-24 ans,
- de la disponibilité de vaccins tétravalents efficaces, dont les effets directs et indirects ont été observés dans les pays ayant mis en place cette vaccination,
- de la réduction de la prévalence du portage observée après vaccination,
- d'une persistance de la réponse immunitaire pouvant aller jusqu'à au moins dix ans après la primovaccination avec les vaccins tétravalents. A noter que les résultats des études cliniques sont à considérer comme un délai « minimum » de persistance de l'immunité, sans préjuger de ce que la protection peut devenir au-delà du délai considéré dans chaque étude,
- des résultats de la modélisation mathématique élaborée à partir des données françaises,
- de données de sécurité et de tolérance en faveur d'une sécurité d'emploi,
- de la demande d'accès facilité par les adolescents face à cette vaccination,

La HAS recommande la vaccination tétravalente chez tous les adolescents selon un schéma à une dose administrée entre 11 et 14 ans, indépendamment de leur statut vaccinal. La tranche

d'âge de vaccination a été choisie en prenant en compte : les aspects logistiques de la mise en œuvre de la vaccination ; le suivi médical actuellement proposé dans cette tranche d'âge, les données de co-administration (co-administration possible avec le vaccin HPV) et les données de modélisation suggérant une différence marginale de l'effet d'une vaccination débutée à 11 ans où à 14 ans. A noter que la vaccination sur une tranche d'âge où un suivi médical est déjà en place facilitera également l'atteinte d'une couverture vaccinale plus élevée.

En parallèle, la HAS recommande la mise en place à l'échelle nationale d'un rattrapage vaccinal chez les 15-24 ans. Un rattrapage incluant une tranche d'âge aussi large que celle des 15-24 ans permettra ainsi l'atteinte d'une couverture vaccinale élevée plus rapidement dans cette tranche d'âge, où l'incidence actuelle est élevée, et l'obtention plus rapide d'une immunité de groupe. La HAS précise que les trois vaccins tétravalents disponibles en France (NIMENRIX, MENQUADFI et MENVEO) peuvent être considérés comme interchangeables et peuvent être administrés dans le cadre du rattrapage, en même temps que les autres vaccins qui sont recommandés à cet âge.

La HAS précise que les recommandations en vigueur concernant la vaccination tétravalente dans les populations particulières, pour les professionnels et autour d'un ou plusieurs cas d'IIM demeurent inchangées.

Par ailleurs, compte tenu :

- de l'efficacité vaccinale estimée entre 71 % et 95 % selon les pays et permettant une bonne protection individuelle, bien que limitée dans le temps (recul maximal de 7,5 ans dans les études évaluant la persistance de la réponse immunitaire)
- mais d'un impact populationnel attendu limité de la mise en place d'une vaccination dirigée contre le séro groupe B en raison de :
 - l'incidence des IIM B, plus faible chez les 15-24 ans que chez les nourrissons de moins d'un an (0,57 versus 4,73 pour 100 000 habitants en 2023), et stable voire en baisse par rapport à la période pré-pandémique,
 - l'absence d'effet des vaccins méningococciques sur le portage méningé, et donc de protection indirecte de la population non vaccinée,
 - l'intérêt limité de la protection croisée sur les souches non-B (W et Y) compte-tenu de la mise en place de la vaccination tétravalente ;
- des résultats des modélisations mathématiques, issues de la littérature et du modèle adapté aux données françaises, qui suggèrent un effet modeste sur la réduction du nombre de cas surtout lorsque la vaccination dirigée contre le séro groupe B est déjà en place chez les nourrissons,
- des difficultés opérationnelles de mise en œuvre liées à la nécessité de deux injections en vue d'obtenir une bonne immunité indépendamment du statut vaccinal dans l'enfance et la potentielle nécessité de rappels en raison de la durée limitée de la protection,

La HAS ne recommande pas à ce stade d'élargir à tous les adolescents la vaccination dirigée contre le séro groupe B.

La HAS préconise toutefois que la vaccination dirigée contre le séro groupe B puisse être remboursée chez tous les adolescents et jeunes adultes de 15 à 24 ans souhaitant se faire vacciner.

La HAS recommande en outre de renforcer la stratégie actuellement en vigueur contre le séro groupe B chez les nourrissons en rendant obligatoire cette vaccination actuellement recommandée, selon le schéma suivant : première dose à l'âge de 3 mois, deuxième dose à 5 mois et dose de rappel à 12 mois (M3, M5, M12).

La HAS recommande par ailleurs le maintien de la stratégie actuellement en vigueur chez les personnes à risque et en situation d'hyperendémie. La HAS préconise la mise en place d'études décrivant

le portage méningococcique en France, ainsi que des études d'efficacité vaccinale dans le contexte français pour la vaccination dirigée contre les sérogroupes ACWY et B. La HAS insiste sur la nécessité d'obtenir des données de couverture vaccinale chez les adolescents pour la vaccination tétravalente afin que l'évaluation du schéma vaccinal chez les nourrissons puisse être réalisée après quelques années de mise en place du programme de vaccination. La HAS recommande la collecte systématique des données sur les échecs vaccinaux et la réalisation d'études de suivi des patients ayant eu une IIM.

La HAS précise que la stratégie de vaccination anti-méningococcique sera actualisée en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, des autorisations de mise sur le marché des vaccins méningococciques (notamment avec une plus large couverture des souches circulantes), et selon l'évolution de la situation épidémiologique.

→ **Selon les recommandations HAS du 27 juin 2024 sur l'interchangeabilité des vaccins méningococciques tétravalents pour l'administration de la dose de rappel à l'âge de 12 mois :**

La HAS recommande que le vaccin MENQUADFI puisse être utilisé, au même titre que le vaccin NIMENRIX, pour l'administration de la dose de rappel à l'âge de 12 mois chez les nourrissons primo-vaccinés avec le vaccin NIMENRIX avant 12 mois. En effet, bien que les données d'interchangeabilité soient actuellement absentes pour cette population, la HAS considère que les compositions similaires des deux vaccins, ainsi que les données d'interchangeabilité disponibles pour d'autres tranches d'âge, justifient la levée la restriction d'utilisation du vaccin MENQUADFI pour l'administration de la dose de rappel à l'âge de 12 mois.

La HAS précise qu'elle souhaite être informée des résultats finaux de l'étude MEQ00086 et de toute autre étude pouvant documenter l'interchangeabilité des vaccins méningococciques tétravalents chez les nourrissons de 12 à 23 mois. Elle rappelle que la stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques sera actualisée en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, des autorisations de mise sur le marché des vaccins méningococciques (notamment avec une plus large couverture des souches circulantes), et selon l'évolution de la situation épidémiologique.

→ **Dans le périmètre du remboursement :**

la Commission de la transparence considère que MENQUADFI (vaccin méningococcique groupe A, C, W-135 et Y) doit être utilisé selon son AMM et conformément aux recommandations de la HAS du 7 mars 2024 et du 27 juin 2024 relatives à la stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques, savoir :

- compte tenu des données d'interchangeabilité, une vaccination initiée avec un vaccin monovalent C chez les nourrissons peut être poursuivie avec un vaccin méningococcique tétravalent ACWY et qu'une vaccination ACWY initiée avant 12 mois peut être poursuivie avec NIMENRIX ou MENQUADFI. Le rappel peut se faire avec un vaccin tétravalent ACWY indiqué chez le nourrisson âgé de 12 mois et plus (interchangeabilité possible, cf. recommandation de la HAS du 27 juin 2024) ;
- chez les adolescents entre 11 et 14 ans et chez les 15-24 ans en rattrapage pour la prévention des infections invasives à méningocoques de séro groupe A, C, W-135 et Y.

La place de MENQUADFI (vaccin méningococcique groupe A, C, W-135 et Y) pour les populations particulières, les professionnels et autour d'un ou plusieurs cas d'infections invasives à méningocoques, selon son AMM, à partir de 12 mois, est maintenue.

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

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2 : NIMENRIX chez les enfants (à partir de 6 semaines) et MENVEO (à partir de 2 ans).

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les infections invasives à méningocoques (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 MENQUADFI, vaccin méningococcique conjugué des groupes ACWY, entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ➔ Son rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables reste important.
- ➔ Il existe des alternatives vaccinales contre les sérogroupes ACWY : NIMENRIX dès l'âge de 6 semaines, MENVEO dès l'âge de 2 ans.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- d'une augmentation de 72 % des cas d'IIM par rapport à 2022 (560 cas d'IIM ont été déclarés en 2023) dont 44 % étaient liés au séro groupe B (240 cas), 29 % au séro groupe W (160 cas) , 24 % au séro groupe Y (130 cas) et une part très faible du séro groupe C (< 1 % des cas) ;
- 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 garantir l'offre vaccinale contre les IIM de séro groupe ACWY,
- d'un impact attendu de la spécialité MENQUADFI sur la réduction de l'incidence des IIM ACWY et sur la morbi-mortalité associée au vu des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles,
- d'un impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins,

MENQUADFI, vaccin méningococcique conjugué des groupes ACWY est susceptible, au même titre que les autres vaccins méningococciques tétravalent conjugués, d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que l'actualisation de la stratégie vaccinale selon les recommandations de la HAS en vigueur datant du 7 mars 2024 et du 27 juin 2024, n'est pas de nature à modifier le niveau de service médical rendu qui reste important dans l'immunisation active des sujets contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W-135 et Y.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de MENQUADFI (vaccin méningococcique groupe A, C, W-135 et Y) 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 des sujets contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W-135 et Y, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 7 mars 2024 et du 27 juin 2024 et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

L'actualisation de la stratégie vaccinale selon aux recommandations de la HAS en vigueur datant du 7 mars 2024 et du 27 juin 2024, n'est pas de nature à modifier le niveau d'amélioration du service médical rendu dans l'immunisation active des sujets contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W-135 et Y (ASMR V chez les sujets à partir de 12 mois selon l'avis du 6 octobre 2021).

5.5 Population cible

La population cible de MENQUADFI est représentée par l'ensemble des sujets à partir de 12 mois pour lesquels la vaccination ACWY est actuellement recommandée.

→ **Période initiale de mise en place des nouvelles recommandations :**

Nouvelles populations concernées par les recommandations du 7 mars et du 27 juin 2024 :

- pour l'administration de la dose de rappel à l'âge de 12 mois chez les nourrissons primovaccinés avec un vaccin monovalent C ou tétravalent ACWY avant 12 mois ;
- tous les adolescents selon un schéma à une dose entre 11 et 14 ans ;
- en rattrapage chez les 15-24 ans.

Selon les données l'INSEE au 1^{er} janvier 2024 :

- les enfants âgés de 1 an représentaient 685 044 personnes ;
- les enfants âgés de 11 ans à 14 ans représentaient 3 441 151 personnes ; et
- les personnes de 15 à 24 ans représentaient 8 238 446 personnes.

Populations non modifiées par les nouvelles recommandations de 2024 :

- les personnes souffrant de déficit en fraction terminale du complément, recevant un traitement anti-complément, porteuses d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle et chez les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;
- les sujets contacts d'un cas d'IIM de sérotype AC WY, dans les conditions prévues par l'instruction relative à la prophylaxie des IIM ;
- les situations d'hyperendémie d'IIM W.

Cette population cible susceptible de recevoir en pratique le vaccin MENQUADFI dans le cadre de la prévention des IIM est vraisemblablement restreinte. À titre indicatif, les données Medic'AM font état de 49 000 unités remboursées en moyenne (NIMENRIX et MENVEO) pour les années 2019 et 2018. L'année 2020 a été exclue en raison de l'impact conjoncturel de la pandémie de COVID-19, qui conduit à un volume de vente des vaccins contre les IIM non représentatif de celui des années antérieures. La population cible relevant de la stratégie vaccinale non modifiée par les recommandations de mars 2024 et pouvant recevoir une vaccination par MENQUADFI reste restreinte et difficilement évaluable.

→ Tous les ans, après la période initiale de mise en place des nouvelles recommandations :

A terme, après une période transitoire ayant permis aux populations éligibles au rattrapage d'être vaccinées, les populations concernées par les recommandations vaccinales seront représentées par les adolescents de 11 ans selon un schéma à une dose.

Selon les données l'INSEE au 1er janvier 2024

- les enfants âgés de 11 ans représentaient 847 879 personnes ; et
- les enfants âgés de 1 an représentaient 685 044 personnes.

Le calcul de la population cible ne tient pas compte de la couverture vaccinale, et pourra également varier selon l'évolution des recommandations vaccinales.

Pendant la période initiale de mise en place de la stratégie vaccinale des recommandations, la population cible de MENQUADFI est estimée au maximum à environ 12 365 000 sujets.

A terme, après une période transitoire ayant permis aux populations éligibles au rattrapage d'être vaccinées, la population cible de MENQUADFI est estimée au maximum à environ 1 533 000 sujets.

5.6 Demande de données

La Commission de la Transparence soutient la demande formulée dans les recommandations vaccinales de la HAS de mars 2024, de mettre en place des études décrivant le portage méningococcique en France, ainsi que des études d'efficacité vaccinale dans le contexte français pour la vaccination dirigée contre les sérogroupes ACWY et B.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission rappelle que :

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque peuvent être pris en charge par leur employeur selon l'article R4426-6 du code du travail : « sur proposition du médecin du travail, l'employeur recommande aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées »

- le recours à la vaccination chez les sujets exposés transitoirement du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe A, W-135 ou Y est une décision qui revient aux autorités régionales ou nationales et relève d'une prise en charge par les Agences Régionales de Santé (ARS) au titre de la lutte contre les épidémies.

La HAS précise que la stratégie de vaccination anti-méningococcique sera actualisée en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, des autorisations de mise sur le marché des vaccins méningococciques (notamment avec une plus large couverture des souches circulantes), et selon l'évolution de la situation épidémiologique.

6. Annexes

HAS. Stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques. Révision de la stratégie contre les sérogroupe ACWY et B. 7 mars 2024.



eco_sp_424_recovac
_meningo.pdf

HAS. Stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques. Evaluation de l'interchangeabilité des vaccins méningococciques tétravalents pour l'administration de la dose de rappel à l'âge de 12 mois. 27 juin 2024.



ECO_SP_469_RECO
VAC_Interchangeabi

MENQUADFI, 3 juillet 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr