

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

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

NIMENRIX,

poudre et solvant pour solution injectable

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

Adopté par la Commission de la transparence le 3 juillet 2024

- Vaccin anti méningococcique
- Adulte / Adolescent / Enfant / Nourrissons (à partir de 6 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 NIMENRIX (vaccin méningococcique groupe A, C, W-135 et Y) doit être utilisé selon son AMM et conformément aux recommandations de la HAS en vigueur datant du 7 mars 2024 et du 27 juin 2024 relatives à la stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques, à savoir :

- chez les nourrissons selon un schéma vaccinal à 2 doses : une dose unique de primovaccination à 6 mois et une dose de rappel à 12 mois, en remplacement obligatoire de la vaccination dirigée contre le séro groupe C. 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 une vaccination ACWY initiée avant 12 mois peut être poursuivie avec NIMENRIX ou MENQUADFI (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 NIMENRIX (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 6 semaines, 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 (notamment <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)	NIMENRIX (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 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 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 I chez les enfants âgés de 6 semaines à 12 mois selon l'avis du 06/10/2021, ASMR I chez les enfants de 12 à 23 mois et ASMR V chez les enfants de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes selon l'avis d'inscription du 05/12/2012).
Population cible	– 13 000 190 sujets pendant la phase initiale de la 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, C, 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 issues des recommandations de la HAS de 2024	11
3.2.1 Données issues des recommandations de la HAS de mars 2024	11
3.2.2 Données issues des recommandations de la HAS de juin 2024	14
4. Discussion	15
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	16
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	16
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	20
5.3 Service Médical Rendu	20
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.5 Population cible	21
5.6 Demande de données	22
5.7 Autres recommandations de la Commission	22
6. Annexes	23

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 : « NIMENRIX est indiqué dans l'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. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Méningocoques A, C, Y, W-135, polysaccharidiques tétravalents purifiés conjugués à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice (J07AH08) NIMENRIX, poudre et solvant pour solution injectable – 1 flacon en verre et 1 seringue préremplie en verre avec 2 aiguilles (CIP : 34009 222 539 3 0) – 1 flacon en verre et 1 seringue préremplie en verre (CIP : 34009 222 537 0 1)
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Pfizer
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) du 20/04/2012 : NIMENRIX est indiqué dans l'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. Extension d'indication du 12/12/2016 : NIMENRIX est indiqué dans l'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. AMM associée à un PGR.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	NIMENRIX doit être administré en une dose unique (0,5 mL). Pour plus de précision, se référer au RCP et aux recommandations vaccinales en vigueur. Dans le cadre de la recommandation, la vaccination du nourrisson est recommandée selon un schéma vaccinal à 2 doses une dose unique de primovaccination à 6 mois et une dose de rappel à 12 mois.
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 Aucune AMM n'est disponible pour NIMENRIX aux Etats-Unis. → Prise en charge dans l'Union européenne – Royaume-Uni : Population adolescente et à risque. – Allemagne : Population à risque chez les nourrissons, les enfants et les adolescents. – Pays-Bas : Populations des nourrissons (12 mois), des enfants et des adolescents. – Espagne : Populations nourrissons (12mois), enfants et adolescents + population à risque. – Italie : Populations des nourrissons (12 mois) et adolescents + population à risque. – République Tchèque : Populations des nourrissons (12 mois) et adolescents. – Suisse : Populations des enfants et des adolescents + population à risque. – Grèce : Populations des adolescents + population à risque. – Irlande : Populations des adolescents. – Autriche : Populations des adolescents. – Portugal : Population des nourrissons + population à risque.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a rendu un avis favorable à l'inscription de NIMENRIX (vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué à l'anatoxine tétanique) : – En primo-inscription dans « l'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 à partir de l'âge de 12 mois, uniquement dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique et une 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 ; • V dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, C, W-135 et Y, chez les enfants de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes (avis d'inscription du 05/12/2012¹) ; – Inscription en ville (avis du 03/06/2015)² ; – Suite à une révision des recommandations vaccinales dans l'« 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 a maintenu des conclusions précédentes l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoques de sérogroupe ACWY, des sujets à partir de l'âge de 12 mois, uniquement dans les populations recommandées par la HAS de mars 2021 (avis du 06/10/2021)³ ; – Lors de l'extension d'indication pédiatrique de 6 semaines à 12 mois, la CT a octroyé un SMR important et une ASMR I dans la prévention des infections

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à NIMENRIX. 5 décembre 2012. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1352587/fr/nimenrix-polyoside-de-neisseria-meningitidis-de-groupe-a-conjugué-a-l-anatoxine [Consulté le 05/06/2024].

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à NIMENRIX. 3 juin 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2041961/fr/nimenrix-vaccins-meningococciques-a-c-w-135-et-y-conjugués-polyoside-de-neisseria-meningitidis-de-groupe-a-conjugué-a-l-anatoxine [Consulté le 05/06/2024].

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à NIMENRIX. 6 octobre 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3296242/fr/nimenrix-polyoside-de-neisseria-meningitidis-de-groupe-w-135 [Consulté le 05/06/2024].

	invasives méningococciques de séro groupe ACWY chez les enfants âgés de 6 semaines à 12 mois (avis du 06/10/2021).
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 : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie⁴

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 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).

⁴ 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].

Les IIM W affectaient à la fois les nourrissons et les adultes de différents groupes d'âges tandis que les IIM Y était 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.

2.2 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 vaccinales⁵ pour la prévention des infections invasives à méningocoques de séro groupe ACWY et a défini la place des vaccins méningococciques groupe ACWY, 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 ;

⁵ 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- [Consulté le 17/07/2024].

- 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.

Dans l’actualisation de ses recommandations de 2024^{4,6}, 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 : 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 sérogroupes 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	Date de l’avis	SMR	ASMR
MENVEO (vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué)	Immunisation active des enfants (à partir de 2 ans), des adolescents et des adultes à risque d’exposition à <i>Neisseria</i>	19/01/2022 (Modification des conditions d’inscription suite à l’actualisation des	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

⁶ 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 \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/autorite-de-sante/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-invasives-a-meningocoques-evaluation-de-l-interchangeabilite-des-vaccins-meningococciques-tetravalents-pour-l-administration-de-la-dose-de-rappel-a-l-age-de-12-mois) [Consulté le 17/07/2024].

à la protéine CRM197 de la toxine de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> GSK Vaccines	<i>meningitidis</i> des sérogroupes A, C, W-135 et Y, pour prévenir la maladie invasive.	recommandations vaccinales)		dans les populations recommandées par la HAS en 2021.
		03/06/2015 (Inscription SS)		Sans objet
		08/01/2014 (Extension d'indication)		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.
MENQUADFI (vaccin méningococcique conjugué l'anatoxine tétaniques des groupes A, C, W-135 et Y) Sanofi Pasteur	Immunisation active des enfants (à partir de 12 mois), des adolescents et des adultes à risque d'exposition à <i>Neisseria meningitidis</i> des sérogroupes A, C, W-135 et Y, pour prévenir la maladie invasive.	06/10/2021 (Inscription SS)	Important (ISP)	ASMR V dans la prévention des infections invasives méningococciques de séro groupe A, C, W-135 et Y, par rapport à MENVEO et NIMENRIX (vaccins méningococciques conjugués tétravalent A, C, W-135 et Y).

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet

2.3 Couverture du besoin médical

Actuellement, trois vaccins tétravalents ciblant les sérogroupes A, C, W-135 et Y (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 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^{4,5} et les précédents avis de la commission de la transparence^{1,3}.

A l'appui de sa demande, les données soumises par le laboratoire sur le vaccin NIMENRIX reposent principalement sur les données des études déjà prises en compte dans les précédentes évaluations de la HAS. Les nouvelles données correspondent à :

- Une étude de phase IV^{7,8}, monocentrique, prospective, contrôlée, randomisée en ouvert ayant pour objectif d'évaluer la réponse immunitaire en anticorps sériques bactéricides contre le polysaccharide méningococcique C et sa persistance induite après une dose de rappel par NEISVAC ou par NIMENRIX chez des enfants de 10, 12 ou 15 ans ayant été préalablement vaccinés par NEISVAC entre 14 mois et 3 ans. Dans cette étude, NEISVAC et NIMENRIX ont induits une réponse immunitaire robuste après administration de la dose de rappel, entre 9 et 12 ans après une primo-vaccination avec NEISVAC.

La non-infériorité de NIMENRIX par rapport à NEISVAC n'a pas été démontrée un an après l'administration de la dose de rappel, par la comparaison des moyennes géométriques des titres en anticorps bactéricides dirigés contre le sérotype C (rSBA). Cependant, 99 % des sujets du groupe NIMENRIX maintenaient un titre en anticorps rSBA $\geq 1:8$ dirigé contre le sérotype C et 100 % des sujets du groupe NEISVAC. De même, 100 % des sujets du groupe NEISVAC et 99 % des sujets du groupe NIMENRIX avaient un titre en anticorps rSBA $\geq 1:128$. Un an après l'administration de la dose de rappel, les moyennes géométriques des concentrations d'IgG, et les moyennes géométriques des titres en anticorps rSBA demeuraient supérieures dans tous les groupes étudiés aux moyennes géométriques observées avant l'administration de la dose de rappel. Un an après administration de la dose de rappel, les moyennes géométriques des titres en anticorps dirigés contre les sérotypes A, W et Y avaient légèrement diminué mais demeuraient largement supérieurs aux valeurs mesurées avant administration de la dose de rappel. Les enfants de 10 ans avaient des moyennes géométriques des titres en anticorps dirigés contre le sérotype W inférieures aux enfants âgés de 12 et 15 ans. Une tendance similaire était observée pour les sérotypes A et Y, mais il n'était pas mis en évidence de différence statistiquement significative. Ces résultats ont suggéré une réponse immunitaire robuste à la suite de l'administration d'une dose de rappel de NIMENRIX à l'adolescence. Dans cette étude, l'intensité de la réponse immunitaire était corrélée à l'âge, plus particulièrement pour le sérotype W, les adolescents de 12 à 15 ans paraissant correspondre à la tranche d'âge optimale pour procéder à la vaccination comparativement à des enfants plus jeunes âgés de 10 ans.

- Une étude prospective, contrôlée, randomisée en ouvert⁹ ayant pour objectif d'évaluer et comparer la réponse immunitaire et la tolérance de NIMENRIX par rapport à MENVEO administrés lors d'une dose de rappel à des adolescents ayant été préalablement vaccinés par NEISVAC ou par MENINGITEC/MENJUGATE 12 à 14 ans auparavant. Cette étude montre que les vaccins conjugués tétravalents (MENVEO ou NIMENRIX) induisent des réponses immunitaires protectrices durables chez les adolescents ayant reçu une primovaccination avec un vaccin monovalent pendant l'enfance, quel que soit le type de vaccin (MCC-CRM ou MCC-TT). Ces résultats ont suggéré qu'une primovaccination avec un vaccin monovalent chez l'enfant (MCC) suivie d'un rappel avec un vaccin tétravalent (MCV4) pourrait être une stratégie appropriée pour étendre la protection de la population adolescente à d'autres sérotypes sans compromettre la protection contre le sérotype C.

⁷ van Ravenhorst MB. et al. Meningococcal serogroup C immunogenicity, antibody persistence and memory B-cells induced by the monovalent meningococcal serogroup C versus quadrivalent meningococcal serogroup ACWY conjugate booster vaccine: A randomized controlled trial. *Vaccine*. 2017;35(36):4745-52.

⁸ van Ravenhorst MB. et al. Adolescent meningococcal serogroup A, W and Y immune responses following immunization with quadrivalent meningococcal A, C, W and Y conjugate vaccine: optimal age for vaccination. *Vaccine* 2017;35(36):4753-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.007>

⁹ Ishola DA. et al. Randomized Trial to Compare the Immunogenicity and Safety of a CRM or TT Conjugated Quadrivalent Meningococcal Vaccine in Teenagers who Received a CRM or TT Conjugated Serogroup C Vaccine at Preschool Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(8):865-74

- Données issues d'études observationnelles en vie réelle et une méta-analyse¹⁰ incluant ces données évaluant l'impact de la mise en place de programmes de vaccination contre les sérogroupes ACWY avec NIMENRIX dans différents pays dont des pays d'Europe. Ces données montrent un bénéfice direct de la vaccination tétravalente chez les personnes éligibles, en particulier sur le taux d'incidence des cas d'IIM dues au séro groupe W. Les données d'impact indirect, relevées dans les différentes études, ont montré également un bénéfice indirect de la vaccination tétravalente dans les populations non vaccinées. Aux Pays-Bas par exemple, où la couverture vaccinale était de 93 % et 86 % respectivement chez les nourrissons de 14 mois et les adolescents de 14 à 18 ans, une réduction du taux d'incidence des cas d'IIM dues au séro groupe W de 82 % (IC₉₅ % : 18 ; 96) a été observée dans le groupe d'âge éligible à la vaccination et une réduction de 57 % (IC₉₅ % : 34 ; 72) a été observée dans le groupe d'âge non éligible à la vaccination (adultes âgés de 45-64 ans et ceux âgés de 65 ans et plus).

3.2 Synthèse des données issues des recommandations de la HAS de 2024

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 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^{11,12} :**
 - **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

¹⁰ Villena R. et al. Real-world impact and effectiveness of MenACWY-TT. Hum Vaccin Immunother 2023;19(2):2251825.

¹¹ 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.

¹² 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.

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 à 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 sérogroupes 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.

– Les données d'immunogénicité^{13,14} :

- 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.

¹³Serra 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.

¹⁴Knuf 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.

- **Les données concernant la durée de protection^{15,16,17} :**
 - 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 jusqu'à au moins 6 ans. 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 années du programme de vaccination, était 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 :**

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

Concernant la vaccination tétravalente dirigée contre les sérogroupes ACWY, les résultats suggèrent qu'afin de maximiser les bénéfices de santé publique, il pourrait être pertinent de commencer par cibler les nourrissons et les adolescents tout en implémentant une campagne de rattrapage en 2024 ; puis, après 5-10 ans, de passer à une vaccination des adolescents uniquement. Étant donné la distribution d'âge des porteurs et des cas, le modèle trouve 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 similaires¹⁸, 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.

3.2.2 Données issues des recommandations de la HAS de juin 2024

- Une étude de phase III (MET52)¹⁹, 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

¹⁸ Conti A et al. Efficacy and safety of quadrivalent conjugate meningococcal vaccines: a systematic review and metaanalysis. *Vaccines* 2023;11(1):178.

¹⁹ Etude non publiée.

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)²⁰**, 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 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) ;**
- **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.

²⁰ Etude non publiée.

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. L'analyse de la littérature n'a pas retrouvé d'éléments nouveaux concernant leur sécurité et leur profil de tolérance.

Dans le cadre de cette actualisation, la vaccination par NIMENRIX 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 les précédents avis de la Commission de la transparence relatifs à NIMENRIX.

NIMENRIX 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 NIMENRIX (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, NIMENRIX (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. A noter que NIMENRIX (vaccin méningococcique groupe A, C, W-135 et Y) est le seul vaccin tétravalent pouvant être administré chez les nourrissons entre 6 semaines et 12 mois.

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 2024⁴ :

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 MENQUADFI⁶. 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 ou 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 séro groupes 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 NIMENRIX (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 :

- chez les nourrissons selon un schéma vaccinal à 2 doses : une dose unique de primo-vaccination à 6 mois et une dose de rappel à 12 mois, en remplacement obligatoire de la vaccination dirigée contre le sérotype C. 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 une vaccination ACWY initiée avant 12 mois peut être poursuivie avec NIMENRIX ou MENQUADFI (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 sérotype A, C, W-135 et Y.

La place de NIMENRIX (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 6 semaines, 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 (notamment *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 : MENQUADFI (à partir de 12 mois) 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 NIMENRIX, 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 A, C, W-135 et Y : MENQUADFI dès l'âge de 12 mois et MENVEO dès l'âge de 2 ans ; il n'existe pas d'alternatives chez les nourrissons entre 6 semaines et 12 mois.

➔ 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 NIMENRIX 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,

NIMENRIX, 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 NIMENRIX (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 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 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 I chez les enfants âgés de 6 semaines à 12 mois selon l'avis du 06/10/2021, ASMR I chez les enfants de 12 à 23 mois et ASMR V chez les enfants de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes selon l'avis d'inscription du 05/12/2012).

5.5 Population cible

La population cible de NIMENRIX est représentée par l'ensemble des sujets à partir de 6 semaines 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 :

- l'ensemble des nourrissons ;
- les enfants âgés de 12 mois pour l'administration de la dose de rappel ;
- 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 nourrissons représentaient 635 546 personnes ;
- 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 séro groupe ACWY, 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 NIMENRIX 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 NIMENRIX 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 :

- l'ensemble des nourrissons et des enfants âgés de 12 mois pour l'administration de la dose de rappel ;
- tous les adolescents de 11 ans selon un schéma à une dose.

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

- Les nourrissons vaccinés à 6 mois et avec un rappel à 12 mois représentaient 685 044 personnes ;
- les enfants âgés de 11 ans représentaient 847 879 personnes.

Le calcul de cette 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 NIMENRIX est estimée à environ 13 000 190 sujets.

A terme, après une période transitoire ayant permis aux populations éligibles au rattrapage d'être vaccinées, la population cible de NIMENRIX est estimée 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

→ Conditionnements

Ils restent adaptés 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 sérogroupe A, C, 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

NIMENRIX, 3 juillet 2024

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