



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 JUILLET 2021

Vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé)
TRUMENBA, suspension injectable en seringue préremplie

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe B, **des sujets à partir de l'âge de 10 ans, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 3 juin 2021.**

► Quel progrès ?

Pas de progrès thérapeutique par rapport à BEXSERO dans la prévention des infections invasives à méningocoque de séro groupe B.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

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

Place du médicament

La Commission considère que TRUMENBA, vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la prévention des infections invasives à méningocoque de séro groupe B chez les sujets à partir de 10 ans et à haut risque.

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

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	TRUMENBA est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par <i>Neisseria meningitidis</i> de sérogroupe B.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du besoin médical à étoffer l'offre vaccinale contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe B, - de l'immunogénicité induite par TRUMENBA, vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé) contre les souches méningococciques de sérogroupe B, - du profil de tolérance favorable, <p>Mais,</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de données comparatives versus BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B), <p>la Commission considère que TRUMENBA, vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans la prévention des infections invasives méningococciques de sérogroupe B, par rapport à BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B).</p>
ISP	TRUMENBA vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé) est susceptible, au même titre que BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B) d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que TRUMENBA, vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la prévention des infections invasives à méningocoque de sérogroupe B chez les sujets à partir de 10 ans et à haut risque. La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les infections à méningocoque et les complications associées (<i>purpura fulminans</i>). Une bonne couverture vaccinale des nourrissons et des populations à haut risque est indispensable.
Population cible	Entre 560 000 et 570 000 personnes. Toutefois, la population susceptible de recevoir en pratique un vaccin anti-méningococcique contre les IIM B, chaque année sera vraisemblablement plus restreinte.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de TRUMENBA, vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé), suspension injectable en seringue préremplie, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le vaccin TRUMENBA a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 24 mai 2017 pour l'immunisation active des sujets **à partir de l'âge de 10 ans** pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de séro groupe B.

TRUMENBA est un **vaccin protéique bivalent** qui regroupe 2 variants purifiés et lipidés de la protéine fHBP (*factor H binding protein*) augmentant significativement leur immunogénicité. Ces deux variants appartiennent à chacune des sous-familles exposées à la surface de *N. meningitidis* :

- l'un est un variant A05 de la sous-famille A de fHBP,
- l'autre un variant B01 de la sous-famille B de fHBP.

A ce jour, une très grande majorité de souches de *N. meningitidis* exprime le gène qui code pour la protéine fHBP. Chaque souche de méningocoque B exprime un seul variant du fHBP.

Pour rappel, le vaccin TRUMENBA est le second vaccin indiqué dans la prévention des infections invasives à méningocoques causées par le séro groupe B (IIM B), le premier vaccin disponible étant le vaccin BEXSERO qui a obtenu une AMM européenne en 2013 pour l'immunisation active des personnes **âgées de 2 mois et plus** contre les infections invasives à méningocoques causées par *Neisseria meningitidis* du groupe B.

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

- BEXSERO¹ et TRUMENBA² chez les personnes ayant un risque accru d'infection à méningocoques et pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques ;
- BEXSERO¹ chez tous les nourrissons âgés de 2 mois et plus.

02 INDICATION

« TRUMENBA est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de séro groupe B.

Voir rubrique 5.1 du RCP pour plus d'informations sur la réponse immunitaire contre les souches spécifiques de séro groupe B.

Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. »

¹ HAS. Recommandation vaccinale. Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : le séro groupe B et la place de BEXSERO. 3 juin 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3066921/fr/strategie-de-vaccination-pour-la-prevention-des-infections-invasives-a-meningocoques-le-serogroupe-b-et-la-place-de-bexsero

² HAS. Recommandation vaccinale. Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : le séro groupe B et la place de TRUMENBA. 3 juin 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3066917/fr/strategie-de-vaccination-pour-la-prevention-des-infections-invasives-a-meningocoques-le-serogroupe-b-et-la-place-de-trumenba

03 POSOLOGIE

« Posologie

Schémas de primovaccination

2 doses : (de 0,5 ml chacune) administrées à 6 mois d'intervalle (voir rubrique 5.1 du RCP).

3 doses : 2 doses (de 0,5 ml chacune) administrées à au moins 1 mois d'intervalle, suivies d'une troisième dose administrée au moins 4 mois après la deuxième dose (voir rubrique 5.1 du RCP).

Dose de rappel

Une dose de rappel devrait être envisagée à la suite de chacun des deux schémas posologiques chez les sujets présentant un risque continu d'infection invasive à méningocoque (voir rubrique 5.1 du RCP).

Autre population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de TRUMENBA chez les enfants âgés de moins de 10 ans n'ont pas été établies.

Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 1 à 9 ans sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 du RCP ; cependant, aucune recommandation posologique ne peut être donnée car les données sont limitées.

Mode d'administration

Par injection intramusculaire uniquement. Le site d'injection préférentiel est le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

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

Aucune donnée n'est disponible concernant l'interchangeabilité de TRUMENBA avec d'autres vaccins méningococciques de séro groupe B pour compléter le schéma vaccinal. »

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

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

04.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
BEXSERO (Vaccin méningococcique groupe B) <i>GlaxoSmithKline</i>	Oui	BEXSERO est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe B.	Date de l'inscription : 25/06/2014	Important (avec un ISP)	Au vu des données disponibles, la Commission considère que BEXSERO apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prévention des infections invasives méningococciques de sérotype B, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que TRUMENBA et BEXSERO disposent d'une AMM comparable pour l'immunisation active des sujets pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de sérotype B à l'exception de la tranche d'âge. BEXSERO est indiqué chez les sujets âgés à partir de 2 mois, contrairement à TRUMENBA qui est indiqué uniquement à partir de 10 ans. TRUMENBA et BEXSERO, de composition différente, disposent de couverture des souches des IIM B différentes.

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent de TRUMENBA est BEXSERO, l'autre vaccin méningococcique groupe B.

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les principales données d'immunogénicité et de tolérance disponibles sont détaillées dans le RCP et dans la recommandation du collège de la HAS², relative au vaccin méningococcique groupe B TRUMENBA.

Il s'agit :

- Une étude préliminaire, l'étude **B1971005**³, ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance de TRUMENBA, ainsi que la persistance des réponses hSBA jusqu'à 48 mois après la dernière vaccination⁴ ;
- Une étude de phase II, l'étude **B1971012**⁵, ayant évalué l'immunogénicité de TRUMENBA administré **en deux schémas vaccinaux différents à trois doses** (à 0, 1, 6 mois ou à 0, 2, 6 mois) **ou en trois schémas différents à deux doses** (à 0, 2 mois ; à 0, 4 mois ou à 0, 6 mois) ;
- Trois études de phase II ont évalué la co-administration avec d'autres vaccins : **B1971010**⁶ (Repevax, (vaccin contre la diphtérie, tétanos, coqueluche et la poliomyélite (dTaP/IPV)), **B1971011**⁷ (Gardasil, (vaccin contre le papillomavirus HPV)) et **B1971015**⁸ (Menactra et Adacel, respectivement, vaccin conjugué contre le méningocoque de groupes A, C, Y et W-135 (MCV4) et vaccin contre le tétanos, la diphtérie, et la coqueluche Tdap) ;
- Une étude de phase II, **B1971042**, a été réalisée chez des personnels de laboratoire âgés de 18 à 65 ans ;
- Cinq études de phase III ont été menées :
 - o l'étude **B1971009**⁹, une étude de cohérence lot à lot et d'immunogénicité et de tolérance chez des adolescents de 10 à 18 ans ;
 - o l'étude **B1971016**¹⁰, une étude d'immunogénicité et de tolérance chez des jeunes adultes de 18 à 25 ans ;
 - o l'étude **B1971057**, une étude d'immunogénicité et de tolérance chez des adolescents et jeunes adultes de 10 à 25 ans ;
 - o l'étude **B1971014**¹¹, une étude de tolérance chez des adolescents et des jeunes adultes de 10 à 25 ans ;
 - o l'étude **B1971033**¹², évaluant la persistance de la réponse immunitaire (suite de l'étude B1971012).

³ Richmond PC et al. Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(8):597-607.

⁴ Marshall HS et al. Meningococcal serogroup B-specific responses after vaccination with bivalent rLP2086: 4 year follow-up of a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(1):58-67.

⁵ Vesikari T et al. Meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine elicits broad and robust serum bactericidal responses in healthy adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016 Jun;5(2):152-605.

⁶ Vesikari T et al. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of Bivalent rLP2086 Meningococcal Group B Vaccine Administered Concomitantly With Diphtheria, Tetanus, and Acellular Pertussis and Inactivated Poliomyelitis Vaccines to Healthy Adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016 Jan;5(2):180-187.

⁷ Senders S et al. Immunogenicity, Tolerability and Safety in Adolescents of Bivalent rLP2086, a Meningococcal Serogroup B Vaccine, Coadministered with Quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2016 May; 5(35):548-554.

⁸ Muse D et al. A Phase 2, Randomized, Active-controlled, Observer-blinded Study to Assess the Immunogenicity, Tolerability and Safety of Bivalent rLP2086, a Meningococcal Serogroup B Vaccine, Coadministered With Tetanus, Diphtheria and Acellular Pertussis Vaccine and Serogroup A, C, Y and W-135 Meningococcal Conjugate Vaccine in Healthy US Adolescents. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2016 Jun ; 6(35) :673-682.

⁹ Ostergaard L et al. A Bivalent Meningococcal B Vaccine in Adolescents and Young Adults-N Engl J Med 2017; 377:2349-2362.

¹⁰ Ostergaard L et al. A Bivalent Meningococcal B Vaccine in Adolescents and Young Adults. *N Engl J Med* 2017; 377:2349-2362.

¹¹ Ostergaard L et al. A phase 3, randomized, active-controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents and young adults. *Vaccine.* 2016 Mar 14;34(12):1465-71.

¹² Vesikari T et al. Persistence and 4-year boosting of the bactericidal response elicited by two- and three-dose schedules of MenB-FHbp: A phase 3 extension study in adolescents. *Vaccine.* 2019 (37): 1710-1719.

Les études B1971003, B1971004 et B1971042, étant des études de phase I/II de recherche de doses ou menées sur de très faibles effectifs, elles ne sont pas décrites dans ce dossier.

En raison de la faible incidence des infections invasives à méningocoques causées par le sérotype B, les études d'efficacité ne sont pas réalisables.
Aucune étude sur l'efficacité en vie réelle n'a été incluse dans le dossier.

05.1 Résumé & discussion

L'analyse des principales données d'immunogénicité et de tolérance chez des sujets âgés de 10 ans et plus est résumée ci-après.

► Immunogénicité de TRUMENBA

L'étude B1971012 de phase II a montré que la réponse immunitaire provoquée par TRUMENBA, vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé), dépend du calendrier d'administration du vaccin. Dans cet essai de phase II, la réponse immunitaire pour un schéma à 2 doses à 6 mois d'intervalle a semblé équivalente à celle des schémas à 3 doses.

Un court intervalle de temps entre les deux premières doses a entraîné une réponse plus faible. En cas d'épidémie, un schéma rapide de 0, 1-2, 5-6 mois fournit une réponse immunitaire protectrice précoce puis une protection maximale avec la dose finale.

Les principaux objectifs des études de phase III ont été atteints pour toutes les souches, pour les résultats d'immunogénicité et l'uniformité des lots.

Les études évaluant l'impact sur la réponse immunitaire lors de co-administrations vaccinales ont montré peu de changement dans la réponse pour tous les vaccins étudiés.

► Efficacité

Efficacité en vie réelle

Aucune étude sur l'efficacité en vie réelle n'a été incluse dans le dossier.

L'impact sur le portage

Aucune donnée n'est disponible actuellement en faveur d'un impact sur le portage de la vaccination par TRUMENBA.

La couverture de souches

TRUMENBA a une bonne couverture des souches de méningocoques du sérotype B circulant en France, en particulier les souches qui ont été isolées à la suite des épidémies de ces dernières années. A partir de données non publiées du Centre National de Référence (CNR), la couverture des souches serait supérieure à 89 % en France.

À ce stade, aucune étude n'a été publiée pour comparer la couverture de la souche de TRUMENBA et celle de BEXSERO, autre vaccin méningococcique groupe B. Les différentes méthodes utilisées pour estimer la couverture des souches françaises circulantes pour chaque vaccin rendraient de toute façon toute comparaison difficile à interpréter.

► Tolérance

Aucune augmentation significative du risque d'événements indésirables graves n'a été observée chez les participants âgés de 10 à 25 ans dans toutes les études ayant reçu au moins une dose de TRUMENBA. Les événements indésirables les plus fréquemment observés étaient les suivants : céphalées, diarrhée, nausées, douleurs musculaires, douleurs articulaires, fatigue, frissons, ainsi que douleurs, gonflements et rougeurs au site d'injection. La plupart des manifestations localisées étaient légères ou modérées et se sont résorbées dans les 1 à 3 jours suivant la vaccination.

Il n'a pas été observé d'aggravation des manifestations lors de l'administration de doses successives de TRUMENBA. Les profils de sécurité et de tolérance étaient semblables chez les sujets âgés de 11 à 18 ans ayant reçu soit 2 ou 3 doses de TRUMENBA.

A ce stade, aucune étude comparant la tolérance de TRUMENBA et de BEXSERO n'a été publiée.

Dans les huit études où un groupe de contrôle a été utilisé, il n'y avait pas de différence dans la proportion des participants qui ont signalé l'apparition d'une maladie auto-immune ou d'une affection neuro-inflammatoire. Les études de suivi 48 mois après l'administration de la dose finale d'un schéma à 3 doses n'ont révélé aucun autre problème de sécurité.

► Discussion

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

En conséquence, TRUMENBA, au même titre que BEXSERO contre les infections invasives à méningocoques B, contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention de cette infection et de ses complications.

05.2 Programme d'études

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

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
C3511006	Etude de phase III en ouvert pour évaluer l'immunogénicité et la tolérance de MenABCWY en coadministration avec les vaccins pneumococciques et contre ROR chez des sujets de 12 à 16 mois.	-
B1971060	Etude de phase IV en ouvert pour évaluer l'immunogénicité et la tolérance chez des sujets immunodéprimés âgés de 10 ans et plus	-
B1971052	Etude observationnelle chez les femmes enceintes et allaitant	-

5.2.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE²

► Chez les enfants de 10 ans et plus

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

- l'autorisation de mise sur le marché du vaccin TRUMENBA ;
- la gravité des infections invasives à méningocoques causées par le sérotype B (IIM B) en termes de mortalité et de séquelles chez l'adolescent et l'adulte ;
- l'évolution épidémiologique des IIM B marquée par une relative stabilité de l'incidence en France depuis 2014 à son niveau le plus faible, après une période de décroissance ;
- les données concernant l'immunogénicité du vaccin et la persistance des anticorps après la vaccination ;
- l'absence de données concernant l'efficacité en vie réelle ;
- l'absence d'impact démontré sur le portage du méningocoque de sérotype B ;
- les données concernant la couverture des souches de méningocoques du sérotype B circulant en France ;
- l'absence de données sur l'interchangeabilité entre les 2 vaccins contre les IIM B et la composition différente des vaccins ;
- les recommandations vaccinales provenant de l'étranger et l'utilisation du vaccin dans d'autres pays ayant connu des épidémies des IIM B ;
- les résultats de l'analyse coût-efficacité de programmes de vaccination systématique des adolescents ;
- ainsi que les éléments soulevés par la consultation publique et lors des auditions des parties prenantes sollicitées par la CTV.

La HAS considère que le vaccin TRUMENBA doit être intégré à la stratégie de vaccination dans le cadre de son AMM, pour des groupes de population et des circonstances spécifiques.

Pour rappel la vaccination est recommandée dans les deux situations suivantes :

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

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

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

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

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;

- les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5 notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (SOLIRIS) ou ravulizumab (ULTOMIRIS). Les personnes vaccinées dans le cadre d'une affection médiée par le complément doivent faire l'objet d'une surveillance post vaccinale du fait de la survenue possible d'une hémolyse ;
- les personnes porteuses d'un déficit en properdine ;
- les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- l'entourage familial des personnes à risque élevé des IIM listées plus haut ;
- les enfants de plus de 10 ans, les adolescents et les adultes présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique recevront une injection de rappel tous les 5 ans.

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

Enfin, dans le respect de leurs AMM respectives, il n'y a pas d'éléments permettant de privilégier le vaccin TRUMENBA ou BEXSERO dans le cadre des présentes recommandations. Une recommandation préférentielle entre les deux vaccins pourrait être envisagée à l'occasion d'une situation d'hyperendémie en relation avec une souche clonale hypervirulente qui ne serait couvert que par l'un des deux vaccins.

Il est à noter enfin que la récente baisse importante d'incidence des IIM observée pour tous les sérogroupes en 2020 est attribuée aux mesures barrières prises en France pour la prévention de la transmission du virus pandémique SARS-CoV-2. Elle est donc considérée comme conjoncturelle. Cette évolution récente n'a pas été prise en considération pour cette recommandation. Il est attendu une reprise des phénomènes épidémiques touchant, entre autres, les IIM en France à la reprise d'une vie sociale normale. La rapidité, l'importance, l'évolutivité et la distribution en termes de sérogroupes d'une telle reprise épidémique est à ce jour, inconnue. La surveillance épidémiologique étroite et réactive effectuée par Santé publique France et le CNR permettra de réexaminer rapidement ces recommandations et le cas échéant de les faire évoluer.

► **Chez les enfants de moins de 10 ans**

BEXSERO est le seul vaccin disposant d'une AMM dans cette tranche d'âge et est recommandé dans la prise en charge des nourrissons âgés de 2 mois et plus¹.

Place de TRUMENBA vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé) dans la stratégie thérapeutique :

La Commission considère que TRUMENBA, vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la prévention des infections invasives à méningocoque de séro groupe B chez les sujets à partir de 10 ans et à haut risque.

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

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les infections invasives à méningocoque (IIM) sont des infections transmissibles graves qui se manifestent principalement sous forme de méningite ou de méningococcémie, la forme la plus sévère étant le *purpura fulminans*.
- ▶ La spécialité TRUMENBA vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé) entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe une alternative vaccinale (BEXSERO dès l'âge de 2 mois).
- ▶ TRUMENBA vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé) peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur à partir de l'âge de 10 ans.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du nombre limité de cas observés en France (240 cas d'IIM B en 2019) mais en raison de la sévérité de leur pronostic (taux de létalité de 7 % en 2019) et de leur contagiosité,
- de l'objectif de santé publique visant à réduire la morbidité et la mortalité de cette infection,
- du fait que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les IIM et ses complications,
- du besoin médical à étoffer l'offre vaccinale contre les IIM de séro groupe B,
- d'un impact attendu de la spécialité TRUMENBA sur la réduction de l'incidence des IIM B 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, TRUMENBA, vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé) est susceptible, au même titre que BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B) d'avoir un impact sur la santé publique, pour prévenir les infections invasives à méningocoque B.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRUMENBA est important dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe B, des sujets à partir de l'âge de 10 ans uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 3 juin 2021.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe B, des sujets à partir de l'âge de 10 ans uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 3 juin 2021 et aux posologies de l'AMM.

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

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- **du besoin médical à étoffer l'offre vaccinale contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe B,**

- de l'immunogénicité induite par TRUMENBA, vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé) contre les souches méningococciques de séro groupe B,
- du profil de tolérance favorable,

Mais,

- de l'absence de données comparatives versus BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B),

la Commission considère que TRUMENBA, vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans la prévention des infections invasives méningococciques de séro groupe B, par rapport à BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B).

07.3 Population cible

La population cible de TRUMENBA, vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé) est représentée par les sous-groupes suivants, dans le cadre de son AMM à partir de 10 ans :

Personnes à risque élevé de contracter une IIM

- Personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque : les données permettant d'estimer ce sous-groupe ne sont pas disponibles¹³.
- Personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou d'un déficit en properdine ou qui reçoivent un traitement anti-C5, notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (SOLIRIS) ou ravulizumab (ULTOMIRIS). Les sujets ayant ces déficiences immunitaires sont peu nombreux et les données disponibles limitées :
 - o sujets porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou en properdine : Les déficits héréditaires sont rares (0,03 % de la population générale). En France, entre 2005 et 2009, le CEREDIH (Centre de référence national des immunodéficiences primitives) a recensé 16 patients, en vie en 2009, atteints d'un déficit primitif du système du complément, tous types de déficits confondus.
 - o sujets recevant un traitement anti-C5 : d'après les données PMSI, 877 patients étaient traités par l'écilizumab en 2019, la proportion de sujets de moins de 10 ans n'est pas connue mais peut être considérée comme négligeable dans le calcul global, certaines des indications de SOLIRIS étant réservées au sujets adultes¹⁴. D'après l'avis de la Commission de la Transparence d'ULTOMIRIS, traitement indiqué chez les adultes et les enfants pesant 10 kg ou plus, la population cible du ravulizumab est estimée à 580 patients au maximum¹⁵, certains de ces patients étant par ailleurs déjà traités par SOLIRIS.
- Personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle : les estimations rapportées pour les splénectomies font état d'une incidence entre 6 000 à 9 000 cas/an et d'une prévalence de 250 000 cas en France^{1,16,17,18}. Avant l'âge de 10 ans, le nombre de splénectomisés est considéré comme négligeable dans le calcul global¹⁹.
- Personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques : selon l'Agence de Biomédecine, en 2019, 4 979 patients ont reçu un ou plusieurs greffons de CSH autologues

¹³ Avis de la Commission de la Transparence relatif à BEXSERO. 25 juin 2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984736/fr/bexsero-proteine-recombinante-nada-de-neisseria-meningitidis-groupe-b-bacter

¹⁴ Données PMSI SOLIRIS

¹⁵ Avis de la Commission de la Transparence relatif à ULTOMIRIS. 16 juin 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202655/fr/ultomiris-ravulizumab

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

¹⁷ Legrand A et al. Prévention du risque infectieux postopératoire chez les patients splénectomisés. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation 2005; 24 : 807-13.

¹⁸ OMÉDIT région centre. Commission des anti-infectieux. Prévention des infections chez le splénectomisé et asplénie fonctionnelle. www.omedit.fr.

¹⁹ Avis de la Commission de la Transparence relatif à PREVENAR 13. 18 décembre 2013. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1720512/fr/prevenar-13-vaccin-anti-pneumococcique-vaccin-pneumococcique-polyosidique-conjugué-13-valent

ou allogéniques, soient 3 055 patients pour 3 168 greffes autologues et 1 924 patients pour 1 964 greffes allogéniques²⁰. Parmi les greffes allogéniques, 275 ont été réalisées chez 266 sujets de moins de 18 ans, 32,7 % d'entre eux étaient âgés de plus de 11 ans. On peut donc estimer qu'environ 1785 sujets de plus de 11 ans ont subi une greffe de CSH allogéniques. Parmi les autogreffes, environ 5% sont réalisées chez des sujets de moins de 18 ans, dont 29,6% chez des sujets âgés de plus de 11 ans. On peut donc estimer qu'environ 2992 sujets de plus de 11 ans ont subi une autogreffe de CSH.

Sur ces bases, environ 255 000 personnes de plus de 10 ans ont une pathologie les exposant à un risque élevé d'IIM B.

- Entourage familial des personnes à risque élevé d'IIM listées plus haut : selon l'INSEE, les ménages comportaient en moyenne 2,2 personnes, en 2015²¹. Sur ces bases, l'entourage familial des sujets à risque élevé (1,2 personne) à vacciner serait constitué de 306 000 sujets. Il s'agit d'une surestimation puisque seuls les sujets de plus de 10 ans sont éligibles à la vaccination par TRUMENBA.

Populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques

Il est difficile de quantifier à la fois le nombre de situations inhabituelles impliquant plus d'un cas d'IIM à séro groupe survenant chaque année ainsi que le nombre de personnes vaccinées dans chaque situation inhabituelle. Au cours des années 2017-2019, le nombre de sujets vaccinés par an dans ce cadre a fluctué entre 0 (année 2019) et un peu plus de 3780 sujets (hyperendémie des Côtes d'Armor en 2017 : couverture vaccinale de 43 % pour la 1^{ère} dose des 8800 sujets adolescents ciblés et vaccination de la collectivité lors d'une grappe de cas dans l'Aude)^{22,23,24}.

Sur ces bases, la population cible de TRUMENBA, vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé), représentée par les sujets ciblés par l'actuelle recommandation vaccinale est estimée entre 560 000 à 570 000 personnes. Toutefois, une grande partie de cette population est vraisemblablement déjà vaccinée et un rappel vaccinal éventuel n'est recommandé que tous les 5 ans chez les seuls sujets à haut risque.

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

08 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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

²⁰ Agence de la biomédecine. Activité nationale de greffe de CSH. Bilan 2019 Disponible sur : <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-nationale-de-greffe-de-csh-0> [Consulté le 30/06/2021].

²¹ INSEE- Ménages – familles- Edition 2019.

²² INVS. Les infections invasives à méningocoques en 2017.

²³ Santé publique France. Les infections invasives à méningocoques en 2018.

²⁴ Santé publique France. Les infections invasives à méningocoques en 2019. Octobre 2020. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/les-infections-invasives-a-meningocoque-en-france-en-2019>

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 19 avril 2021 Date d'examen et d'adoption : 7 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentation concernée	TRUMENBA, suspension injectable en seringue préremplie B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec aiguille (CIP : 34009 300 963 7 6)
Demandeur	PFIZER
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 24 mai 2017 Date des rectificatifs et teneurs : <ul style="list-style-type: none"> - 10 janvier 2018 : rubriques 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP, - 6 novembre 2018 : rubrique 6.3 du RCP, - 10 décembre 2018 : rubrique 4.4 du RCP, - 24 juin 2020 : rubriques 4.2, 4.4, 4.5, 4.8 et 5.1 du RCP, - 6 mai 2021 : rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP. Spécificité : PGR version 4.1 – Août 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	J Anti-infectieux généraux à usage systémique J07 Vaccins J07A Vaccins bactériens J07AH Vaccins méningococciques J07AH09 Vaccins méningococciques groupe B multi-antigènes

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