

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

vaccin méningococcique groupe B
(recombinant, adsorbé)

TRUMENBA,

suspension injectable en seringue préremplie

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

Adopté par la Commission de la transparence le 18 décembre 2024

- Vaccin anti-méningococcique (séro groupe B)
- Adulte / Adolescent / Enfant (≥ 10 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B, selon les recommandations vaccinales 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 TRUMENBA (vaccin méningococcique groupe B) doit être utilisé selon son AMM pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B, conformément aux recommandations de la HAS en vigueur datant du 7 mars 2024 et du 27 juin 2024, à savoir :

- 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),
- ne pas élargir à ce stade 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,
- maintenir la stratégie actuellement en vigueur chez les personnes à risque et en situation d'hyperendémie. Aucune donnée n'a été identifiée concernant l'interchangeabilité des vaccins monovalents dirigés contre le séro groupe B entre eux (BEXSERO, TRUMENBA). Conformément au calendrier vaccinal en vigueur, les personnes qui ont commencé un programme de vaccination avec l'un des vaccins doivent le poursuivre avec le même vaccin.

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

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 pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par <i>Neisseria meningitidis</i> de séro groupe B.
Intérêt de santé publique (ISP)	TRUMENBA (vaccin méningococcique du groupe B) 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 à partir de l'âge de 10 ans pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par <i>Neisseria meningitidis</i> de séro groupe B (ASMR V dans la prévention des infections invasives méningococciques de séro groupe B, par rapport à BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B), selon l'avis du 07 juillet 2021).
Population cible	La population cible de TRUMENBA (vaccin méningococcique groupe B) est estimée à environ 8 838 450 sujets.
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	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 ».

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	6
2.3	Couverture du besoin médical	8
3.	Synthèse des données	8
3.1	Données disponibles	8
3.2	Synthèse des données issues des recommandations de la HAS de 2024	9
4.	Discussion	11
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	12
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	12
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	15
5.3	Service Médical Rendu	16
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	16
5.5	Population cible	17
5.6	Demande de données	17
5.7	Autres recommandations de la Commission	17
6.	Annexes	18

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 – Décembre 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 et publiées 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 : « 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 séro-groupe B. Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Vaccins méningococciques groupe B multi-antigènes (J07AH09) TRUMENBA, suspension injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec aiguille (CIP : 34009 300 963 7 6)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Pfizer
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	24/05/2017 (procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : – 25/04/2022 : rubriques 4.8 et 5.1 du RCP – 04/10/2023 : rubriques 4.8 et 5.1 du RCP – 06/09/2024 : rubriques 4.2 et 4.8 du RCP AMM associée à un PGR.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	TRUMENBA, en primovaccination, peut être réparti : – Soit en 2 doses (de 0,5 ml chacune) administrées à 6 mois d'intervalle. – Soit en 3 doses : • Deux doses (de 0,5 ml chacune) administrées à au moins 1 mois d'intervalle. • Une troisième dose administrée au moins 4 mois après la deuxième dose.

	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. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un vaccin méningococcique groupe B.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : ➔ AMM aux Etats-Unis TRUMENBA est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir les maladies invasives causées par <i>Neisseria meningitidis</i> du sérogroupe B. TRUMENBA est approuvé pour une utilisation chez les personnes âgées de 10 à 25 ans. TRUMENBA a bénéficié de la désignation « Breakthrough Therapy » de la FDA (Trumenba (Serogroup B Meningococcal Vaccine) Questions and Answers FDA) ➔ Prise en charge dans l'Union européenne – Royaume-Uni : pas de prise en charge. – Allemagne : chez les sujets à risque. – Pays-Bas : pas de prise en charge. – Belgique : pas de prise en charge. – Espagne : pas de prise en charge. – Italie : chez les sujets à risque et, au niveau régional, chez les adolescents âgés de 11 à 14 ans.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a évalué TRUMENBA (vaccin méningococcique groupe B) en primo-inscription dans l'indication suivante : « l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe B, des sujets à partir de l'âge de 10 ans ». La CT a octroyé un SMR IMPORTANT et un ASMR V dans la prévention des infections invasives méningococciques de sérogroupe B, par rapport à BEXSERO (vaccin méningococcique groupe B). (Avis du 03/07/2021). La Commission a considéré 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.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 18 décembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

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 séro groupes Y et W représentaient une part croissante de cas avec 41 % des cas chez les moins de 5 ans (versus 30 % en 2022).

Les IIM W affectaient à la fois les nourrissons et les adultes de différents groupes d'âges tandis que les IIM Y 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 séro groupes (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 3ème 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 2024¹ étaient :

¹ HAS - Stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques - Révision de la stratégie contre les séro groupes ACWY et B 2024

- 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.

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, 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.
- 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 deuxième dose à 5 mois et une dose de rappel à 12 mois (M3, M5, M12).
- recommande le maintien de la stratégie actuellement en vigueur chez les personnes à risque et en situation d'hyperendémie.

Selon ces recommandations, il est à noter que la HAS :

- recommande de rendre obligatoire la vaccination tétravalente (ACWY) 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 (ACWY) 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 (ACWY) dans les populations particulières.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
BEXSERO (Vaccin méningo- coccique groupe B) GlaxoSmithKline	BEXSERO est indiqué pour l'immuni- sation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection inva- sive méningococcique causée par Neisseria meningitidis de groupe B. L'impact de l'infection invasive à diffé- rentes tranches d'âge ainsi que la va- riabilité épidémiologique des antigènes des souches du groupe B dans différentes zones géographiques doivent être pris en compte lors de la vaccination.	03/07/2024 (Modifica- tion des conditions d'inscription suite à l'ac- tualisation des recom- mandations vaccinales)	Important (ISP)	II L'actualisation de la stratégie vaccinale selon les recom- mandations de la HAS en vi- gueur datant du 7 mars 2024 et du 27 juin 2024, n'est pas de nature à modifier le niveau d'amélioration du service mé- dical rendu dans l'immunisa- tion active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'in- fection invasive méningococ- cique causée par Neisseria meningitidis de groupe B (ASMR II chez les sujets de plus de 2 mois selon l'avis du 25 juin 2014)

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet

2.3 Couverture du besoin médical

Deux vaccins sont actuellement disponibles en France dans l'immunisation active contre les IIM dues aux N. meningitidis de sérogroupe B (TRUMENBA et BEXSERO). Les populations éligibles diffèrent selon les vaccins :

- BEXSERO : à partir de 2 mois.
- TRUMENBA : à partir de 10 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 RCP², les recommandations vaccinales du collège de la HAS relatives à la stratégie de

² TRUMENBA - RCP [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/trumenba-epar-product-information_fr.pdf

vaccination contre les IIM^{3,4} et les précédents avis de la commission de la transparence⁵. A l'appui de sa demande, les données soumises par le laboratoire sur le vaccin TRUMENBA reposent principalement sur les données des études déjà prises en compte dans les précédentes évaluations de la HAS.

3.2 Synthèse des données issues des recommandations de la HAS de 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 concernant le séro groupe B :

- **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'efficacité vaccinale, d'impact et d'immunité de groupe^{6,7} :**
 - **Chez les nourrissons de moins de 1 an :** aucune étude issue de la population maltaise (seul pays ayant mis en place une vaccination tétravalente chez les enfants âgés de moins de 1 an) n'a été identifiée,
 - **Chez les enfants de 12 mois et plus,** aux Pays-Bas, l'efficacité vaccinale contre les IIM W a été estimée à 92 %. Combinée à la vaccination à l'adolescence, la réduction du taux d'incidence des IIM W dans les groupes non éligibles à la vaccination tétravalente était de 57 %. Au Chili, la réduction du taux d'incidence des IIM W était de 92 % chez les nourrissons et de 41 % dans la population non éligible à la vaccination tétravalente. La réduction du taux d'incidence des IIM CWY était estimée à 45 % dans la population non éligible à la vaccination,
 - **Chez les adolescents,** en Australie, la vaccination tétravalente des 12 mois et plus est combinée à la vaccination adolescente. La réduction d'incidence des IIM CWY dans ces deux populations était estimée à 83 %.

Aux Pays-Bas, la réduction d'incidence des IIM W des deux populations combinées a été de 82 % (IC 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

³ 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.

⁴ 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-vaccinale-contre-les-meningocoques-des-serogroupes-a-c-w-e.

⁵ Avis HAS – TRUMENBA - 7 Juillet 2021 [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evaluation/CT-19268_TRUMENBA_PIC_INS_AvisDef_CT19268.pdf

⁶ 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.

⁷ 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.

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*⁸. 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 concernant la durée de protection**^{9,10,11} :

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.

– **Les données d'acceptabilité 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.

– **Les nouvelles données relatives à l'immunogénicité connues depuis 2021**³ :

- En résumé et conformément aux RCP, l'immunogénicité des vaccins méningococciques B a été démontrée pour TRUMENBA.

⁸ McMillan M, Chandrakumar A, Wang HL, Clarke M, Sullivan TR, Andrews RM, 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. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1733>

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

- Une étude de phase III multicentrique évaluait la réponse immunitaire de 864 sujets âgés de 10 à 25 ans vaccinés par Trumenba selon un schéma à 2 doses réalisées à 6 mois d'intervalle (J0 et M6). Une vaccination par un vaccin méningocoque ACWY était également réalisée à J0. Un mois après la deuxième dose, le pouvoir bactéricide du sérum était étudié, dans un premier temps vis-à-vis de 4 souches de méningocoque B, puis vis-à-vis de 10 souches supplémentaires. Globalement, les souches étudiées correspondaient à environ 80 % des souches ayant circulé en Europe et aux États-Unis. Le pourcentage de participants ayant, après la deuxième dose de Trumenba, un taux de hSBA $\geq$ à 4 fois le taux de base était de 74,3 % [IC à 90% : 71,2-77,3], allant de 67,4 % à 95 % selon les différentes souches étudiées. Les auteurs concluent que les taux d'anticorps obtenus après une vaccination par Trumenba à 2 doses sont protecteurs contre les diverses souches de méningocoque B et que ces résultats incitent à poursuivre la vaccination à 2 doses dans cette population d'adolescents et de jeunes adultes.
- Drazan *et al.*¹² démontraient, après une vaccination par TRUMENBA à 2 doses, la présence de taux d'anticorps protecteurs contre les diverses souches de méningocoque B qui correspondaient à 80 % des souches de méningocoque B ayant circulé aux États-Unis

4. Discussion

Suite à l'actualisation des recommandations relatives à la stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques des sérogroupe ACWY et B émises par la HAS et publiées 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 sérogroupe 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 sérogroupe 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 ;
- renforcer la stratégie actuellement en vigueur contre le sérogroupe 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),
- ne pas élargir à ce stade à tous les adolescents la vaccination dirigée contre le sérogroupe B en maintenant la stratégie actuellement en vigueur chez les personnes à risque et en situation d'hyperendémie. La HAS préconise toutefois que la vaccination dirigée contre le sérogroupe B puisse être remboursée chez tous les adolescents et jeunes adultes de 15 à 24 ans souhaitant se faire vacciner.

Pour rappel, conformément aux RCP, l'immunogénicité de TRUMENBA est bien établie. L'analyse de la littérature n'a pas retrouvé d'éléments nouveaux concernant la sécurité et le profil de tolérance.

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

¹² Drazan D, Czajka H, Maguire JD, Pregaldien JL, Maansson R, O'Neill R, et al. A phase 3 study to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of MenB-FHbp administered as a 2-dose schedule in adolescents and young adults. *Vaccine* 2022;40(2):351-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.053>

relatives aux vaccins méningococciques groupe B, et les précédents avis de la Commission de la transparence relatifs à TRUMENBA.

TRUMENBA 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 TRUMENBA (vaccin méningococcique groupe B) sur la morbi-mortalité reste attendu contre les IIM B en particulier chez les personnes à risque et en situation d'hyperendémie. En conséquence, TRUMENBA (vaccin méningococcique groupe B), contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention de cette infection et de ses complications.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Selon les recommandations HAS du 7 mars 2024

Compte tenu :

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

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

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

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. À 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. À 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 sérogroupe 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 prépandémique,
 - 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 sérogroupe 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 sérogroupe B.

La HAS préconise toutefois que la vaccination dirigée contre le sérogroupe 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 sérogroupe 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 sérogroupe 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 TRUMENBA (vaccin méningococcique groupe B) doit être utilisé selon son AMM pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B, conformément aux recommandations de la HAS en vigueur datant du 7 mars 2024 et du 27 juin 2024, à savoir :

- ne pas élargir à ce stade à tous les adolescents la vaccination dirigée contre le sérogroupe B ; la HAS préconise toutefois que la vaccination dirigée contre le sérogroupe B puisse être remboursée chez tous les adolescents et jeunes adultes de 15 à 24 ans souhaitant se faire vacciner,
- maintenir la stratégie actuellement en vigueur chez les personnes à risque et en situation d'hyperendémie.

Aucune donnée n'a été identifiée concernant l'interchangeabilité des vaccins monovalents dirigés contre le sérogroupe B entre eux (BEXSERO, TRUMENBA). Conformément au calendrier vaccinal en vigueur, les personnes qui ont commencé un programme de vaccination avec l'un des vaccins doivent le poursuivre avec le même vaccin.

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

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), le comparateur cliniquement pertinent (CCP) dans le périmètre retenu est le comparateur cliniquement pertinent cité dans le paragraphe 2.2 : BEXSERO (à partir de 10 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 TRUMENBA, vaccin méningococcique groupe B, dans le cadre d'un traitement préventif.
- Son rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables reste important.
- Il existe une alternative vaccinale contre les sérogroupes B chez les enfants à partir de 10 ans : BEXSERO.

→ 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 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 est susceptible 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 à partir de 10 ans contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* du groupe B.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de TRUMENBA (vaccin méningococcique groupe B) 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 à partir de 10 ans contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* du groupe B, 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 à partir de l'âge de 10 ans contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* du groupe B.

5.5 Population cible

La population cible de TRUMENBA (vaccin méningococcique groupe B) est représentée par :

- tous les adolescents et jeunes adultes de 15 à 24 ans souhaitant se faire vacciner ;
- les sujets à risque et en situation d'hyperendémie (à 10 ans selon l'AMM).

Selon les données de l'INSEE au 1er janvier 2024, les adolescents et jeunes adultes de 15 à 24 ans représentaient 8 238 446 sujets.

Néanmoins, en l'absence de recommandation formelle dans la tranche d'âge des 15 ans et plus, la population cible est difficile à estimer. Le calcul de cette population cible ne tient pas compte de la couverture vaccinale, et pourra également varier selon l'évolution des recommandations vaccinales.

La population des personnes à partir de 10 ans, à risque et en situation d'hyperendémie, reste inchangée à environ 600 000 personnes. Toutefois, une grande partie de cette population est vraisemblablement déjà vaccinée et la population cible sera vraisemblablement plus restreinte.

La population cible de TRUMENBA (vaccin méningococcique groupe B) est estimée à environ 8 838 450 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

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

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

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

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 sérogroupes ACWY et B. 7 mars 2024.

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.