



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 OCTOBRE 2021

Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y **MENQUADFI, solution injectable**

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de sérotype A, C, W et Y, des sujets à partir de l'âge de 12 mois, **uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 11 mars 2021.**

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à MENVEO et NIMENRIX pour la prévention des infections invasives à méningocoque de sérotype A, C, W et Y.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La HAS a élaboré en mars 2021 des recommandations vaccinales contre les méningocoques des sérotypes A, C, W et Y : révision de la stratégie vaccinale et détermination de la place des vaccins méningococciques tétravalents.

En France, les vaccins méningococciques tétravalents sont recommandés dans les populations spécifiques suivantes :

- pour les personnes souffrant de déficit en fraction terminale du complément, recevant un traitement anti-C5, 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 ;
- pour les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;
- pour les sujets contacts d'un cas d'IIM de sérogroupe A, C, Y, ou W, dans les conditions prévues par l'instruction relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque ;
- pour les situations d'hyperendémie d'IIM W.

Place du médicament

La Commission de la Transparence considère que MENQUADFI, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y, doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la prévention des infections invasives à méningocoque de sérogroupe A, C, W et Y chez les sujets à partir de 12 mois.

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.

► 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 »
- 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, W135 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.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	MENQUADFI est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les infections invasives à méningocoques dues aux <i>Neisseria meningitidis</i> des groupes A, C, W et Y.
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 séro groupe A, C, W et Y, - de l'immunogénicité induite par MENQUADFI (vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y) non-inférieure à celle des autres vaccins méningococciques conjugués contre les sérogroupes A, C, W et Y (monovalent et tétravalent), - d'un profil de tolérance similaire à celui des autres vaccins méningococciques conjugués tétravalent, <p>la Commission de la Transparence considère que MENQUADFI, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans la prévention des infections invasives méningococciques de séro groupe A, C, W et Y, par rapport à MENVEO et NIMENRIX (vaccins méningococciques conjugués tétravalent A, C, W et Y).</p>
ISP	MENQUADFI, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y est susceptible, au même titre que les autres vaccins méningococciques tétravalent conjugués, d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission considère que MENQUADFI, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y, doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la prévention des infections invasives à méningocoque de séro groupe A, C, W et Y chez les sujets à partir de 12 mois.</p> <p>La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les infections à méningocoque et les complications associées (<i>purpura fulminans</i>). Une bonne couverture vaccinale des nourrissons et des populations à haut risque est indispensable.</p>
Population cible	La population cible relevant de la stratégie vaccinale actuelle et pouvant recevoir une vaccination par MENQUADFI vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y est restreinte et difficilement évaluable.
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission rappelle que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, W135 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 épidémies¹.

¹ Direction générale de la santé. Instruction n° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. Bulletin Officiel Santé - Protection sociale - Solidarité 2018;2018/9.
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'accès à l'innovation 3/24
Avis version définitive

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription MENQUADFI, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y, solution injectable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le vaccin MENQUADFI a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 18 novembre 2020 pour l'immunisation active des sujets à **partir de 12 mois** contre les infections invasives à méningocoques dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W et Y.

MENQUADFI est un vaccin méningococcique tétravalent A, C, W, Y, conjugué à l'anatoxine tétanique. MENQUADFI induit la production d'anticorps bactéricides spécifiques des polysides capsulaires de *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W, et Y. Les anticorps anti-capsulaires contre les méningocoques protègent contre les maladies méningococciques via leur activité bactéricide médiée par le complément.

Actuellement, **cinq vaccins méningococciques conjugués disposent d'une AMM en France dont deux vaccins monovalents ciblant le séro groupe C (MENJUGATE 10 µg et NEISVAC) et trois vaccins tétravalents ciblant les sérogroupes A, C, W et Y (MENVEO, NIMENRIX et MENQUADFI)**. Les populations éligibles et la posologie diffèrent selon les vaccins. Les vaccins conjugués offrent l'avantage, par rapport aux vaccins non conjugués, d'une réponse immune de type T dépendante, intense et prolongée, y compris chez le nourrisson, permettant la mise en place d'une immunité mémoire et ultérieurement d'un effet rappel.

En France, la vaccination contre les méningocoques C a été mise en place dans les recommandations générales à partir de 2010². Le calendrier vaccinal prévoyait l'administration d'une seule dose de vaccin méningococcique C pour les nourrissons âgés de 12 à 24 mois associée à un rattrapage jusqu'à 24 ans révolus.

Compte tenu de la circulation *a minima* des sérogroupes A, W et Y en France à cette période, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé dès 2012 l'utilisation des vaccins méningococciques conjugués tétravalents uniquement pour les individus à risque d'infections invasives à méningocoques (IIM) (déficit en complément, traitement anti-C5, déficit en properdine, asplénie, greffe de cellules souches hématopoïétiques), les personnels des laboratoires de recherche travaillant sur le méningocoque et les voyageurs se rendant en zone d'endémie³.

En 2016, constatant que le niveau de couverture vaccinale atteint pour le séro groupe C ne permettait pas de protéger indirectement les nourrissons de moins de 1 an qui sont les plus à risque de contracter une IIM C, le HCSP a recommandé la vaccination des nourrissons dès la première année selon un schéma à une seule dose de primovaccination à 5 mois suivi d'un rappel à 12 mois⁴. Cette vaccination est devenue obligatoire chez l'enfant depuis le 1er janvier 2018. Seul le vaccin NEISVAC a une autorisation d'utilisation selon un schéma de primovaccination à une seule dose chez le jeune nourrisson à partir de l'âge de 4 mois suivie d'un rappel à 12 mois.

Pour les individus vaccinés à l'âge du nourrisson, compte tenu du manque de données disponibles sur la durée de protection et de l'absence d'échec vaccinal observé chez ces individus à l'adolescence, le HCSP n'a pas recommandé la mise en place, dès 2016, d'une vaccination de rappel à l'adolescence, en précisant toutefois que cette position pourrait être réévaluée en fonction de l'évolution de l'épidémiologie et du niveau de couverture vaccinale⁴.

² Haut conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C. Séances des 24 avril et 26 juin 2009. Paris: HCSP; 2009. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20090424_meningC.pdf

³ Haut conseil de la santé publique. Avis du 12 juillet 2012 relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W135 NIMENRIX et à la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués. Paris: HCSP; 2012. http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20120712_meningonimenrix.pdf

⁴ Haut conseil de la santé publique. Avis du 9 décembre 2016 relatif à la vaccination antiméningococcique C. Paris: HCSP; 2016. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=593>

Compte tenu de l'évolution récente de l'épidémiologie des IIM en France au cours des dernières années, avec notamment l'augmentation du nombre de cas dus au séro groupe W, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS en mars 2018 afin d'évaluer la pertinence d'introduire dans les recommandations générales la vaccination par un des vaccins méningococciques tétravalents disponibles en France. La DGS souligne que l'intégration de la vaccination contre les méningocoques A, C, W et Y au calendrier vaccinal permettrait la réalisation d'un rappel de la vaccination contre le méningocoque C, si cette dernière a été effectuée auparavant.

Une première recommandation vaccinale contre les IIM W avec un vaccin tétravalent dans les situations d'hyperendémie a été publiée en février 2019⁵. Cette recommandation a permis d'établir des critères de décision spécifiques au méningocoque W, qui justifieraient des interventions de vaccination localisées en cas de survenue de nouveaux foyers de cas groupés ou d'hyperendémicité.

En France, il est recommandé pour la prévention des infections invasives à méningocoques A, C, W et Y, la vaccination par deux vaccins monovalents ciblant le séro groupe C (MENJUGATE 10 µg et NEISVAC) et trois vaccins tétravalents ciblant les séro groupes A, C, W et Y (MENVEO, NIMENRIX et MENQUADFI). Les populations éligibles et la posologie diffèrent selon les vaccins⁶.

02 INDICATION

« MENQUADFI est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les infections invasives à méningocoques dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W et Y. Ce vaccin doit être utilisé selon les recommandations officielles en vigueur. »

03 POSOLOGIE

« Posologie

Primovaccination :

- chez les sujets âgés de 12 mois et plus : une dose unique de 0,5 mL.

Vaccination de rappel :

- une dose unique de 0,5 mL de MENQUADFI peut être administrée pour la vaccination de rappel des sujets ayant préalablement reçu un vaccin méningococcique contenant les mêmes séro groupes (voir rubrique 5.1 du RCP).
- les données concernant la nécessité d'une dose de rappel, ou le délai associé, ne sont pas disponibles (voir rubrique 5.1 du RCP).

Autre population pédiatrique

L'immunogénicité et la sécurité de MENQUADFI n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 12 mois.

Mode d'administration

⁵ HAS. Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de séro groupe W avec un vaccin tétravalent. Situations d'hyperendémie. Recommandation vaccinale. Janvier 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2903219/fr/vaccination-contre-les-infections-invasives-a-meningocoques-de-serogroupe-w-avec-un-vaccin-tetravalent-situations-d-hyperendemie [Consulté le 23/09/2021].

⁶ HAS. Recommandation vaccinale contre les méningocoques des séro groupes 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_3183910/fr/recommandation-vaccinale-contre-les-meningocoques-des-serogroupes-a-c-w-et-y-revision-de-la-strategie-vaccinale-et-determination-de-la-place-des-vaccins-meningococciques-tetravalents [Consulté le 23/09/2021].

Injection uniquement par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde ou la partie antérolatérale de la cuisse en fonction de l'âge et de la masse musculaire du sujet à vacciner.
Pour les instructions concernant les manipulations avant administration, voir rubrique 6.6 du RCP. »

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de MENQUADFI, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y sont les vaccins utilisés dans l'immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les infections invasives à méningocoques dues aux *Neisseria meningitidis* **des groupes A, C, W et Y**.

04.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
NIMENRIX (vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W ₁₃₅ et Y) Pfizer	Oui	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.	03/06/2015 (Inscription SS)	Important dans les populations recommandées par le HCSP, à savoir certains sujets ayant des facteurs de risque d'infections invasives à méningocoques et les sujets se rendant en zone d'endémie	Sans objet	Oui
			05/12/2012 (Inscription coll)		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 HCSP. ASMR 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	
MENVEO (vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W ₁₃₅ et Y) GlaxoSmithKline	Oui	MENVEO est indiqué pour l'immunisation active des enfants (à partir de 2 ans), 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.	03/06/2015 (Inscription SS)	Important dans les populations recommandées par le HCSP.	Sans objet	Oui
			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 HCSP.	
			01/12/2011 (Inscription coll)		ASMR V par rapport à MENCEVAX dans la prévention des infections invasives méningococciques à sérogroupes A, C, W ₁₃₅ , Y, chez les adolescents de plus de 11 ans et les adultes, dans les populations recommandées par le HCSP	

*classe pharmaco-thérapeutique

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de MENQUADFI, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau.

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 HAS, relative au vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y, MENQUADFI⁶.

Il s'agit :

- Une étude de phase III (**MET 51**⁷), de non-infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle, ayant évalué l'immunogénicité et la sécurité de MENQUADFI par rapport à un vaccin méningococcique tétravalent A, C, W, Y conjugué à l'anatoxine tétanique (NIMENRIX) chez des jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois qui soit n'avaient jamais reçu de vaccination méningococcique, soit avaient été vaccinés avec un vaccin conjugué méningococcique monovalent C dans leur première année de vie.
- Une étude de phase III (**MET 57**⁸) descriptive, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupe parallèle, ayant évalué l'immunogénicité et la sécurité de l'administration concomitante de MENQUADFI avec les vaccins pédiatriques (ROR+V, DTca-P-HepB-Hib ou PCV13) chez des jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois, sans antécédent de vaccination méningococcique.
- Une étude de phase II (**MET 54**⁹), descriptive, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupe parallèle, ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance de MENQUADFI par rapport à NIMENRIX chez des enfants âgés de 12 à 23 mois et naïfs de toute vaccination méningococcique.
- Une étude de phase III (**MET 35**¹⁰), de non-infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle, ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance de MENQUADFI par rapport à un vaccin méningococcique tétravalent conjugué avec la protéine diphtérique CRM197 (MENVEO), chez les enfants âgés de 2 à 9 ans et naïfs de toute vaccination méningococcique.
- Une étude de phase II (**MET 50**¹¹), de non-infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisées, en ouvert, ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance de MENQUADFI par rapport à MENVEO chez les adolescents âgés de 10 à 17 ans, naïfs de toute vaccination méningococcique. Cette étude a également évalué l'immunogénicité et la tolérance de MENQUADFI en administration seule par rapport à une co-administration avec le vaccin contre le tétanos, la diphtérie, la coqueluche acellulaire (dTca) et le virus du papillome humain (HPV4) ou les vaccins dTca et HPV4 seuls.
- Une étude de phase III (**MET 43**¹²), de non-infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle, ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance de MENQUADFI par rapport à un vaccin méningococcique tétravalent conjugué à l'anatoxine diphtérique, non commercialisé en France (MENACTRA¹³) chez des adolescents et adultes âgés de 10 à 55 ans et naïfs de toute vaccination méningococcique.

⁷ van der Vliet D et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) vs. a licensed quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine in meningococcal vaccine-naïve and meningococcal C conjugate vaccine-primed toddlers: a phase III randomised study. *Epidemiol Infect.* 2021 Feb 5;149:e50.

⁸ Dhingra MS et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine administered concomitantly with other paediatric vaccines in toddlers: a phase III randomised study. *Epidemiol Infect.* 2021 Apr 5;149:e90.

⁹ Vesikari T et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in healthy toddlers: a phase II randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16(6):1306-12.

¹⁰ Baccarini CI et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Healthy Meningococcal-Naïve Children 2-9 Years of Age: A Phase III, Randomized Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Oct;39(10):955-960.

¹¹ Chang LJ et al. A Phase II, randomized, immunogenicity and safety study of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACYW-TT, in healthy adolescents in the United States. *Vaccine.* 2020 Apr 23;38(19):3560-3569.

¹² Dhingra MS et al. Immunogenicity, safety and inter-lot consistency of a meningococcal conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adolescents and adults: A Phase III randomized study. *Vaccine.* 2020 Jul 14;38(33):5194-5201.

¹³ MENACTRA, vaccin méningococcique tétravalent conjugué à l'anatoxine diphtérique, est commercialisé aux Etats-Unis.

- Une étude de phase III (**MET 49**¹⁴), de non-infériorité, ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance de MENQUADFI par rapport à un vaccin méningococcique polyosidique A, C, Y et W₁₃₅, non disponible en France (MENOMUNE¹⁵) chez des adultes naïfs de vaccin méningococcique.
- Une étude de phase III (**MET 56**¹⁶), de non-infériorité, multicentrique, contrôlée randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle, ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance de MENQUADFI par rapport à MENACTRA chez des adolescents et adultes âgés de 15 ans et plus, ayant reçu une dose unique de vaccin quadrivalent méningococcique (MENVEO ou MENACTRA) à 10 ans ou plus et dans les 4 à 10 ans précédant le début de l'étude. Les sujets avaient un âge moyen de 20,0 ans et un maximum de 58 ans.

05.1 Résumé & discussion

L'analyse des principales données d'immunogénicité et de tolérance chez des sujets âgés de 12 mois et plus est résumée ci-après.

► Immunogénicité de MENQUADFI

L'immunogénicité d'une dose unique de MENQUADFI administrée chez des sujets sans antécédent de vaccination méningococcique a été analysée dans six études pivots : chez les jeunes enfants (âgés de 12-23 mois), les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans), les adultes âgés de 18 à 55 ans et les adultes âgés de plus de 56 ans.

L'immunogénicité d'une dose unique de MENQUADFI administrée en rappel après une première vaccination méningococcique a été analysée dans une étude pivot (sujets âgés de 15 à 55 ans).

Population du nourrisson âgé de 12 à 23 mois

L'étude MET 51⁷ a évalué les réponses en anticorps bactéricides des vaccins MENQUADFI et NIMENRIX 30 jours après la vaccination chez des sujets âgés de 12 à 23 mois en fonction de leur statut sérologique :

- sans antécédents de vaccination méningococcique (sujets naïfs),
- vaccinés avec un vaccin conjugué méningococcique monovalent C dans leur première année de vie (sujet primo MenC).

Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 1.

¹⁴ Esteves-Jaramillo A et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in ≥56-year-olds: a phase III randomized study. *Vaccine* 2020;38(28):4405-11.

¹⁵ MENOMUNE, vaccin méningococcique polyosidique A, C, Y et W₁₃₅. AMM abrogée le 8 avril 2008.

¹⁶ Áñez G et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adolescents and adults: a phase III randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16(6):1292-8.

Tableau 1. Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MenQuadfi et MenACWY-TT 30 jours après vaccination des sujets âgés de 12 à 23 mois : sujets sans antécédents de vaccination méningococcique uniquement (Naïfs) ou ensemble des sujets (Naïfs+Primo MenC) (étude MET51*)

Critère sérologique	par	MENQUADFI [IC _{95%}] Naïfs	NIMENRIX [IC _{95%}] Naïfs	MENQUADFI [IC _{95%}] Naïfs + Primo MenC	NIMENRIX [IC _{95%}] Naïfs + Primo MenC
A		N = 293	N = 295	N = 490	N = 393-394
% ≥ 1/8 (Séroprotection)**		90,8 [86,9 ; 93,8]	89,5 [85,4 ; 92,7]	90,4 [87,4 ; 92,9]	91,6 [88,4 ; 94,2]
% Séro réponse		76,8 [71,5 ; 81,5]	72,5 [67,1 ; 77,6]	76,5 [72,5 ; 80,2]	77,1 [72,6 ; 81,2]
hSBA MGT		28,7 [25,2 ; 32,6]	28,0 [24,4 ; 32,1]	29,9 [26,9 ; 33,2]	34,5 [30,5 ; 39,0]
C		N = 293	N = 295	N = 489	N = 393-394
% ≥ 1/8 (Séroprotection)**		99,3 [97,6 ; 99,9]	81,4 [76,4 ; 85,6]	99,2 [97,9 ; 99,8]	85,5 [81,7 ; 88,9]
% Séro réponse		98,3 [96,1 ; 99,4]	71,5 [66,0 ; 76,6]	97,1 [95,2 ; 98,4]	77,4 [72,9 ; 81,4]
hSBA MGT		436 [380 ; 500]	26,4 [22,5 ; 31,0]	880 [748 ; 1035]	77,1 [60,7 ; 98,0]
W		N = 293	N = 296	N = 489	N = 393-394
% ≥ 1/8 (Séroprotection)**		83,6 [78,9 ; 87,7]	83,4 [78,7 ; 87,5]	84,9 [81,4 ; 87,9]	84,0 [80,0 ; 87,5]
% Séro réponse		67,6 [61,9 ; 72,9]	66,6 [60,9 ; 71,9]	70,8 [66,5 ; 74,8]	68,4 [63,6 ; 73,0]
hSBA MGT		22,0 [18,9 ; 25,5]	16,4 [14,4 ; 18,6]	24,4 [21,8 ; 27,5]	17,7 [15,8 ; 19,8]
Y		N = 293	N = 296	N = 488-490	N = 394-395
% ≥ 1/8 (Séroprotection)**		93,2 [89,7 ; 95,8]	91,6 [87,8 ; 94,5]	94,3 [91,8 ; 96,2]	91,6 [88,5 ; 94,2]
% Séro réponse		81,9 [77,0 ; 86,1]	79,1 [74,0 ; 83,5]	84,8 [81,3 ; 87,9]	78,9 [74,6 ; 82,9]
hSBA MGT		38,0 [33,0 ; 43,9]	32,2 [28,0 ; 37,0]	41,7 [37,5 ; 46,5]	31,9 [28,4 ; 36,0]

* Identifiant de l'étude clinique NCT02955797. ** Critère de non-infériorité atteint. N: nombre de sujets inclus dans l'analyse *per-protocol* avec des résultats sérologiques valides. IC à 95 % d'une proportion calculée selon la méthode binomiale exacte. La borne inférieure de l'intervalle de confiance des différences entre les groupes MENQUADFI et NIMENRIX sur le critère de jugement principal était supérieure au seuil de -10% fixé dans le protocole pour tous les sérogroupes.

Chez l'ensemble des sujets inclus (Naïfs et Primo MenC), **la non-infériorité de MENQUADFI par rapport à NIMENRIX a été démontrée** sur chaque séro groupe A, C, Y et W. Chez les sujets naïfs de toute vaccination méningococcique, la non-infériorité de MENQUADFI par rapport à NIMENRIX a été démontrée sur chaque séro groupe A, C, Y et W. Dans cette population, le taux de séroprotection (activité bactéricide du sérum en présence de complément d'origine humaine [hSBA] ≥ 1:8) a été comparable entre les groupes pour les sérogroupes A, Y et W. En revanche pour le séro groupe C, les résultats ont été plus élevés pour MENQUADFI (99,3 % *versus* 81,4 %). Les sujets primovaccinés ont reçu dans la première année de vie soit NEISVAC, soit MENJUGATE. Les pourcentages de séroprotection après vaccination ont été comparables entre MENQUADFI et NIMENRIX pour tous les sérogroupes quels que soient les antécédents de vaccination.

Dans le sous-groupe de sujets vaccinés préalablement avec MENJUGATE, les moyennes géométriques des titres en anticorps (MGTS) pour le sérogroupes A ont été inférieures dans le groupe MENQUADFI (n = 49) par rapport au groupe NIMENRIX (n = 25) : 12,0 ; IC_{95%} [8,23 ; 17,5] *versus* 42,2 ; IC_{95%} [25,9 ; 68,8].

Après administration de MENQUADFI, le taux de séroprotection pour les sérogroupes A et W chez les sujets préalablement vaccinés avec MENJUGATE a été moindre que celui observé du groupe NIMENRIX :

- séro groupe A : 68,8 % IC_{95%} [53,7 ; 81,3] *versus* 96,0 % IC_{95%} [79,6 ; 99,9] ;
- séro groupe W : 68,1 % IC_{95%} [52,9 ; 80,9] *versus* 79,2 % IC_{95%} [57,8 ; 92,9] ;

Les taux pour les sérogroupes C et Y ont été comparables dans les deux groupes :

- séro groupe C : 95,7 % IC_{95%} [85,5 ; 99,5] *versus* 92,0 % ; IC_{95%} [74,0 ; 99,0] ;
- séro groupe Y : 95,8 % IC_{95%} [85,7 ; 99,5] *versus* 80,0 % IC_{95%} [59,3 ; 93,2].

La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue. Cet aspect est à prendre en compte pour les sujets à risque élevé d'infection au séro groupe A et qui ont reçu un vaccin MENJUGATE dans leur première année de vie.

Les résultats de l'étude MET57⁸ portant sur l'immunogénicité et la sécurité de l'administration concomitante de MENQUADFI avec les vaccins pédiatriques (ROR+V, DTCa-P-HepB-Hib ou PCV13) ont montré des pourcentages de séroprotection post-vaccination élevés (basée sur les titres hSBA) chez des sujets ayant reçu MENQUADFI pour tous les sérogroupes (entre 88,9 % et 100 %). Les taux de séro réponse et séroprotection en hSBA contre le séro groupe A ont été comparables :

- lors de la co-administration de MENQUADFI et un vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (PCV13) : 56,1 % ; IC_{95%} [48,9 ; 63,2] et 83,7 % ; IC_{95%} [77,7 ; 88,6],
- ou l'administration seul de MENQUADFI : 71,9 % ; IC_{95%} [61,8 ; 80,6] et 90,6 % ; IC_{95%} [82,9 ; 95,6], respectivement.

Des différences ont été observées dans les MGTs en hSBA pour le séro groupe A lors de :

- co-administration de MENQUADFI et un vaccin PCV13 (n = 196) : 24,6 % ; IC_{95%} [20,2 ; 30,1],
- administration seule de MENQUADFI (n = 96) : 49,0 % ; IC_{95%} [36,8 ; 65,3].

La pertinence clinique de cette observation est inconnue mais elle doit être prise en considération chez les sujets à risque élevé d'infection au séro groupe A où l'utilisation de MENQUADFI et PCV13 peut être envisagée en administration séparée.

Les résultats de l'étude MET 54⁹ a montré des MGT en hSBA augmentés à J30 post-vaccination par rapport à J0 dans les groupes MENQUADFI et NIMENRIX pour l'ensemble des séro groupes (tableau 2). Les taux de réponse et les titres d'anticorps après vaccination ont été élevés dans les 2 groupes avec des variations entre les vaccins selon les séro groupes et les tests utilisés :

- quelle que soit la méthode utilisée (hSBA ou rSBA), les nourrissons ayant reçu MENQUADFI ont eu un taux de réponse sérologique et des MGT contre le séro groupe C plus élevés ;
- selon la méthode rSBA, les nourrissons ayant reçu NIMENRIX ont eu un taux de réponse sérologique et des MGT pour le séro groupe A plus élevés, bien que le taux de base de MGT pour le séro groupe A soit différent entre les groupes.

Tableau 2. Moyenne géométrique des titres hSBA et rSBA à J0 et J30 après vaccination (étude MET 54)

Séro groupe	hSBA MGT [IC _{95%}]		rSBA MGT [IC _{95%}]	
	MENQUADFI (N = 91)	NIMENRIX (N = 86)	MENQUADFI (N = 91)	NIMENRIX (N = 86)
A				
Jour 0	3,5 [3,1 ; 3,9]	3,7 [3,3 ; 4,2]	12,4 [7,1 ; 21,8]	5,6 [3,4 ; 9,0]
Jour 30	76,8 [63,0 ; 93,7]	61,5 [45,5 ; 83,1]	3137,5 [2667,9 ; 3689,7]	7377,1 [6151,5 ; 8846,8]
C				
Jour 0	2,4 [2,2 ; 2,7]	2,5 [2,3 ; 2,8]	2,2 [1,9 ; 2,4]	2,3 [2,0 ; 2,8]
Jour 30	492,9 [405,9 ; 598,5]	28,4 [21,4 ; 37,5]	2440,1 [2055,4 ; 2897,0]	418,6 [327,1 ; 535,5]
W				
Jour 0	2,2 [2,0 ; 2,5]	2,1 [2,0 ; 2,1]	2,4 [2,0 ; 2,8]	2,4 [2,0 ; 3,0]
Jour 30	71,7 [56,3 ; 91,5]	44,5 [36,6 ; 54,2]	5306,8 [4318,8 ; 6520,8]	4333,7 [3520,1 ; 5335,5]
Y				
Jour 0	2,3 [2,0 ; 2,5]	2,4 [2,1 ; 2,7]	4,3 [2,9 ; 6,3]	3,5 [2,4 ; 4,9]
Jour 30	96,6 [75,8 ; 123,1]	76,4 [61,4 ; 95,1]	2633,3 [2129,1 ; 3256,7]	2759,6 [2254,8 ; 3277,4]

IC_{95%} = Intervalle de confiance à 95% ; MGT = Moyennes Géométriques des Titres ; hSBA = Test d'activité sérique bactéricide utilisant du complément humain ; PPAS = Analyse *per protocol* ; rSBA = Test d'activité sérique bactéricide utilisant du complément de lapereau ; N = nombre de sujet inclus dans le groupe

L'immunogénicité d'une dose unique de vaccin MENQUADFI a été démontrée chez les enfants âgés de 12 à 23 mois naïfs de toute vaccination méningococcique ou primovaccinés contre le méningocoque C. Dans cette tranche d'âge, MENQUADFI a été non-inférieur à NIMENRIX.

Population d'enfants âgés de 2 à 9 ans

Les résultats de l'étude MET 35¹⁰ ont mis en évidence la non-infériorité de MENQUADFI par rapport à MENVEO pour les quatre séro groupes, basée sur la séroréponse hSBA chez des sujets âgés de 2 à 9 ans (tableau 3).

Tableau 3. Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MENQUADFI et MENVEO 30 jours après vaccination des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique âgés de 2 à 5 et de 6 à 9 ans (Étude MET35*)

Critère séro groupe	par	2-5 ans		6-9 ans	
		MENQUADFI [IC _{95%}]	MENVEO [IC _{95%}]	MENQUADFI [IC _{95%}]	MENVEO [IC _{95%}]
A		N = 227-228	N = 221	N = 228	N = 237
% ≥ 1/8 (Séroprotection)		84,6 [79,3 ; 89,1]	76,5 [70,3 ; 81,9]	88,2 [83,2 ; 92,0]	81,9 [76,3 ; 86,5]
% Séro réponse		52,4 [45,7 ; 59,1]	44,8 [38,1 ; 51,6]	58,3 [51,6 ; 64,8]	50,6 [44,1 ; 57,2]
hSBA MGT		21,6 [18,2 ; 25,5]	18,9 [15,5 ; 23,0]	28,4 [23,9 ; 33,8]	26,8 [22,0 ; 32,6]
C		N = 229	N = 222-223	N = 229	N = 236
% ≥ 1/8 (Séroprotection)		97,4 [94,4 ; 99,0]	64,6 [57,9 ; 70,8]	98,3 [95,6 ; 99,5]	69,5 [63,2 ; 75,3]
% Séro réponse		94,3 [90,5 ; 96,9]	43,2 [36,6 ; 50,0]	96,1 [92,7 ; 98,2]	52,1 [45,5 ; 58,6]
hSBA MGT		208 [175 ; 246]	11,9 [9,79 ; 14,6]	272 [224 ; 330]	23,7 [18,2 ; 31,0]
W		N = 229	N = 222	N = 229	N = 237
% ≥ 1/8 (Séroprotection)		90,8 [86,3 ; 94,2]	80,6 [74,8 ; 85,6]	98,7 [96,2 ; 99,7]	91,6 [87,3 ; 94,8]
% Séro réponse		73,8 [67,6 ; 79,4]	61,3 [54,5 ; 67,7]	83,8 [78,4 ; 88,4]	66,7 [60,3 ; 72,6]
hSBA MGT		28,8 [24,6 ; 33,7]	20,1 [16,7 ; 24,2]	48,9 [42,5 ; 56,3]	33,6 [28,2 ; 40,1]
Y		N = 229	N = 222	N = 229	N = 237
% ≥ 1/8 (Séroprotection)		97,8 [95,0 ; 99,3]	86,9 [81,8 ; 91,1]	99,1 [96,9 ; 99,9]	94,5 [90,8 ; 97,0]
% Séro réponse		88,2 [83,3 ; 92,1]	77,0 [70,9 ; 82,4]	94,8 [91,0 ; 97,3]	81,4 [75,9 ; 86,2]
hSBA MGT		49,8 [43,0 ; 57,6]	36,1 [29,2 ; 44,7]	95,1 [80,2 ; 113]	51,8 [42,5 ; 63,2]

* Identifiant de l'étude clinique NCT03077438. N: nombre de sujets inclus dans l'analyse *per-protocol* avec des résultats sérologiques valides. IC à 95 % d'une proportion calculée selon la méthode binomiale exacte. La borne inférieure de l'intervalle de confiance des différences entre les groupes MENQUADFI et MENVEO sur le critère de jugement principal était supérieure au seuil de -10% fixé dans le protocole pour tous les sérogroupes.

Chez les enfants âgés de 2 à 9 ans, une dose unique de MENQUADFI entraîne une bonne réponse immunitaire pour les 4 sérogroupes. Dans cette tranche d'âge, MENQUADFI a été non-inférieur à MENVEO.

Population des adolescents âgés de 10 à 17 ans

Les résultats d'une étude MET 50¹¹ ont mis en évidence la non-infériorité de MENQUADFI par rapport à MENVEO pour les quatre sérogroupes, basée sur la séro réponse hSBA chez des sujets âgés de 10 à 17 ans (tableau 4).

Tableau 4. Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MENQUADFI et MENVEO 30 jours après vaccination des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique âgés de 10 à 17 ans (Étude MET50*)

Critère par séro groupe	MENQUADFI [IC _{95%}]		MENVEO [IC _{95%}]	
A	N = 463		N = 464	
% ≥ 1/8 (Séroprotection)	93,5	[90,9 ; 95,6]	82,8	[79,0 ; 86,1]
% Séro réponse**#	75,6	[71,4 ; 79,4]	66,4	[61,9 ; 70,7]
hSBA MGT	44,1	[39,2 ; 49,6]	35,2	[30,3 ; 41,0]
C	N = 462		N = 463	
% ≥ 1/8 (Séroprotection)	98,5	[96,9 ; 99,4]	76,0	[71,9 ; 79,8]
% Séro réponse**#	97,2	[95,2 ; 98,5]	72,6	[68,3 ; 76,6]
hSBA MGT	387	[329 ; 456]	51,4	[41,2 ; 64,2]
W	N = 463		N = 464	
% ≥ 1/8 (Séroprotection)	99,1	[97,8 ; 99,8]	90,7	[87,7 ; 93,2]
% Séro réponse**#	86,2	[82,7 ; 89,2]	66,6	[62,1 ; 70,9]
hSBA MGT	86,9	[77,8 ; 97,0]	36,0	[31,5 ; 41,0]
Y	N = 463		N = 464	
% ≥ 1/8 (Séroprotection)	97,2	[95,2 ; 98,5]	83,2	[79,5 ; 86,5]
% Séro réponse**#	97,0	[95,0 ; 98,3]	80,8	[76,9 ; 84,3]
hSBA MGT	75,7	[66,2 ; 86,5]	27,6	[23,8 ; 32,1]

* Identifiant de l'étude clinique NCT02199691. N: nombre de sujets inclus dans l'analyse *per-protocol* avec des résultats sérologiques valides. IC à 95 % d'une proportion calculée selon la méthode binomiale exacte. ** titres hSBA post-vaccination ≥ 1:8 pour les sujets avec un titre hSBA pre-vaccination < 1:8 ou augmentation d'au moins 4 fois du titre hSBA

entre avant et après vaccination pour les sujets avec un titre hSBA pre-vaccination $\geq 1:8$. # Critère de non-infériorité atteint. La borne inférieure de l'intervalle de confiance des différences entre les groupes MENQUADFI et MENVEO sur le critère de jugement principal était supérieure au seuil de -10% fixé dans le protocole pour tous les sérogroupes.

Les résultats de l'étude MET43¹² ont montré l'immunogénicité d'une dose unique de MENQUADFI dans la sous-population des sujets âgés de 10 à 17 ans naïfs de vaccin méningococcique (tableau 5).

Tableau 5. Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MENQUADFI et MENACTRA 30 jours après vaccination des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique âgés de 10 à 17 ans (Étude MET43*)

Critère par séro groupe	MENQUADFI [IC _{95%}]		MENACTRA [IC _{95%}]	
A	N = 1097		N = 300	
% $\geq 1/8$ (Séroprotection)	96,2	[94,9 ; 97,2]	89,0	[84,9 ; 92,3]
% Séro réponse**	74,0	[71,3 ; 76,6]	55,3	[49,5 ; 61,0]
hSBA MGT	78	[71,4 ; 85,2]	44,2	[36,4 ; 53,7]
C	N = 1097-1098		N = 300	
% $\geq 1/8$ (Séroprotection)	98,5	[97,5 ; 99,1]	74,7	[69,3 ; 79,5]
% Séro réponse**	95,6	[94,2 ; 96,8]	53,3	[47,5 ; 59,1]
hSBA MGT	504	[456 ; 558]	44,1	[33,7 ; 57,8]
W	N = 1097		N = 300	
% $\geq 1/8$ (Séroprotection)	98,3	[97,3 ; 99,0]	93,7	[90,3 ; 96,1]
% Séro réponse**	84,5	[82,2 ; 86,6]	72,0	[66,6 ; 77,0]
hSBA MGT	97,2	[88,3 ; 107]	59,2	[49,1 ; 71,3]
Y	N = 1097		N = 300	
% $\geq 1/8$ (Séroprotection)	99,1	[98,3 ; 99,6]	94,3	[91,1 ; 96,7]
% Séro réponse**	95,6	[94,2 ; 96,8]	85,7	[81,2 ; 89,4]
hSBA MGT	208	[189 ; 228]	80,3	[65,6 ; 98,2]

* Identifiant de l'étude clinique NCT02842853. N : nombre de sujets inclus dans l'analyse *per-protocol* avec des résultats sérologiques valides. IC à 95% d'une proportion calculée selon la méthode binomiale exacte. ** Critère de non-infériorité atteint. La borne inférieure de l'intervalle de confiance des différences entre les groupes MENQUADFI et MENACTRA sur le critère de jugement principal était supérieure au seuil de -10% fixé dans le protocole pour tous les sérogroupes.

L'immunogénicité d'une dose unique de MENQUADFI a également été démontrée chez des sujets âgés de 10 à 17 ans naïfs de vaccin méningococcique. Dans cette tranche d'âge, MENQUADFI a été non-inférieur à MENVEO et à MENACTRA.

Population des adultes âgés de 18 à 55 ans

Les résultats de l'étude MET 43¹² ont mis en évidence la non-infériorité de MENQUADFI par rapport à MENACTRA pour les quatre sérogroupes, basée sur la séro réponse hSBA chez des sujets âgés de 18 à 55 ans (tableau 6).

Tableau 6. Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MENQUADFI et MENACTRA 30 jours après vaccination des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique âgés de 18 à 55 ans (Étude MET43*)

Critère par séro groupe	MENQUADFI [IC _{95%}]		MENACTRA [IC _{95%}]	
A	N = 1406-1408		N = 293	
% ≥ 1/8 (Séroprotection)	93,5	[92,1 ; 94,8]	88,1	[83,8 ; 91,5]
% Séro réponse**	73,5	[71,2 ; 75,8]	53,9	[48,0 ; 59,7]
hSBA MGT	106	[97,2 ; 117]	52,3	[42,8 ; 63,9]
C	N = 1406-1408		N = 293	
% ≥ 1/8 (Séroprotection)	93,5	[92,0 ; 94,7]	77,8	[72,6 ; 82,4]
% Séro réponse**	83,4	[81,4 ; 85,3]	42,3	[36,6 ; 48,2]
hSBA MGT	234	[210 ; 261]	37,5	[29,0 ; 48,5]
W	N = 1408-1410		N = 293	
% ≥ 1/8 (Séroprotection)	94,5	[93,2 ; 95,7]	80,2	[75,2 ; 84,6]
% Séro réponse**	77,0	[74,7 ; 79,2]	50,2	[44,3 ; 56,0]
hSBA MGT	75,6	[68,7 ; 83,2]	33,2	[26,3 ; 42,0]
Y	N = 1408-1410		N = 293	
% ≥ 1/8 (Séroprotection)	98,6	[97,8 ; 99,1]	81,2	[76,3 ; 85,5]
% Séro réponse**	88,1	[86,3 ; 89,8]	60,8	[54,9 ; 66,4]
hSBA MGT	219	[200 ; 239]	54,6	[42,3 ; 70,5]

* Identifiant de l'étude clinique NCT02842853. N: nombre de sujets inclus dans l'analyse *per-protocol* avec des résultats sérologiques valides. IC à 95 % d'une proportion calculée selon la méthode binomiale exacte. ** Critère de non-infériorité atteint. La borne inférieure de l'intervalle de confiance des différences entre les groupes MENQUADFI et MENACTRA sur le critère de jugement principal était supérieure au seuil de -10% fixé dans le protocole pour tous les sérogroupes.

L'immunogénicité d'une dose unique de MENQUADFI a également été démontrée chez des sujets adultes de 18 à 55 ans. Dans cette tranche d'âge, MENQUADFI a été non-inférieur à MENACTRA.

Population des adultes âgés de plus de 55 ans

Les résultats de l'étude MET 49¹⁴ ont mis en évidence la non-infériorité (seuil de non-infériorité fixé à -10% dans le protocole pour tous les sérogroupes) de MENQUADFI par rapport à MENOMUNE en termes de réponse sérologique pour chacun des sérogroupes :

- séro groupe A : 58,2 % *versus* 42,5 %,
- séro groupe C : 77,1 % *versus* 49,7 %,
- séro groupe W : 62,6 % *versus* 44,8 %,
- séro groupe Y : 74,4 % *versus* 43,4 %.

A J30 post-vaccination, le pourcentage de sujets ayant des titres hSBA ≥ 1:8 a été plus élevé pour tous les sérogroupes dans le groupe MENQUADFI que dans le groupe MENOMUNE (compris entre 77,4 % et 91,7 % *versus* 63,1 % et 84,2 %, respectivement). Selon cette étude, le vaccin MENQUADFI est immunogène et bien toléré chez l'adulte de plus de 56 ans.

L'immunogénicité d'une dose unique de MENQUADFI a également été démontrée chez des sujets adulte âgés de plus de 55 ans. Dans cette tranche d'âge, MENQUADFI a été non-inférieur à MENOMUNE.

Réponse de rappel

Les résultats d'une étude (MET 56¹⁶) ont montré l'immunogénicité d'une dose de rappel unique de MENQUADFI chez les sujets âgés de 15 ans et plus, ayant auparavant reçu un vaccin quadrivalent méningococcique à 10 ans ou plus et dans les 4 à 10 ans avant le début de l'étude, quel que soit le vaccin quadrivalent utilisé pour la primovaccination.

► Co-administration avec d'autres vaccins

Population du nourrisson âgé de 12 à 23 mois

L'étude MET57⁸ a évalué l'impact de l'administration concomitante de plusieurs vaccins sur l'immunogénicité de MENQUADFI et sur celle des autres vaccins.

Chez des nourrissons âgés de 12 à 23 mois, MENQUADFI peut être co-administré avec le vaccin rougeole – oreillons- rubéole (ROR), le vaccin contre la varicelle (V), les vaccins combinés diphtérie – tétanos – coqueluche acellulaire (DTCa), incluant la combinaison DTCa avec l'hépatite B (hép B),

la poliomyélite inactivée (P) ou *Haemophilus influenzae* type b (Hib), comme par exemple le vaccin DTCa-P-Hép B-Hib (Hib conjugué à la protéine tétanique) et le vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13 valences (PCV13).

MENQUADFI peut être administré de façon concomitante avec le vaccin PCV13. Une diminution des MGTs en hSBA pour le sérotype A a été observée 30 jours après la vaccination quand les vaccins étaient administrés de façon concomitante. La pertinence clinique de cette observation est inconnue. Par précaution, chez le jeune enfant âgé de 12 à 23 mois à risque élevé d'infection au sérotype A, l'utilisation de MENQUADFI et PCV13 peut être envisagée en administration séparée.

Population des enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans

L'étude MET50¹¹ a évalué la possible interférence de l'administration concomitante de plusieurs vaccins sur l'immunogénicité de MENQUADFI et sur celle des autres vaccins.

Chez des enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans, MENQUADFI peut être coadministré avec les vaccins diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (adsorbé, réduit en antigènes) (dTca) et papillomavirus humain (recombinant, adsorbé) (HPV).

La réponse à l'antigène *pertussis toxoid* (PT) était non inférieure et la réponse anticorps en antigène *filamentous hemagglutinin* (FHA), *pertactin* (PRN) et *fimbriae types 2 and 3* (FIM) était inférieure quand le vaccin dTca était administré de façon concomitante avec MENQUADFI et le vaccin HPV. Tout comme pour les autres vaccins méningococciques conjugués quadrivalent, les conséquences cliniques des réponses antigéniques observées contre la coqueluche ne sont pas connues.

L'administration concomitante de vaccins doit toujours se faire sur des sites d'injections séparés et de préférence opposés.

L'administration concomitante de MENQUADFI avec des vaccins autres que ceux listés précédemment n'a pas été étudiée.

► Tolérance

Selon le RCP en vigueur :

« Résumé du profil de tolérance »

La tolérance d'une dose de MENQUADFI chez les sujets âgés de 12 mois et plus a été évaluée dans sept études cliniques pivots multicentriques randomisées contre comparateur actif. Lors de ces études, 6 308 sujets ayant reçu soit une première dose (N = 5 906) soit une dose de rappel (N = 402) de MENQUADFI ont été inclus dans les analyses de tolérance. Cela incluait 1 389 jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois, 498 enfants âgés de 2 à 9 ans et 2 289 adolescents âgés de 10 à 17 ans, 1 684 adultes âgés de 18 à 55 ans, 199 adultes âgés de 56 à 64 ans et 249 adultes âgés de 65 ans et plus. Parmi cette population, 392 adolescents ont reçu une co-administration de MENQUADFI avec des vaccins dTca et HPV et 589 jeunes enfants ont reçu une co-administration de MENQUADFI avec R.O.R +V (N = 189), DTCaP-HepB-Hib (N = 200) ou PCV13 (N = 200).

Les réactions les plus fréquemment rapportées dans les 7 jours suivant la vaccination avec une dose unique de MENQUADFI étaient, chez les jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois : irritabilité (36,7 %) et sensibilité au site d'injection (30,6 %), chez les enfants âgés de 2 ans et plus : douleur au site d'injection (38,7 %) et myalgie (30,5 %). Ces effets indésirables étaient le plus souvent d'intensité légère ou modérée.

La proportion d'effets indésirables après une dose de rappel de MENQUADFI chez les adolescents et les adultes âgés de plus de 15 ans était comparable à celle des adolescents et des adultes recevant une première dose de MENQUADFI.

Chez le jeune enfant, la proportion d'effets indésirables dans les 7 jours suivant la vaccination était comparable à celle de l'administration concomitante des vaccins ROR +V avec ou sans MENQUADFI, et à celle de l'administration des vaccins DTCa-P-HepB-Hib avec ou sans administration concomitante de MENQUADFI. Globalement, la proportion d'effets indésirables était plus élevée chez les jeunes enfants qui ont reçu de façon concomitante PCV13 et MENQUADFI (36,5 %) que chez les jeunes enfants ayant reçu PCV13 seul (17,2 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables listés ci-dessous (tableau 7), ont été identifiés au cours des études cliniques conduites avec MENQUADFI lorsque le vaccin a été administré seul à des sujets âgés de 2 ans et plus. Le profil de tolérance observé chez les jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois est présenté dans la rubrique concernant la population pédiatrique.

Les effets indésirables sont listés suivant les catégories de fréquence définies ci-dessus.

Tableau 7. Résumé tabulé des effets indésirables suivant une administration de MENQUADFI lors des essais cliniques chez les sujets âgés de 2 ans et plus

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Lymphadénopathie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Sensation vertigineuse
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Vomissement, Nausées
	Rare	Diarrhées, douleurs à l'estomac
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Urticaire, Prurit, Rash
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgies
	Rare	Douleurs aux extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Malaise
		Douleur au site d'injection
		Fièvre
	Fréquent	Au site d'injection : gonflement, érythème
		Fatigue
	Peu fréquent	Au site d'injection : prurit, chaleur, ecchymose, rash
		Rare
		Au site d'injection : induration

Population pédiatrique

Le profil de tolérance de MENQUADFI chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans était globalement comparable à celui des adultes. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants âgés de 2 à 9 ans par rapport aux groupes plus âgés étaient : érythème et gonflement au site d'injection (très fréquent).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois par rapport aux groupes plus âgés étaient érythème et gonflement au site d'injection (très fréquent), vomissement (fréquent) et diarrhée (fréquent). Les réactions listées ci-dessous (tableau 8), ont été rapportées très fréquemment ou fréquemment suivant l'administration de MENQUADFI chez le jeune enfant au cours des études cliniques.

Tableau 8. Résumé tabulé des effets indésirables suivant une administration de MENQUADFI lors des essais cliniques chez les sujets âgés de 12 à 23 mois

Système classe organe MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	Très fréquent	Irritabilité
	Rare	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Vomissements, diarrhées
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Pleurs anormaux
		Au site d'injection : sensibilité/douleur, érythème, gonflement
	Fréquent	Fièvre
	Rare	Au site d'injection : prurit, induration, ecchymose, rash

Population plus âgée

Globalement, les effets indésirables locaux et généraux observés dans les 7 jours suivant la vaccination avec une dose unique de MENQUADFI ont été identiques chez les adultes plus âgés (≥ 56 ans) et les adultes plus jeunes (de 18 à 55 ans), mais moins fréquent, sauf pour le prurit au site d'injection qui était plus fréquent chez l'adulte âgé de 56 ans et plus.

Les effets indésirables étaient le plus souvent d'intensité légère ou modérée. »

► Discussion

Au total, les données disponibles ont montré une immunogénicité de MENQUADFI non-inférieure à celles de MENVEO et NIMENRIX en termes de réponse immunologique à J30 post-vaccination chez les sujets âgés de 12 mois et plus avec un profil de tolérance comparable. Sur la base de ces données d'immunogénicité et de tolérance et malgré l'absence de données sur la persistance de la réponse immunitaire dans les différentes tranches d'âge, il est attendu un impact de MENQUADFI vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y sur la morbi-mortalité contre les infections invasives à méningocoques A, C, W et Y au même titre que les autres vaccins méningococciques conjugué A, C, W et Y disponibles. En conséquence, MENQUADFI vaccin conjugué contre les infections invasives à méningocoques A, C, W et Y, contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention de ces infections et de leurs complications.

05.2 Programme d'études

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

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

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
MET62	Etude de phase III, non comparative évaluant l'immunogénicité et la tolérance de MENQUADFI administré en tant que vaccination de rappel (1 dose) chez les enfants vaccinés il y a 3 ans par MENQUADFI ou NIMENRIX au cours de l'étude MET54	Q1 2021
MET59	Etude de phase III, non comparative évaluant la tolérance et l'immunogénicité de MENQUADFI en vaccination de rappel (1 dose), administré seul ou en association à une première dose de vaccin méningococcique B à des adolescents et adultes (≥ 13 ans et < 26 ans) vaccinés il y a 3 à 6 ans par MENQUADFI ou MENVEO au cours de l'étude MET50	Q1 2022
MEQ00066	Etude de phase IIIb, non comparative évaluant la tolérance et l'immunogénicité de MENQUADFI en vaccination de rappel (1 dose) chez des adultes (≥ 56 ans) vaccinés il y a ≥ 3 ans par MENQUADFI ou MENOMUNE au cours de l'étude MET49	Q4 2023
MEQ00065	Etude de phase IIIb, de non-infériorité/ supériorité, randomisée, contrôlée, évaluant la tolérance et l'immunogénicité de MENQUADFI par rapport à NEISVAC et à NIMENRIX, en 1 dose, chez des enfants naïfs de vaccin méningococcique âgés de 12 à 23 mois à l'inclusion	Q3 2021
MEQ00071	Etude de phase III, de non-infériorité, randomisée, contrôlée évaluant la tolérance et l'immunogénicité d'une dose unique de MENQUADFI par rapport à une dose unique NIMENRIX, administrés seul ou de façon concomitante avec un vaccin dTcaP ou HPV9	Q3 2022

5.2.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Enfants âgés de 6 à 12 semaines		
MET33	Etude de phase III, randomisée, contrôlée, évaluant la tolérance et l'immunogénicité de MENQUADFI par rapport à MENVEO, administrés en une série de 3 doses et de façon concomitante à des vaccins pédiatriques de routine, chez des enfants naïfs de vaccin méningococcique âgés de 2 mois à l'inclusion	Q2 2023
MET41	Etude de phase III, randomisée, contrôlée, évaluant la tolérance de MENQUADFI par rapport à MENVEO, administrés en une série de 4 doses et de façon concomitante à des vaccins pédiatriques de routine, chez des enfants naïfs de vaccin méningococcique âgés de 6 à 12 semaines à l'inclusion	Q3 2023
MET42	Etude de phase III, randomisée, contrôlée, évaluant la tolérance et immunogénicité de MENQUADFI par rapport à MENVEO, administrés en une série de 4 doses et de façon concomitante à des vaccins pédiatriques de routine, chez des enfants naïfs de vaccin méningococcique âgés de 6 à 12 semaines à l'inclusion	Q1 2024
MET52	Etude de phase III, randomisée, contrôlée, évaluant la tolérance et l'immunogénicité de MENQUADFI administré selon un schéma 1+1 dose, et de façon concomitante à un vaccin méningococcique B (BXSERO) ainsi que d'autres vaccins pédiatriques de routine, chez des enfants âgés de 8 à 12 semaines à l'inclusion	Q3 2023
MET58	Etude de phase III, de non-infériorité, randomisée, contrôlée, évaluant l'immunogénicité (non-infériorité) et la tolérance de MENQUADFI par rapport à NIMENRIX, administrés en une série de 3 doses et de façon concomitante à des vaccins pédiatriques de routine, chez des enfants naïfs de vaccin méningococcique âgés de 6 à 12 semaines à l'inclusion	Q4 2024
Enfants âgés de 6 à 7 mois		
MET61	Etude de phase III, randomisée, contrôlée, évaluant la tolérance et l'immunogénicité de MENQUADFI par rapport à MENACTRA, administrés selon un schéma 1+1 dose, et de façon concomitante à des vaccins pédiatriques de routine, chez des enfants âgés de 6 à 7 mois à l'inclusion	Q4 2023

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁶

La HAS rappelle que cet avis a été élaboré dans un contexte épidémiologique marqué par une diminution très importante du nombre de cas d'infections invasives à méningocoques (IIM) en 2020. Cette diminution est probablement liée aux mesures sanitaires mises en place pour lutter contre la Covid-19 (confinements, gestes barrières, port du masque, distanciation). Dans ce contexte, l'évolution des IIM au cours des prochaines années est sujette à de fortes incertitudes. L'effet des mesures sanitaires pourrait être observé pendant plusieurs mois et il est possible que certaines souches disparaissent naturellement ou qu'une reprise de la transmission soit observée. Cet avis a donc vocation à évoluer et sera révisé en fonction de l'évolution des données disponibles.

La HAS considère que si la situation épidémiologique des IIM avait poursuivi son évolution croissante au cours de l'année 2020, notamment pour ce qui concerne le sérotype W, l'intégration d'un vaccin méningococcique tétravalent au sein de la stratégie vaccinale aurait été considérée. Cependant, compte tenu de la diminution de l'incidence des IIM observées en 2020 et des incertitudes sur la situation épidémiologique future, la HAS recommande, au terme de son évaluation, le maintien des recommandations actuellement en vigueur. Néanmoins, en raison de la variabilité et de l'imprévisibilité de l'épidémiologie des IIM, la HAS souligne l'importance de maintenir une surveillance particulière des IIM et d'adapter, dès que les données épidémiologiques le justifieront, la stratégie de vaccination méningococcique.

Par ailleurs, la HAS considère que la nécessité d'un rappel contre le méningocoque C à l'adolescence n'est pas établie. En effet, l'analyse des échecs vaccinaux dans le contexte de la vaccination méningococcique C en France montre que les quelques échecs observés n'auraient pas été prévenus par un rappel à l'adolescence. L'épidémiologie des IIM C aux Pays-Bas montre qu'avec un recul de 15 ans de vaccination méningococcique C sans rappel à l'adolescence, le méningocoque C a été presque éliminé. Les arguments ayant prévalu en 2016 pour ne pas recommander de rappel à l'adolescence restent donc valables en 2020.

En outre, la HAS considère que le vaccin MENQUADFI peut être utilisé selon son AMM, à partir de 12 mois, et dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis des infections invasives à méningocoques dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W et Y.

Rappel des recommandations générales MenC

La vaccination contre les IIM de sérotype C (une dose à 5 mois ainsi qu'une deuxième dose à 12 mois) est obligatoire chez tous les enfants nés à compter du 1^{er} janvier 2018.

À partir de l'âge de 12 mois et jusqu'à l'âge de 24 ans révolus, la vaccination est recommandée, selon un schéma à une dose unique, avec un vaccin méningococcique C conjugué pour les nourrissons, enfants, adolescents et jeunes adultes n'ayant pas reçu de primovaccination antérieure.

Rappel des recommandations spécifiques MenACWY

Pour les personnes souffrant de déficit en fraction terminale du complément, recevant un traitement anti-C5, 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 : la vaccination est recommandée par un vaccin tétravalent conjugué ACWY et par le vaccin contre les IIM de sérotype B. Pour ces personnes, un rappel de vaccin tétravalent ACWY est recommandé tous les 5 ans.

Si la personne a reçu antérieurement un vaccin tétravalent polysidique non conjugué ACWY ou un vaccin polysidique non conjugué A+C, un délai de 3 ans est recommandé avant de la vacciner avec un vaccin tétravalent conjugué ACWY.

La vaccination contre les IIM de sérotype B et de sérotypes A, C, Y, W est recommandée chez les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque.

La vaccination est recommandée pour les sujets contacts d'un cas d'IIM de séro groupe A, C, Y, ou W, dans les conditions prévues par l'instruction relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque : vaccin conjugué méningococcique C dès l'âge de 2 mois en cas d'IIM due au séro groupe C ; vaccin tétravalent conjugué ACWY en cas d'IIM liée aux sérogroupe A, C, Y, W à partir de l'âge de 6 semaines (NIMENRIX) ou 2 ans (MENVEO).

La vaccination doit être alors réalisée au plus tard dans les dix jours après le dernier contact avec le cas index. Pour la réalisation de cette vaccination des sujets contacts d'un cas d'IIM, se reporter à l'instruction n° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.

Rappel des recommandations en situation d'hyperendémie d'IIM W

En cas de déclaration de foyers d'hyperendémicité d'IIM à séro groupe W, la HAS recommande :

1) la sollicitation par les acteurs locaux auprès de la DGS d'une cellule d'expertise dès lors que les critères d'alerte suivants sont réunis :

- Survenue d'au moins 3 cas déclarés d'infections invasives à méningocoque de séro groupe W liés à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées dans une zone géographique donnée sur une période de 52 semaines ;

ET

- un taux d'incidence dans la zone (la plus petite incluant tous les cas) des IIM W liées à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées au moins 10 fois supérieur au taux national actualisé au cours de la même période.

2) la prise en compte, pour justifier ou non de la mise en œuvre des actions locales de vaccination par la cellule d'expertise, de différents critères d'analyse comprenant en particulier des critères épidémiologiques, cliniques et microbiologiques.

3) l'anticipation de l'ensemble des actions et de l'identification de l'ensemble des acteurs et partenaires dont l'Assurance Maladie, des personnes ressources et des structures entourant la mise en œuvre opérationnelle et le financement d'une campagne de vaccination locale.

4) la simplification du parcours vaccinal en assurant une unité entre la prescription et l'acte vaccinal (consultation unique), en facilitant l'accès à la vaccination à proximité des lieux de vie de la population ciblée et organisée rapidement (dans la mesure du possible dans les 3-4 semaines après la survenue des cas).

5) de privilégier la mise en œuvre d'une information autour de la campagne de vaccination au plus près des professionnels de santé, des usagers ainsi que des partenaires (directions d'universités, directions scolaires, services médicaux de l'éducation nationale, URPS, conseils des ordres professionnels, etc.) et élus locaux par le biais de systèmes d'information automatisés et de canaux d'information diversifiés et adaptés aux caractéristiques des populations ciblées et capables d'être mobilisés rapidement: courriel, SMS, etc. Les moyens d'information de l'ARS et de l'Assurance maladie peuvent être mobilisés de manière complémentaire.

Place de MENQUADFI, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y dans la stratégie thérapeutique :

La Commission considère que MENQUADFI, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y, doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la prévention des infections invasives à méningocoque de séro groupe A, C, W et Y chez les sujets à partir de 12 mois.

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 MENQUADFI, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y, entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► Son rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives vaccinales : MENVEO dès l'âge de 2 ans et NIMENRIX dès l'âge de 6 semaines.

► MENQUADFI, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y, peut être utilisé selon son AMM et dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur à partir de l'âge de 12 mois.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du nombre limité de cas observés en France (459 cas d'IIM notifiés en 2019, soit un taux d'incidence de 0,76 / 100 000 habitants) mais en raison de la sévérité de leur pronostic (taux de létalité de 12 % 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 A, C, W et Y,
 - d'un impact attendu de la spécialité MENQUADFI sur la réduction de l'incidence des IIM ACWY et sur la morbi-mortalité associée au vu des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles,
 - d'un impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins,
- MENQUADFI, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y est susceptible, au même titre que les autres vaccins méningococciques tétravalents conjugués, d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MENQUADFI est important dans l'immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les infections invasives à méningocoques dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W et Y et uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 11 mars 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 des sujets à partir de 12 mois contre les infections invasives à méningocoques dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W et Y, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 11 mars 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 A, C, W et Y,
- de l'immunogénicité induite par MENQUADFI (vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y) non-inférieure à celle des autres vaccins méningococciques conjugués contre les sérogroupes A, C, W et Y (monovalent et tétravalent),
- d'un profil de tolérance similaire à celui des autres vaccins méningococciques conjugués tétravalent,

la Commission considère que MENQUADFI, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans la prévention des infections invasives méningococciques de séro groupe A, C, W et Y, par rapport à MENVEO et NIMENRIX (vaccins méningococciques conjugués tétravalent A, C, W et Y).

07.3 Population cible

La population cible de MENQUADFI, vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y, est représentée par les sujets âgés à **partir de 12 mois** contre les infections invasives à méningocoques dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W et Y, conformément aux recommandations nationales en vigueur.

Les populations correspondant aux recommandations pour lesquels la vaccination ACWY est actuellement recommandée sont :

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque : données non disponibles, la prise en charge se faisant par la médecine du travail,
- les sujets en contact d'un cas d'IIM de sérogroupes A, C, Y, ou W : la prise en charge est faite par l'Agence Régionale de Santé concernée,
- en situation d'hyperendémie d'infection invasive à méningocoques du groupe W : données non disponibles et variables,
- les personnes souffrant de déficit en fraction terminale du complément, recevant un traitement anti-C5, porteuses d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, et les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques,

Les sujets ayant ces déficiences immunitaires sont peu nombreux et les données disponibles limitées :

- Sujets recevant un traitement anti-C5A notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (SOLIRIS) ou ravulizumab (ULTOMIRIS) : d'après les données PMSI, 877 patients étaient traités par l'eculizumab en 2019¹⁷. 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 maximum¹⁸, certains de ces patients étant par ailleurs déjà traités par SOLIRIS.
- 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, en 2017, le CEREDIH (Centre de référence national des immunodéficiences primitives) a recensé un seul patient en vie atteint d'un déficit primitif du système du complément, tous types de déficits confondus.

¹⁷ Données PMSI SOLIRIS.

¹⁸ 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

- Sujets 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^{19,20,21,22}.
- Sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques : selon l'Agence de Biomédecine, en 2019, 4 979 patients ont reçu un ou plusieurs greffons de CSH autologues ou allogéniques, soient 3 055 patients pour 3 168 greffes autologues et 1 924 patients pour 1 964 greffes allogéniques²³.

Toutefois, la majorité de cette population est vraisemblablement déjà vaccinée et un rappel de vaccin quadrivalent ACWY est recommandé tous les 5 ans.

Aussi, la population cible susceptible de recevoir en pratique le vaccin MENQUADFI dans le cadre de la prévention des IIM est vraisemblablement restreinte.

A 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.

Au total, la population cible relevant de la stratégie vaccinale actuelle et pouvant recevoir une vaccination par MENQUADFI vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y est restreinte et difficilement évaluable.

08 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission rappelle que :

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque peuvent être pris en charge par leur employeur selon l'article R4426-6 du code du travail : « sur proposition du médecin du travail, l'employeur recommande aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées »
- le recours à la vaccination chez les sujets exposés transitoirement du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de sérotype A, W135 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.

¹⁹ HAS. Recommandation vaccinale. Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : le sérotype 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

²⁰ 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.

²¹ Legrand A et al. Prévention du risque infectieux postopératoire chez les patients splénectomisés. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation 2005; 24 : 807-13.

²² OMÉDIT région centre. Commission des anti-infectieux. Prévention des infections chez le splénectomisé et asplénie fonctionnelle. www.omedit.fr.

²³ 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 24/09/2021].

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 2 août 2021 Date d'examen et d'adoption : 6 octobre 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)	Oui (Méningites France-Association Audrey)
Expertise externe	Non
Présentation concernée	<u>MENQUADFI, solution injectable</u> B/1 flacon en verre en dose unitaire de 0,5 ml (CIP : 34009 302 218 7 7)
Demandeur	SANOFI PASTEUR FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18 novembre 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 antiméningococciques J07AH08 Méningocoques A, C, Y, W-135, polysaccharidiques tétravalents purifiés conjugués

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