

# Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

Utilisation du vaccin bivalent dirigé contre la protéine de liaison au facteur H (MenB-fHBP) pour la prévention de l'infection à méningocoque du séro groupe B

PROTÉGER LES CANADIENS ET LES AIDER À AMÉLIORER LEUR SANTÉ

**PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS,  
À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.**

–Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title: The Use of a Bivalent Factor H Binding Protein Meningococcal Serogroup B (MenB-fHBP) vaccine for the Prevention of Meningococcal B Disease

Cette publication peut être fournie sur demande en d'autres formats.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2019

Date de publication : Décembre 2019

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou [copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca](mailto:copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca)

Cat. : HP40-263/2019F-PDF

ISBN : 978-0-660-33212-3

Pub. : 190445

## PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des conseils continus et opportuns liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique.

En plus de la prise en compte du fardeau associé aux maladies et des caractéristiques vaccinales, l'ASPC a élargi le mandat du CCNI de façon à lui permettre d'inclure l'étude systématique des facteurs liés aux programmes dans la formulation de ses recommandations axées sur des données probantes. Cette initiative devrait aider le CCNI à prendre des décisions en temps opportun en ce qui a trait aux programmes de vaccination financés par les fonds publics à l'échelle provinciale et territoriale.

Les nouveaux facteurs que le CCNI devra examiner de façon systématique sont les suivants : économie, équité, éthique, acceptabilité et faisabilité. Au cours des années à venir, le CCNI s'emploiera à peaufiner ses approches méthodologiques dans le but de tenir compte de ces facteurs. Ce ne seront pas toutes ses déclarations qui exigeront une analyse approfondie de l'ensemble des facteurs programmatiques. Mais au fur et à mesure de la mise en œuvre de son mandat élargi, le CCNI produira des déclarations choisies qui incluront divers degrés d'analyses visant les programmes de santé publique.

L'ASPC confirme que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres

renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait homologuer les vaccins et ont démontré leur sécurité et leur efficacité potentielle lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit uniquement. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'ASPC régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

## TABLE DES MATIÈRES

Sommaire de l'information contenue dans la présente déclaration du CCNI .....	4
I. Introduction .....	9
I.1 Objectif de la présente déclaration .....	9
I.2 Renseignements généraux sur les vaccins contre le méningocoque du sérogroupe B, les programmes de vaccination et les recommandations au Canada .....	9
II. Méthodologie .....	9
II.1 Fardeau de la maladie .....	10
II.2 Revue de la littérature par le CCNI (efficacité potentielle et réelle, immunogénicité, sécurité) .....	10
II.3 Revue de la littérature (rapport coût/efficacité) .....	11
III. Épidémiologie .....	13
III.1 Répartition des cas d'infection selon le sérogroupe .....	13
III.2 Répartition des cas d'infection selon l'âge et le sérogroupe .....	14
III.3 Décès associés aux infections invasives à méningocoque .....	15
IV. Vaccin .....	16
V. Économie .....	37
VI. Recommandations .....	40
VII. Priorités de recherche .....	49
VIII. Enjeux de surveillance .....	49
Tableaux .....	51
Liste des abréviations .....	53
Remerciements .....	54
Références .....	55
Annexe A :Sommaire des conclusions relatives à l'immunogénicité .....	58
Annexe B : Sommaire des conclusions relatives à la sécurité .....	82

## SOMMAIRE DE L'INFORMATION CONTENUE DANS LA PRÉSENTE DÉCLARATION DU CCNI

Les faits saillants suivants font ressortir l'information importante pour les vaccinés. Veuillez consulter le reste de la Déclaration pour obtenir plus de précisions.

### 1. Quoi

#### Infection invasive à méningocoque

L'infection invasive à méningocoque se caractérise habituellement par une maladie fébrile aiguë d'apparition soudaine associée à des caractéristiques de méningite ou de septicémie (méningococcémie), ou les deux, et à une éruption cutanée sans blancheur caractéristique. Le taux de létalité global est d'environ 10 %, et jusqu'à un tiers des survivants conservent des séquelles durables, notamment une perte d'audition, des atteintes neurologiques et l'amputation de doigts ou de membres. Entre 2012 et 2016, 353 des 583 cas (60,5 %) d'infection invasive à méningocoque signalés au Canada étaient causés par les bactéries du sérotype B. L'incidence de l'infection culmine chez les enfants de moins de 1 an. L'incidence des infections invasives à méningocoque des autres sérotypes est en baisse depuis l'adoption des programmes de vaccination systématique au moyen de vaccins polysaccharidiques conjugués. Le site Web du gouvernement du Canada propose des renseignements supplémentaires au sujet de l'infection invasive à méningocoque ([https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/maladies-pouvant-etre-prevenues-vaccination/meningococcie-invasive.html](https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/maladies-pouvant-etre-prevenues-vaccination/ meningococcie-invasive.html)).

#### Vaccin bivalent dirigé contre la protéine de liaison au facteur H du méningocoque du sérotype B (MenB-fHBP) (Trumenba®)

L'utilisation du vaccin bivalent dirigé contre la protéine de liaison au facteur H du méningocoque du sérotype B (MenB-fHBP) au Canada a été autorisée en octobre 2017 pour la prévention de l'infection invasive à méningocoque causée par la bactérie *N. meningitidis* du sérotype B chez les personnes âgées de 10 à 25 ans. MenB-fHBP est un vaccin immunogène, mais son efficacité réelle (ER), ses répercussions sur le portage et l'immunité collective, et la durée de la protection qu'il confère demeurent toutefois inconnues.

### 2. Qui

#### Groupes pour lesquels la vaccination est recommandée

Le CCNI émet les recommandations et les directives générales suivantes ainsi que les recommandations relatives au processus décisionnel à l'échelle des programmes de santé publique et à l'échelle individuelle.

#### *Recommandations et directives générales*

**Directive générale :** *Le CCNI recommande toujours d'offrir un vaccin contre l'infection invasive à méningocoque à tous les sujets qui sont à un plus haut risque d'infection en raison d'un problème de santé sous-jacent ou qui sont exposés à un risque supérieur à celui de l'ensemble de la population. Toutefois, les deux vaccins contre l'infection*

***invasive à méningocoque du sérogroupe B dont l'utilisation est présentement autorisée au Canada (MenB-fHBP et 4CMenB) ne sont pas interchangeables. Ces deux produits contiennent des antigènes distincts et aucune étude publiée ne fait état de l'immunogénicité issue d'une série de vaccins combinant les deux produits. Par conséquent, il faut administrer le même vaccin pour toutes les doses de la série vaccinale. Si on ne connaît pas le vaccin employé chez une personne qui n'a pas complété la série vaccinale, il faut ignorer les doses initiales et entamer une nouvelle série de vaccins en administrant le même produit pour toutes les doses de la nouvelle série.***

***Recommandations relatives au processus décisionnel à l'échelle des programmes de santé publique (c.-à.-d. décisions prises par les provinces/territoires concernant les programmes de vaccination de santé publique)***

**Recommandation 1 :** Le CCNI recommande de ne pas offrir le vaccin MenB-fHBP dans le cadre des programmes universels canadiens de vaccination systématique pour le moment. (Forte recommandation du CCNI)

- Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes insuffisantes pour recommander la vaccination universelle systématique (données probantes de Catégorie I).

**Recommandation 2a :** Le CCNI recommande d'offrir un vaccin contre le méningocoque du sérogroupe B (*MenB-fHBP* et *4CMenB*) dans les provinces/territoires touchés par une éclosion des cas d'infection à méningocoque du sérogroupe B ou par l'émergence de souches hyperendémiques de *N. meningitidis* qui devraient être réceptives au vaccin. (Forte recommandation du CCNI)

- Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes acceptables pour recommander l'administration du vaccin pendant les éclosions (données probantes de Catégorie B).

**Recommandation 2b :** Le CCNI recommande d'envisager l'administration du vaccin MenB-fHBP aux sujets âgés de 10 ans et plus dans de telles circonstances. (Recommandation discrétionnaire du CCNI)

- Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes insuffisantes pour recommander l'administration du vaccin MenB-fHBP dans de telles circonstances (données probantes de Catégorie I); par conséquent, cette recommandation se fonde sur l'opinion d'experts.

**Recommandation 3a :** Le CCNI recommande d'offrir un vaccin contre le méningocoque du sérogroupe B (*MenB-fHBP* et *4CMenB*), en plus de la chimioprophylaxie, pour la protection des sujets en contact étroit avec un cas d'infection invasive à méningocoque attribuée à *Neisseria meningitidis* du sérogroupe B. (Forte recommandation du CCNI)

- Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes insuffisantes concernant l'efficacité réelle du vaccin chez les sujets en contact étroit avec un cas d'infection invasive à méningocoque (données probantes de Catégorie I); par conséquent, cette recommandation se fonde sur l'opinion d'experts.



**Recommandation 3b :** Le CCNI recommande d'envisager l'administration du vaccin MenB-fHBP aux sujets âgés de 10 ans et plus qui sont en contact étroit avec un cas d'infection invasive à méningocoque attribuée à *Neisseria meningitidis* du séro groupe B. (Recommandation discrétionnaire du CCNI)

- Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes insuffisantes concernant l'utilisation du vaccin MenB-fHBP chez les sujets en contact étroit avec un cas d'infection invasive à méningocoque (données probantes de Catégorie I); par conséquent, cette recommandation se fonde sur l'opinion d'experts.

**Recommandation 4a :** Le CCNI recommande d'offrir un vaccin contre le méningocoque du séro groupe B (*MenB-fHBP* et *4CMenB*) pour l'immunisation active des sujets atteints de problèmes de santé sous-jacents les exposant à un risque de méningococcie supérieur à celui de l'ensemble de la population, afin de réduire le risque d'infection invasive à méningocoque du séro groupe B. (Forte recommandation du CCNI)

- Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes insuffisantes concernant la vaccination des sujets présentant un haut risque (données probantes de Catégorie I); par conséquent, cette recommandation se fonde sur l'opinion d'experts.

**Recommandation 4b :** Le CCNI recommande d'envisager l'administration du vaccin MenB-fHBP selon un calendrier de vaccination à 3 doses (aux mois 0, 1-2 et 6) chez les sujets âgés de 10 ans et plus présentant un haut risque afin de réduire le risque d'infection invasive à méningocoque du séro groupe B. (Recommandation discrétionnaire du CCNI)

- Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes insuffisantes concernant l'administration du vaccin MenB-fHBP chez les sujets présentant un haut risque (données probantes de Catégorie I); par conséquent, cette recommandation se fonde sur l'opinion d'experts.

*Recommandations relatives au processus décisionnel à l'échelle individuelle (c.-à-d., les sujets qui souhaitent prévenir l'infection invasive à méningocoque du séro groupe B ou les cliniciens qui désirent conseiller leurs patients au sujet de la prévention de ce type d'infections grâce à des vaccins qui ne sont présentement peut-être pas offerts par les programmes de vaccination de la santé publique; et les organisations ou les décideurs responsables des programmes offrant des services de vaccination à divers groupes, notamment les personnes à risque de contracter ce type d'infection)*

**Recommandation 5a :** Le CCNI recommande d'offrir un vaccin contre le méningocoque du séro groupe B (*MenB-fHBP* et *4CMenB*) pour l'immunisation active des sujets présentant un risque d'exposition aux isolats de méningocoque du séro groupe B supérieur à celui de l'ensemble de la population, afin de réduire le risque d'infection invasive à méningocoque du séro groupe B. (Forte recommandation du CCNI)

- Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes insuffisantes concernant la vaccination des sujets présentant un haut risque (données probantes de Catégorie I); par conséquent, cette recommandation se fonde sur l'opinion d'experts.



**Recommandation 5b** : Le CCNI recommande d'envisager l'administration du vaccin MenB-fHBP selon un calendrier de vaccination à 2 doses (aux mois 0 et 6) chez les sujets âgés de 10 ans et plus présentant un tel risque afin de réduire le risque d'infection invasive à méningocoque du sérogroupe B. (Recommandation discrétionnaire du CCNI)

- Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes insuffisantes concernant l'administration du vaccin MenB-fHBP chez les sujets présentant un haut risque (données probantes de Catégorie I); par conséquent, cette recommandation se fonde sur l'opinion d'experts.

**Recommandation 6** : Le CCNI recommande d'envisager l'administration du vaccin MenB-fHBP selon un calendrier de vaccination à 2 doses (aux mois 0 et 6) chez les sujets âgés de 10 à 25 ans qui ne présentent pas un risque de méningococcie supérieur à celui de l'ensemble de la population afin de réduire le risque d'infection invasive à méningocoque du sérogroupe B. (Recommandation discrétionnaire du CCNI)

- Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes acceptables concernant l'immunogénicité du vaccin pour recommander l'administration du vaccin MenB-fHBP selon le calendrier de vaccin utilisé au cours des essais cliniques (données probantes de Catégorie B).

### 3. Comment

Le vaccin est fourni dans une seringue unidose préremplie. Il faut administrer les doses de MenB-fHBP par injection intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde. Veuillez consulter la monographie de produit pour obtenir plus de précisions au sujet de la reconstitution du vaccin avant son administration.

Deux calendriers de vaccination ont été autorisés pour ce vaccin. Le calendrier standard employé pour la vaccination systématique comprend deux doses (de 0,5 mL chacune) administrées au mois 0 et au mois 6. Le calendrier de vaccination destiné aux personnes à plus haut risque comprend trois doses (de 0,5 mL chacune) : la première dose est administrée au mois 0, la deuxième est administrée au moins un mois plus tard et la troisième dose est administrée au moins quatre mois après la deuxième dose. On n'a pas déterminé la nécessité d'une dose de rappel suivant la série de primovaccination.

Il faut conserver le vaccin MenB-fHBP au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Il faut jeter le vaccin s'il a gelé.

Les contre-indications à l'administration du vaccin comprennent l'hypersensibilité à ce vaccin ou à l'une de ses composantes. Une réaction allergique sévère à une dose antérieure du vaccin MenB-fHBP ou à l'une de ses composantes constitue également une contre-indication. On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration du vaccin MenB-fHBP à des sujets immunodéprimés ou aux femmes enceintes. On ignore également si le vaccin MenB-fHBP est excrété dans le lait maternel chez l'humain.

La sécurité et l'efficacité du vaccin n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 10 ans. Le vaccin n'a pas été étudié chez les adultes de plus de 65 ans.

Le vaccin peut être administré en même temps que le vaccin quadrivalent contre le virus du papillome humain (VPH4), le vaccin conjugué contre le méningocoque des sérogroupe A, C, Y, W et le vaccin adsorbé contenant l'anatoxine tétanique, une dose réduite d'anatoxine diphtérique et un vaccin antioquelucheux acellulaire. On n'a pas étudié l'administration du vaccin MenB-fHBP en concomitance avec d'autres vaccins. Si le vaccin MenB-fHBP est administré au même moment qu'un autre vaccin, il faut utiliser des seringues différentes et des points d'injection distincts.

### 4. Pourquoi

L'incidence de l'infection invasive à méningocoque est faible, mais les éclosions sont possibles, et les personnes atteintes de certains états pathologiques sont exposées à un risque supérieur à celui de l'ensemble de la population. Les méningocoques du sérogroupe B (MenB) sont aujourd'hui responsables de la majorité des cas d'infection invasive à méningocoque signalés au Canada. Le taux de létalité global de l'infection invasive à méningocoque est d'environ 10 %, et jusqu'à un tiers des survivants conservent des séquelles durables, notamment une perte d'audition, diverses atteintes neurologiques et l'amputation de doigts ou de membres.

## I. INTRODUCTION

### I.1 Objectif de la présente déclaration

La nécessité d'une déclaration à jour du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) sur l'utilisation du vaccin bivalent dirigé contre la protéine de liaison au facteur H (MenB-fHBP) pour la prévention de l'infection par le méningocoque du séro groupe B découle de la réception d'un avis de conformité (AC), le 5 octobre 2017, pour le vaccin MenB-fHBP. La présente déclaration vise avant tout à examiner les données probantes sur l'efficacité potentielle (EP), l'efficacité réelle (ER), l'immunogénicité et la sécurité du vaccin MenB-fHBP pour la prévention des infections invasives à méningocoque attribuées à *Neisseria meningitidis* du séro groupe B chez les personnes âgées de 10 à 25 ans. On a procédé à une revue de la littérature afin de repérer des études qui se sont penchées sur le rapport coût/efficacité des vaccins à base de protéine contre le méningocoque du séro groupe B (MenB) dans les pays développés. Ces données probantes ont servi à la mise au point des recommandations sur l'utilisation du vaccin MenB-fHBP au Canada. La portée de la présente déclaration ne comprend pas les recommandations comparatives sur l'utilisation du vaccin MenB-fHBP (Trumenba<sup>®</sup>) et du vaccin 4CMenB (Bexsero<sup>®</sup>).

### I.2 Renseignements généraux sur les vaccins contre le méningocoque du séro groupe B, les programmes de vaccination et les recommandations au Canada

Bexsero<sup>®(1)</sup>, un vaccin à constituants multiples contre le méningocoque à séro groupe B (4CMenB), a reçu en décembre 2013 un AC autorisant son utilisation au Canada chez les personnes âgées de 2 mois à 17 ans. En août 2018, Bexsero<sup>®</sup> a été autorisé pour une utilisation chez les personnes âgées de 2 mois à 25 ans.

Le CCNI a ensuite diffusé en avril 2014 une déclaration d'un comité consultatif (DCC) relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero<sup>®</sup> (<http://publications.gc.ca/site/fra/9.643156/publication.html>). L'utilisation de ce vaccin est recommandée chez les personnes présentant un haut risque de méningococcie ainsi que pour maîtriser les éclosions attribuées aux séro groupes qui devraient être sensibles au vaccin. Les recommandations conseillent également d'envisager le vaccin, en plus de la chimioprophylaxie, pour la protection des sujets en contact étroit avec un cas de méningococcie invasive attribuée à *Neisseria meningitidis* du séro groupe B.

Il n'existe à l'heure actuelle aucune cible nationale de réduction du nombre de cas de maladie ou de couverture vaccinale relative à la prévention de l'infection invasive à méningocoque du séro groupe B. Il n'y a par ailleurs aucun programme de vaccination systématique de santé publique contre le MenB au Canada.

## II. MÉTHODOLOGIE

En bref, voici les étapes générales de la préparation d'une du CCNI :

1. La synthèse des connaissances (collecte d'études individuelles, sommaire des données importantes, détermination du niveau [c.-à-d. plan de l'étude] et de la qualité des données probantes et sommaire de ces renseignements dans les tableaux sommaires des données probantes [Annexes A et B]).

2. La synthèse de l'ensemble de données probantes sur les avantages et les effets néfastes en considérant la qualité des données probantes et l'ampleur des effets observés.
3. La transposition des données probantes en recommandations.

De plus amples renseignements sur la méthodologie du CCNI reposant sur les données probantes sont disponibles dans *Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes - Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation, RMTC*, janvier 2009, accessible au : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/acs-1/index-fra.php>

Le CCNI a étudié les principales questions de la revue de la littérature proposée par le Groupe de travail sur l'infection à méningocoque concernant notamment le fardeau de la maladie à prévenir ainsi que la ou les populations cibles, la sécurité, l'immunogénicité, l'EP et l'ER des vaccins, les calendriers de vaccination et autres aspects de la stratégie globale d'immunisation. La synthèse des connaissances a été effectuée par deux médecins spécialistes et supervisée par le Groupe de travail. À la suite de l'évaluation critique des études individuelles, des propositions de recommandations pour l'utilisation du vaccin ont été formulées. Le président du Groupe de travail et le médecin spécialiste de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) ont présenté les données probantes et les recommandations proposées au CCNI le 6 juin 2018 et le 6 juin 2019. À la suite de l'examen approfondi des données probantes et de la consultation, le comité s'est prononcé par vote sur des recommandations précises. Les considérations pertinentes, la justification des décisions particulières et les lacunes dans les connaissances sont décrites dans le texte.

## II.1 Fardeau de la maladie

Les données épidémiologiques de base sur les cas probables et confirmés d'infection invasive à méningocoque (selon la définition nationale de cas : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2009-35/definitions-nosologiques-maladies-transmissibles-surveillance-nationale/meningococcie-invasive.html>) sont régulièrement compilées par le Système canadien de surveillance des maladies à déclaration obligatoire. Le Système national de surveillance améliorée de la méningococcie invasive recueille également des données épidémiologiques et de laboratoire en utilisant un appariement probabiliste. Les données sur l'état vaccinal et les facteurs de risque (p. ex., comorbidités) ne sont toutefois pas disponibles.

## II.2 Revue de la littérature par le CCNI (efficacité potentielle et réelle, immunogénicité, sécurité)

La question de recherche à laquelle la présente déclaration cherche à répondre est la suivante : Quelles sont l'EP, l'immunogénicité et la sécurité du vaccin MenB-fHBP sur le plan de la réduction du risque d'infection invasive à méningocoque du séro groupe B chez les personnes âgées de 10 ans et plus?

Population : personnes âgées de 10 ans et plus

Intervention : vaccination par le vaccin MenB-fHBP

Comparateur : placebo ou autres vaccins administrés dans le cadre d'essais contrôlés

Résultats : paramètres d'EP et d'ER, d'immunogénicité et la sécurité

Les recherches dans les bases de données électroniques MEDLINE, Cochrane, Health Technology Assessment (HTA) (comprise dans MEDLINE) et EMBASE de 1974 au 3 juillet 2017 ont été effectuées au moyen des stratégies et des termes de recherche définis avec l'aide d'un bibliothécaire chargé des services internes à Santé Canada. Un examinateur a évalué l'admissibilité des études repérées à l'étape des recherches dans les bases de données en examinant le titre et le sommaire. Le texte intégral des études jugées potentiellement admissibles après l'examen du titre et du sommaire ou ne possédant pas suffisamment de renseignements pour déterminer l'admissibilité (p. ex., absence de sommaire) a été obtenu et a fait l'objet d'un examen plus approfondi par deux examinateurs indépendants. Un examinateur a procédé à une recherche manuelle dans les listes de références des études évaluées afin de repérer d'autres publications pertinentes. Les publications potentiellement admissibles repérées au moyen de la recherche manuelle ont ensuite fait l'objet d'un examen réalisé par deux examinateurs et visant à en déterminer l'admissibilité (voir la description ci-dessus). Un examinateur a extrait les données des études incluses dans un tableau des données probantes à l'aide d'un modèle d'extraction des données mis à l'essai conçu pour recueillir des renseignements sur le plan d'étude, la population et les résultats d'intérêt. Un deuxième examinateur indépendant a validé les données extraites en vérifiant les désaccords ou les irrégularités résolus au moyen de discussions et de consensus. Le niveau de preuve (c.-à-d., plan de l'étude) et la qualité méthodologique des études admises ont fait l'objet d'une évaluation indépendante par deux examinateurs qui se sont fondés sur la méthodologie d'étude indiquée à l'aide de paramètres propres au plan d'étude présentés par Harris et al. (2001) et adoptés par le CCNI pour évaluer la validité interne de chaque étude (Tableaux 3 et 4).

Une synthèse des informations extraites des études retenues, y compris des sommaires sur la direction, la taille et la signification statistique des estimations des effets signalés de divers résultats définis dans les études, a servi à explorer l'EP et l'ER, l'immunogénicité et la sécurité du vaccin MenB-fHBP.

Des données non publiées et présentées par le fabricant au Groupe de travail sur l'infection à méningocoque ont complété les données extraites par la revue de la littérature effectuée par le CCNI.

### II.3 Revue de la littérature (rapport coût/efficacité)

On a procédé à une revue de la littérature afin de repérer, caractériser et évaluer de manière critique les études qui se sont penchées sur le rapport coût/efficacité des vaccins à base de protéine contre le MenB dans les pays développés. Les principaux objectifs de la revue de la littérature étaient d'évaluer le rapport coût/efficacité des vaccins à base de protéine contre le MenB au Canada et au sein d'établissements de santé comparables afin de déterminer quels facteurs influencent le rapport coût/efficacité du vaccin et de cerner les conditions dans lesquels le vaccin serait considéré comme étant rentable. Les composantes de la question de recherche se résument ainsi :

Population : ensemble de la population ou groupes à haut risque définis selon l'âge dans les pays développés

Intervention : vaccins autorisés à base de protéine contre le MenB

Comparateur : aucune vaccination ou différentes stratégies vaccinales (p. ex., différents schémas ou calendriers posologiques)

Résultats : mesures de rentabilité (coût différentiel par année de vie ajustée par la qualité (VAQ), coût différentiel par année de vie ajustée en fonction de l'incapacité, coût par année de vie, etc.)

Les études étaient retenues si elles comportaient une évaluation économique complète d'un vaccin à base de protéine contre le MenB dont l'utilisation était autorisée dans la population générale d'un pays développé (« économies avancées » selon les données de 2017 du Fonds monétaire international). Selon la définition adoptée, une évaluation économique complète comprend des analyses coût/efficacité, coût/avantage et ACU. Toutes les études qui comparaient le vaccin à base de protéine contre le MenB à une approche sans vaccination ou à une approche avec différentes stratégies vaccinales étaient retenues. Aucune restriction de langue de publication n'a été appliquée. Les études qui répondaient à au moins un des critères d'exclusion suivants étaient exclues de la revue : l'étude ne comporte pas une évaluation économique complète (sans analyse des coûts); il est impossible d'accéder au texte intégral; l'étude a été réalisée dans un pays en développement (c.-à-d., un pays ne faisant pas partie des « économies avancées »); et la population cible était un groupe à haut risque non défini selon l'âge.

Un bibliothécaire a assisté à une recherche réalisée au sein de quatre bases d'indexation des revues (PubMed, Embase, Scopus et Web of Science) depuis leur création jusqu'en novembre 2017, mise à jour le 23 juin 2018, et utilisant des mots-clés et des termes d'indexation reliés au vaccin, à la maladie (méningite, méningococcie, infection, *Neisseria meningitidis*) et aux évaluations économiques. Une recherche manuelle sur les sites Web des agences de santé publique de 10 pays développés, l'analyse des références et l'examen des informations fournies par les fabricants de vaccins s'ajoutent à la recherche documentaire. Deux examinateurs indépendants ont mené une évaluation du titre et du sommaire des études, ainsi que de leur texte intégral. Les désaccords ont été résolus par consensus. Les fabricants de vaccins ont passé en revue une liste préliminaire d'études sélectionnées pour l'analyse afin de vérifier l'intégralité des résultats de recherche et pour obtenir des renseignements sur les autres évaluations économiques en cours de développement. Un outil standardisé d'extraction de données a servi à enregistrer les caractéristiques, les méthodologies et les observations des études retenues.

On a produit un sommaire qualitatif des études. Toutes les données sur les coûts ont été converties en dollars canadiens selon les indices des prix à la consommation et les taux de change en vigueur en 2017 afin de permettre les comparaisons entre les époques et les pays. Aucune évaluation de la qualité n'a été réalisée.

### III. ÉPIDÉMIOLOGIE

La bactérie *Neisseria meningitidis* (méningocoque) est un agent pathogène potentiellement grave qui peut causer l'infection invasive à méningocoque. Elle colonise jusqu'à 10 % des personnes en bonne santé sans causer de méfaits. On peut classer les méningocoques en fonction de la réactivité immunologique au polysaccharide capsulaire dans 12 sérogroupe différents, parmi lesquels 6 (A, B, C, W, Y et X) sont le plus souvent liés à l'infection invasive à méningocoque dans le monde. On peut aussi les classer en sérotypes et en sous-types sérologiques en fonction de la réactivité immunologique des protéines méningococciques de la membrane externe. On a recours à la caractérisation au moyen de méthodes axées sur la détermination des séquences nucléotidiques, comme le séquençage génétique des gènes *porA* et *porB* pour remplacer ou compléter les classifications fondées sur la sérologie.

L'infection invasive à méningocoque se caractérise habituellement par une maladie fébrile aiguë d'apparition soudaine associée à des caractéristiques de méningite ou de septicémie (méningococcémie), ou les deux, et à une éruption cutanée sans blancheur caractéristique. Le taux de létalité global est d'environ 10 %, et jusqu'à un tiers des survivants conservent des séquelles durables, notamment une perte d'audition, diverses atteintes neurologiques et l'amputation de doigts ou de membres<sup>(2, 3)</sup>.

L'infection invasive à méningocoque est une maladie à déclaration obligatoire pour toutes les provinces et les territoires. Tous les cas probables et confirmés d'infection invasive à méningocoque sont signalés aux autorités provinciales et territoriales de santé publique ainsi qu'à l'ASPC par l'intermédiaire de son système national de surveillance amélioré des infections invasives à méningocoque. Les laboratoires de santé publique ou d'hôpitaux à l'échelle provinciale/territoriale envoient tous les isolats de méningocoques au Laboratoire national de microbiologie de l'ASPC aux fins de caractérisation des souches, notamment la confirmation du sérogroupe et l'établissement du sérotype, du sous-type sérologique et du type de séquence ou du complexe clonal.

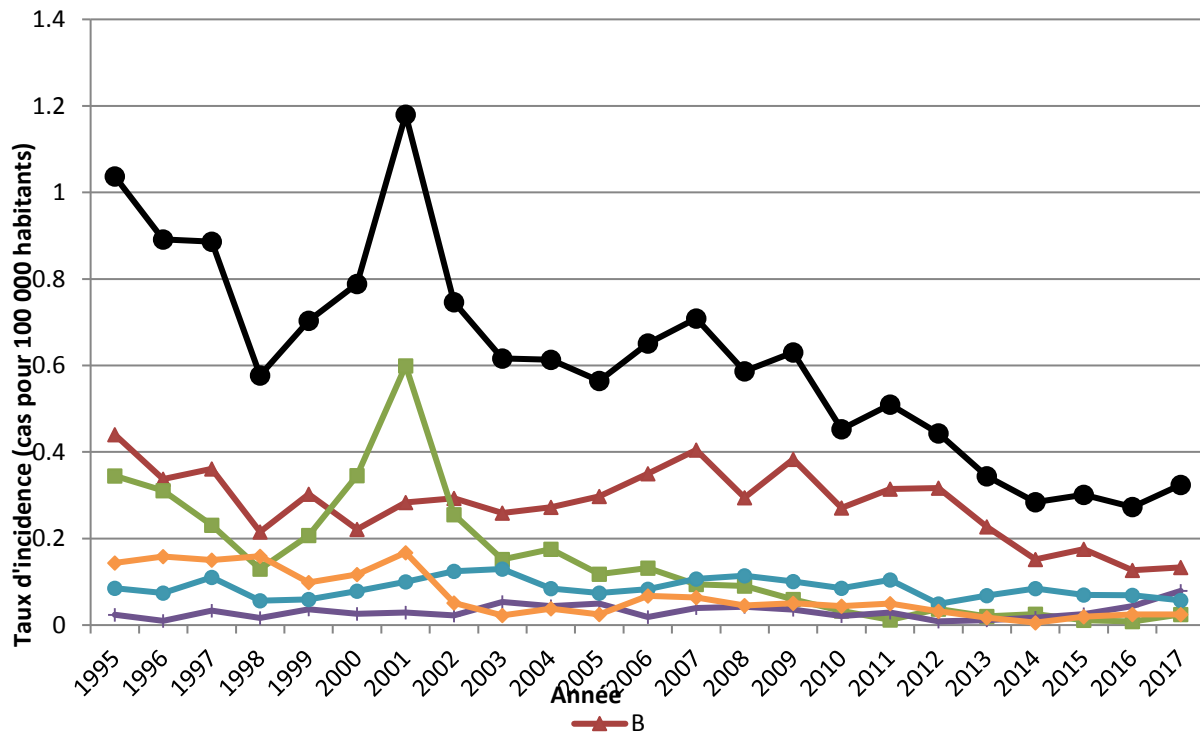
À l'heure actuelle, il n'y a pas de programme de vaccination systématique contre le MenB au Canada. Le vaccin 4CMenB a cependant été utilisé dans une région hyperendémique du Québec ainsi que lors d'une éclosion en Nouvelle-Écosse. Pour de plus amples renseignements au sujet des divers programmes canadiens de vaccination contre le MenB, voir les [programmes de vaccination systématique des provinces et des territoires](#).

#### III.1 Répartition des cas d'infection selon le sérogroupe

Depuis la mise en œuvre de divers programmes de vaccination contre le méningocoque amorcée en 2001, on a observé une baisse importante de l'incidence globale de l'infection invasive à méningocoque au Canada (de 1,2 cas par 100 000 habitants en 2001 à 0,3 cas par 100 000 habitants en 2017) ([Figure 1](#)). Depuis le début des années 2000, l'incidence annuelle des cas d'infection invasive à méningocoque attribuables au sérogroupe B est plus élevée que celle des cas attribuables à d'autres sérotypes. En 2017, l'incidence de l'infection invasive à méningocoque du sérogroupe B était de 0,13 cas par 100 000 habitants.



**Figure 1 : Incidence de l'infection invasive à méningocoque au Canada selon le sérotype, de 1995 à 2017\***

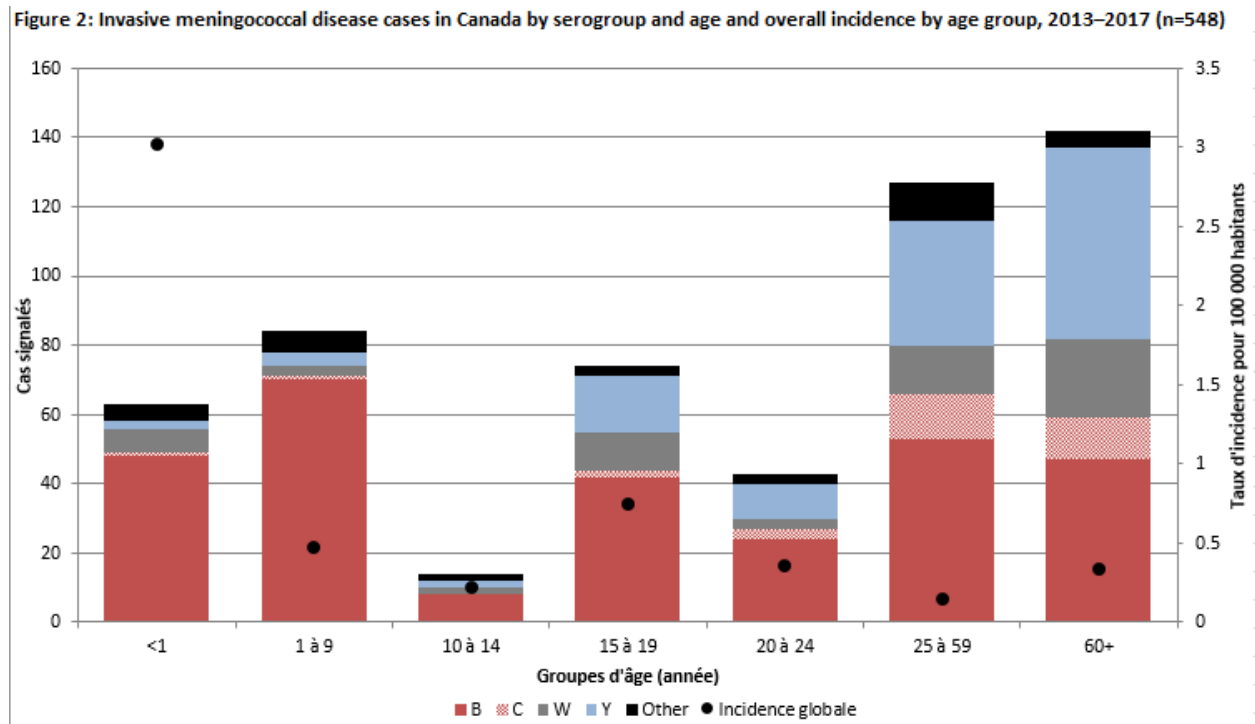


\* « Autres » comprennent les sérotypes A, 29E, X et Z, les souches non sérotypables et les souches de sérotype inconnu.

### III.2 Répartition des cas d'infection selon l'âge et le sérotype

Entre 2013 et 2017, on a signalé 548 cas d'infection invasive à méningocoque au total. L'incidence était la plus élevée chez les nourrissons de moins de 1 an, avec 3,0 cas par 100 000 habitants (Figure 2). Dans les autres groupes d'âge, l'incidence variait de 0,1 à 0,7 cas par 100 000 habitants. Le sérotype B était en cause dans la majorité des cas (53 %) et représentait la plus grande proportion de cas dans tous les groupes d'âge à l'exception des adultes de 60 ans et plus. Une proportion de 80 % de tous les cas d'infection invasive à méningocoque signalés chez les nourrissons et les jeunes enfants était attribuable au sérotype B. De manière générale, la proportion de cas attribuables au sérotype B baissait lorsque l'âge diminuait. À l'inverse, la proportion de cas attribuables au sérotype Y augmentait avec l'âge, les adultes de 60 ans et plus affichant la plus grande proportion de cas.

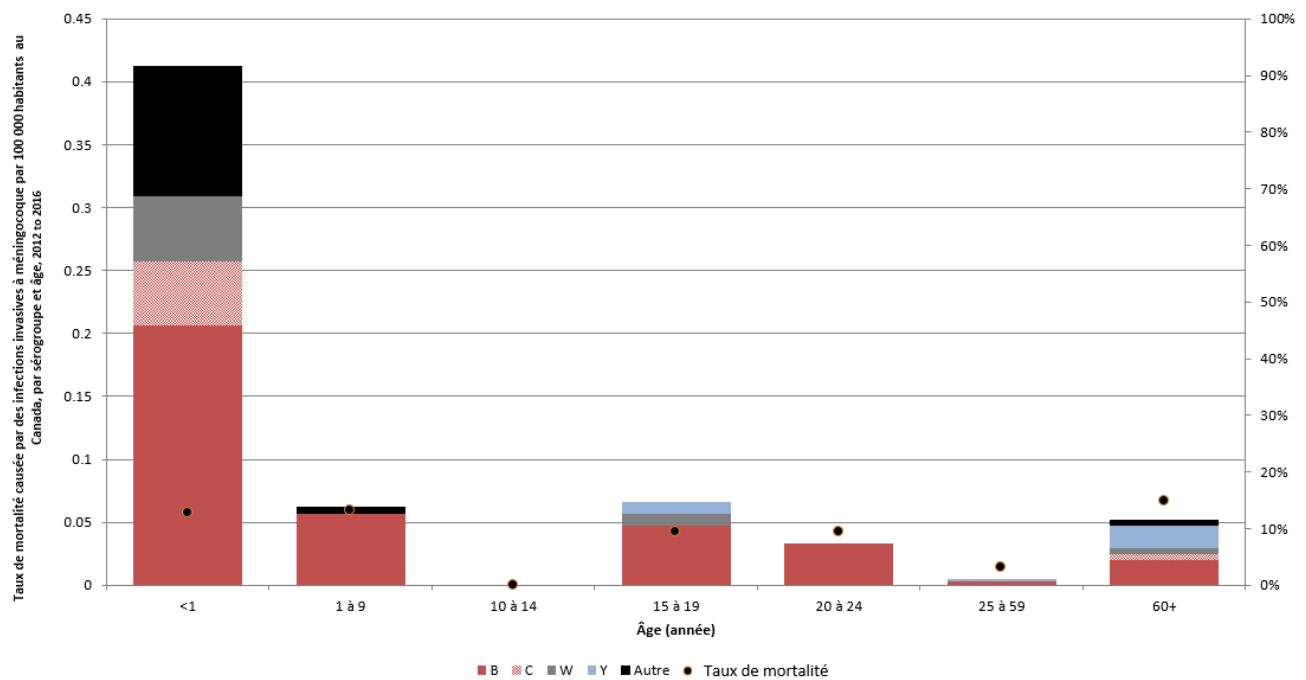
**Figure 2 : Cas d'infection invasive à méningocoque signalés au Canada selon le sérotype et l'âge, et incidence globale par groupe d'âge, 2013-2017 (N = 548)**



### III.3 Décès associés aux infections invasives à méningocoque

Entre 2013 et 2017, un total de 55 décès associés aux infections invasives à méningocoque ont été signalés, ce qui représente un taux de mortalité de 0,03 décès par 100 000 habitants. La majorité (62 %) des décès signalés au cours de cette période étaient reliés aux infections par le MenB (Figure 3). Les nourrissons de moins de 1 an ont présenté le taux de mortalité le plus élevé (0,41 décès par 100 000 habitants). Dans les autres groupes d'âge, le taux de mortalité variait de 0 à 0,07 décès par 100 000 habitants. Le taux de létalité global (tous les groupes d'âge confondus) des infections invasives à méningocoque était de 10 %, et variait de 0 % à 15 % d'un groupe d'âge à l'autre.

**Figure 3 : Taux de mortalité et taux de létalité de l'infection invasive à méningocoque selon l'âge et le sérotype, Canada, 2013-2017**



## IV. VACCIN

### IV.1 Préparations dont l'utilisation est autorisée au Canada (description, composition)

Les différents sérotypes de *Neisseria meningitidis* se distinguent par la composition chimique du polysaccharide capsulaire. Le polysaccharide capsulaire constituait la base des vaccins antiméningococciques développés contre les sérotypes A, C, W et Y. Cette approche est cependant impraticable dans la fabrication du vaccin contre le MenB, car son polysaccharide capsulaire est riche en acide polysialique, dont la structure ressemble beaucoup à la molécule d'adhérence cellulaire neuronale humaine; il est donc peu immunogène et susceptible de provoquer le développement d'auto-anticorps<sup>(4, 5)</sup>. C'est pourquoi la mise au point d'un vaccin contre le MenB s'est concentrée sur les protéines exposées en surface qui sont prévalentes dans la majorité des souches en circulation, ayant une faible variabilité immunologique entre les isolats et capables de produire une réponse immunitaire adéquate contre les souches de MenB homologues ou hétérologues par rapport aux souches présentes dans le vaccin.

Le vaccin multicomposant contre le méningocoque 4CMenB<sup>(1)</sup>, dont l'utilisation au Canada est autorisée depuis décembre 2013, est le premier vaccin développé spécialement contre le MenB. Le vaccin comprend quatre antigènes : vésicules de membrane externe détoxifiées (constituées principalement de la porine PorA P1.4), antigène de liaison à l'héparine de *Neisseria* (NHBA), protéine de liaison au facteur H (fHBP) et adhésine A de *Neisseria*<sup>(1)</sup> (NadA). En revanche, le vaccin MenB-fHBP<sup>(6)</sup> consiste en deux antigènes purifiés de *N. meningitidis* du sérotype B, soit une lipoprotéine recombinante 2086 (rLP2086) de chacune des deux sous-

familles (A et B) de la fHBP (MenB-fHBP). La fHBP méningococcique permet à *N. meningitidis* d'échapper à l'activité bactéricide du complément et est exprimé par la grande majorité (> 95-97 %) des souches du sérogroupe B<sup>(4, 6)</sup>. Les variantes d'une même sous-famille de fHBP présentent un degré élevé d'homologie (83-99 %) entre les séquences d'acides aminés, mais le degré d'homologie baisse à 60-75 % lorsqu'on compare les variantes de deux sous-familles distinctes. Ces caractéristiques suggèrent qu'il est nécessaire d'inclure les antigènes de chacune des sous-familles de fHBP afin d'offrir une vaste protection<sup>(4)</sup>.

L'utilisation du vaccin MenB-fHBP au Canada a été autorisée en octobre 2017 pour la prévention de l'infection invasive à méningocoque causée par la bactérie *N. meningitidis* du sérogroupe B chez les personnes âgées de 10 à 25 ans<sup>(6)</sup>. Le vaccin est présenté dans une seringue unidose préremplie. Chaque dose du vaccin (0,5 mL) contient 60 µg de l'antigène purifié rLP2086 de la sous-famille A de *N. meningitidis* du sérogroupe B (variante A05 de la fHBP), 60 µg de l'antigène rLP2086 de la sous-famille B (variante B01 de la fHBP), ainsi que du phosphate d'aluminium, de l'histidine, du polysorbate 80, du chlorure de sodium et de l'eau pour injection<sup>(6)</sup>.

## IV.2 Efficacité potentielle et efficacité réelle

Un examen systématique de la littérature n'a permis de trouver aucune étude publiée portant sur l'EP ou l'ER du vaccin MenB-fHBP. À noter qu'en dehors des régions épidémiques, on ne juge pas que les études sur l'EP pré-autorisation des vaccins contre le méningocoque soient réalisables en raison de la faible incidence annuelle de l'infection à méningocoque. La démonstration de l'EP du vaccin aux fins d'autorisation se base sur l'immunogénicité; l'activité bactéricide en réponse au vaccin est utilisée comme corrélât de l'EP et est mesurée in vitro par dosage des anticorps sériques bactéricides utilisant le sérum humain (hSBA) comme source de complément.

## IV.3 Immunogénicité

Une revue systématique de la littérature a permis de trouver 10 essais contrôlés randomisés (ECR) et 6 études d'observation qui se sont penchés sur l'immunogénicité du vaccin MenB-fHBP (Annexe A). Les participants étaient principalement des adolescents (11-18 ans) et de jeunes adultes (18-25 ans) en bonne santé ou sans affection sous-jacente pouvant nuire à la réponse immunitaire. Bon nombre des études comptant des participants adultes (p. ex., adultes âgés de 18 à 40 ans) n'ont pas précisé le nombre de participants âgés de plus de 25 ans, mais les informations publiées dans ces études (nombre et moyenne d'âge) suggèrent que les adultes de plus de 25 ans étaient peu nombreux ( $n < 150$ ) et qu'il n'y avait aucun participant âgé de plus de 65 ans. Les femmes enceintes étaient exclues de toutes les études. Les études repérées par l'examen systématique ont été réalisées aux États-Unis (É.-U.), en Europe, en Australie et au Canada. Les tableaux récapitulatif présentent les caractéristiques des études, les principaux résultats ainsi qu'une évaluation du plan d'étude et de la qualité des études (Annexe A).

### IV.3.1 Mesures de l'immunogénicité

En l'absence d'études sur l'EP, on déduit l'ER des vaccins contre le MenB à partir des mesures immunologiques de la protection, elles-mêmes dérivées des études sur l'immunogénicité. Dans le cas du vaccin MenB-fHBP, les analyses de l'immunogénicité se fondent sur la capacité fonctionnelle des anticorps sériques de tuer les souches de méningocoque tests (contenant

diverses variantes des sous-familles A et B de la fHBP) dans le cadre d'un processus médié par le complément. On évalue la capacité fonctionnelle de ces anticorps par dosage des hSBA. Le titre hSBA pour l'analyse d'une souche de MenB test donnée est défini par la plus forte dilution permettant d'éliminer plus de 50 % des bactéries cibles et sont indiqués par étape de dilution (p. ex., 1:4, 1:8, 1:16)<sup>(7)</sup>. Dans le cadre des études sur le vaccin MenB-fHBP, l'immunogénicité était principalement évaluée selon deux paramètres d'évaluation clinique : 1) proportion de participants dont le titre hSBA avait au moins quadruplé (séroconversion) pour chacune des principales souches de MenB tests (soit le corrélat de protection contre l'infection invasive à méningocoque accepté dans les études sur le méningocoque du sérogroupe C); et 2) proportion de participants ayant obtenu un titre hSBA supérieur à la limite inférieure de détection (séroprotection) pour chacune des principales souches-tests de MenB (réponse composite). Certaines études ont également évalué la proportion de sujets ayant obtenu une séroprotection contre différentes souches-tests supplémentaires après avoir reçu le vaccin MenB-fHBP. Dans la majorité des études sur l'immunogénicité du vaccin MenB-fHBP, la séroprotection était définie par un titre d'hSBA  $\geq 1:8$  (ou  $\geq 1:16$  dans le cas de la variante A22 de la fHBP). Un certain nombre d'études ont également cherché à déterminer si l'administration concomitante du vaccin MenB-fHBP et d'autres vaccins systématiquement administrés aux adolescents créait une interférence immunologique. Dans ces études, le rapport des moyennes géométriques des titres (MGT) hSBA devait répondre à un critère de non-infériorité (p. ex., limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % du rapport des MGT  $> 0,67$ ) pour chacun des antigènes pertinents afin de démontrer l'absence d'une interférence immunologique.

#### IV.3.2 Sélection des souches-tests de MenB

Toutes les souches de méningocoque du sérogroupe C expriment un polysaccharide capsulaire identique et propre au sérogroupe. Par conséquent, on peut déduire que les titres hSBA dirigés contre une souche-test du sérogroupe C s'appliquent à l'ensemble des souches de ce sérogroupe<sup>(7)</sup>. En revanche, si  $> 97$  % des souches de MenB expriment la fHBP en surface<sup>(4)</sup>, la variante de fHBP exprimée et le degré d'expression peuvent varier. Par conséquent, l'évaluation de l'envergure de la protection offerte par les vaccins MenB-fHBP exige une démonstration de leur immunogénicité contre un échantillon représentatif de souches de MenB tests pathogènes<sup>(7)</sup>.

Pour y parvenir, le fabricant du vaccin MenB-fHBP a travaillé en collaboration avec des laboratoires de référence aux É.-U. et en Europe (République tchèque, France, Allemagne, Norvège, Espagne, Royaume-Uni) sur la collecte systématique d'isolats de méningocoques invasifs du sérogroupe B entre 2000 et 2006. L'ensemble se voulait représentatif de la diversité des souches de MenB pathogènes en circulation aux É.-U. et en Europe à l'époque de la collecte (ensemble élargi de souches de MenB SBA). La diversité des variantes de fHBP représentées dans cet ensemble se compare aux souches récemment recueillies aux É.-U. entre 2006 et 2012<sup>(8)</sup>. En se basant sur ce travail préliminaire, on a sélectionné quatre principales souches-tests hétérologues par rapport à celles présentes dans le vaccin MenB-fHBP (A22, A56, B24, B44) ainsi qu'une variété de souches-tests secondaires (notamment, A06, A07, B03, B09) aux fins d'études ultérieures sur l'immunogénicité. Une analyse comparative des isolats représentés dans l'ensemble élargi de souches de MenB SBA et des souches pathogènes réunies par le Programme de surveillance active de l'immunisation (IMPACT) entre 2006 et 2012 a révélé que des variantes de fHBP similaires sont prévalentes dans les deux ensembles. Cependant, la variante la plus prévalente dans l'ensemble créé par l'IMPACT (B44) n'occupait que le cinquième rang dans l'ensemble élargi de souches de MenB

SBA; la variante ayant la prévalence la plus élevée dans l'ensemble créé par les É.-U. (B24) n'était qu'au neuvième rang des variantes les plus prévalentes dans l'ensemble canadien<sup>(8)</sup>. Il faut donc tenir compte des différentes prévalences relatives entre le Canada, les É.-U. et l'Europe en évaluant la possibilité de transposer au contexte canadien les résultats relatifs à l'immunogénicité du vaccin MenB-fHBP obtenus aux É.-U. et en Europe. L'immunogénicité du vaccin MenB-fHBP contre le clone ST269 du MenB (lequel a circulé au Québec et mené à une hausse des cas d'infection invasive à méningocoque associés au sérotype B dans une région de la province) est également inconnue.

### IV.3.3 Adolescents

L'immunogénicité d'un schéma posologique à trois doses (0, 2 et 6 mois) du vaccin MenB-fHBP chez les adolescents (10 à 18 ans) a été démontrée lors d'une étude de phase III dans le cadre de laquelle 78,8 % à 90,2 % des adolescents ont obtenu une séroconversion à chacune des quatre principales variantes de l'antigène fHBP des souches-tests de MenB (A22, A56, B24, B44) et 82,7 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 80,4 % à 84,7 %) ont obtenu une réponse composite aux quatre souches-tests de MenB<sup>(9)</sup>. Le pourcentage de participants ayant reçu trois doses et ayant démontré une séroprotection contre 10 variantes de la fHBP supplémentaires des souches-tests de MenB (A06, A07, A12, A15, A19, A29, B03, B09, B15, B16) variait de 75,3 % à 98,7 %. Après deux doses du vaccin, de 56,0 % à 85,3 % des adolescents ont obtenu une séroconversion à chacune des quatre principales variantes de l'antigène fHBP des souches-tests de MenB (A22, A56, B24, B44) alors que 53,7 % (IC à 95 % : 50,9 % à 56,5 %) ont obtenu une réponse composite aux quatre souches-tests de MenB. Les pourcentages correspondants de participants séroprotégés contre les 10 souches-tests secondaires de MenB variaient de 58,8 % à 99,0 %. La MGT hSBA contre les quatre principales souches-tests de MenB (deux doses : 14,3 à 130,0 p/r à trois doses : 23,7 à 218,4) et les 10 secondaires (deux doses : 13,1 à 68,1 p/r à trois doses : 21,4 à 93,6) variait également en fonction du nombre de doses du vaccin MenB-fHBP reçues. Dans le cadre de l'essai contrôlé randomisé (ECR) de phase II, une sous-analyse du sérum obtenu auprès d'un petit échantillon (n = 15) d'adolescents en bonne santé (11 à 18 ans) ayant reçu le vaccin MenB-fHBP (120 µg; schéma posologique à 0, 2 et 6 mois) a révélé que la séroconversion et la séroprotection contre les souches de MenB [A22, B03, B24(x 2), B44, B228] isolées lors de six éclosions survenues en France entre 2011 et 2015 ont augmenté en fonction du nombre de doses de vaccin reçues<sup>(10)</sup>. Durant cette étude, le pourcentage de participants ayant obtenu une séroconversion pour chacune des souches de MenB après deux doses du vaccin MenB-fHBP a à nouveau augmenté à la réception de la troisième dose du vaccin : 40 % p/r à 73 % (A22), 33 % à 47 % p/r à 60 % à 73 % (B24), 80 % p/r à 100 % (B44), 67 % p/r à 100 % (B03) et 53 % p/r à 100 % (B228). De même, comparativement à la réception de deux doses du vaccin MenB-fHBP, le pourcentage d'adolescents séroprotégés a augmenté à la réception de la troisième dose du vaccin : 47 % p/r à 73 % (A22), 40 % à 60 % p/r à 73 % à 87 % (B24), 93 % p/r à 100 % (B44); 67 % p/r à 100 % (B03) et 60 % p/r à 100 % (B228). Un ECR de phase II a évalué l'immunogénicité de trois préparations (60 µg, 120 µg, 200 µg) du vaccin MenB-fHBP dans une série de trois doses (0, 2 et 6 mois) contre 8 souches-tests de MenB (A04, B03, A56, B44, A22, B24, A05, B02)<sup>(11)</sup>. L'essai a permis de conclure que la réponse immunitaire n'augmentait pas de façon parallèle avec l'augmentation de la dose de vaccin : 67,9 % à 100,0 % des participants (n = 349) ayant reçu trois doses et 35 % à 100 % des participants ayant reçu deux doses du vaccin MenB-fHBP (de 120 µg ou de 200 µg) ont démontré une séroprotection contre les souches-tests de MenB contenant les antigènes A04, A05, A56, B02, B03 et B44 de la fHBP. La séroconversion contre les variantes A05 et B02 de la fHBP (homologue ou quasi homologue aux souches du vaccin) a été évaluée chez un sous-ensemble de participants (n = 40) ayant



reçu trois doses du vaccin MenB-fHBP (120 µg). Les taux de séroconversion étaient de 88,0 % (IC à 95 % : 68,8 % à 97,5 %) (A22) et de 83,9 % (IC à 95 % : 66,3 % à 94,5 %) (B24).

Dans le cadre d'une étude comportant une analyse secondaire des données tirées de deux études précédemment publiées, les échantillons de sérum obtenus auprès d'adolescents (11 à 18 ans) ayant reçu le vaccin MenB-fHBP (120 µg) selon un schéma posologique à trois doses (0, 2 et 6 mois) ont été analysés pour évaluer la séroprotection contre les variantes de la fHBP considérées comme étant prévalentes parmi les isolats de MenB (A04, A05, A22, A56, B02, B03, B09, B16, B24, B44) chez des élèves de niveau secondaire aux É.-U. et des étudiants à l'université au Royaume-Uni<sup>(12)</sup>. L'étude a révélé que de 75 % à 100 % des adolescents vaccinés présentaient des titres hSBA séroprotecteurs ( $\geq 1:4$ ) contre chacune des variantes de la fHBP communes aux isolats de l'infection invasive à méningocoque. Lors d'une autre étude, le sérum d'adolescents (11 à 18 ans) ayant reçu le vaccin MenB-fHBP (120 µg) selon un schéma posologique à trois doses dans le cadre de trois autres études cliniques a été sélectionné de manière objective<sup>(13)</sup>. L'étude évaluait le pourcentage de participants présentant des titres hSBA indicatifs d'une séroprotection ( $\geq 1:8$ ) contre 14 variantes prévalentes de la fHBP (A04, A05, A07, A12, A19, A22, A56, B02, B03, B09, B16, B24, B44, B153), notamment les souches de deux éclosions de MenB dans des universités aux É.-U. en 2013 (B24, B153), aux É.-U. et en Europe. Le pourcentage d'adolescents présentant des titres hSBA indicatifs d'une séroprotection contre les quatre principales souches-tests de MenB (A22, A56, B24, B44) différait en fonction de la variante de la fHBP après deux ou trois doses du vaccin MenB-fHBP, respectivement : A22 (88,7 % p/r à 88 à 95 %), A56 (94,9 % p/r à 87,5 %), B24 (55,6 % à 77,8 % p/r à 88,9 % à 100 %), B44 (68,7 % p/r à 88,7 %). La séroprotection contre les variantes restantes de la fHBP variait de 33,3 % à 100 % après deux doses du vaccin MenB-fHBP, et de 61,7 % à 100 % après trois doses, selon la variante de la fHBP.

Un ECR préliminaire de phase I évaluait l'immunogénicité de trois doses du vaccin MenB-fHBP (20 µg, 60 µg et 200 µg) selon un schéma posologique à trois doses (0, 1 et 6 mois) chez des enfants (de 8 à 14 ans) contre cinq souches-tests de MenB (A05, A22, B02, B09, B24). Les résultats de l'étude révèlent que, comparativement à deux doses du vaccin, trois doses du vaccin MenB-fHBP ont augmenté le pourcentage d'enfants ayant obtenu une séroconversion (A05, B02 : 68,8 % à 95,3 % p/r à ~20 % à 82 % et A22, B09, B24 : 39,5 % à 66,7 % p/r à ~5 % à 50 %) et une séroprotection (A05, B02 : 68,8 à 97,7 % p/r à ~25 % à 85 %; A22, B09, B24 : < 60 % p/r à < 30 %), mais seulement pour quelques antigènes de la fHBP et seulement aux doses les plus élevées<sup>(14)</sup>. L'étude a également révélé que les MGT spécifiques à l'anticorps de la classe des immunoglobulines G (IgG) (et non au hSBA) étaient plus élevées (> 1000) pour chacune des souches-tests de MenB après trois doses de vaccin qu'avec deux doses (environ de 500 à 1000). Cependant, il est difficile de comparer ces résultats à ceux d'autres études, puisque les doses évaluées étaient différentes de celle du vaccin autorisé.

L'immunogénicité d'un schéma posologique à deux doses (0 et 6 mois; 0 et 2 mois; et 0 et 4 mois) par rapport à un schéma à trois doses (0, 1 et 6 mois, et 0, 2 et 6 mois) du vaccin MenB-fHBP (120 µg) a été évaluée chez des adolescents (11 à 18 ans) en bonne santé dans le cadre d'un ECR de phase II<sup>(15)</sup>. L'étude suggère que la majorité des participants ont atteint une séroprotection ( $\geq 1:8$ ) contre les quatre souches-tests de MenB (A22, A56, B24, B44) après la réception de deux doses (A22 : > 90 %, A56 : > 98 %, B24 : > 69 %, B44 : > 70 %) ou de trois doses du vaccin (A22 : 91,7 % à 95,0 %, A56 : 98,9 % à 99,4 %, B24 : > 69 %, B44 : 86,1 % à 88,5 %). Les MGT hSBA ont augmenté avec chaque dose du vaccin MenB-fHBP et étaient plus élevées chez les participants ayant reçu trois doses que chez ceux en ayant reçu deux (A22 : 55,1 à 56,3 p/r à 37,1 à 48,4; A56 : 152,9 à 155,6 p/r à 104,9 à 125,6; B24 : 25,6 à 29,1 p/r à



14,7 à 20,6; B44 : 35,0 à 40,3 p/r à 17,8 à 22,5). De plus, avec les schémas posologiques à deux doses, les MGT étaient généralement plus élevées d'un point de vue numérique avec des intervalles plus longs entre la première et la deuxième dose (c.-à-d., six mois entre les doses comparativement à deux ou quatre mois).

#### IV.3.4 Adultes

L'immunogénicité d'un schéma posologique à trois doses (0, 2 et 6 mois) du vaccin MenB-fHBP chez de jeunes adultes (18 à 25 ans) a été démontrée lors d'une étude de phase III dans le cadre de laquelle 78,9 % à 89,7 % des adultes ont obtenu une séroconversion à chacune des quatre principales variantes de l'antigène fHBP des souches-tests de MenB (A22, A56, B24, B44) et 84,5 % (IC à 95 % : 82,7 % à 86,1 %) ont obtenu une réponse composite aux quatre souches-tests primaires de MenB<sup>(9)</sup>. La même étude a révélé que les pourcentages de participants ayant démontré une séroprotection contre 10 variantes de la fHBP supplémentaires des souches-tests de MenB (A06, A07, A12, A15, A19, A29, B03, B09, B15, B16) variaient de 71,5 % à 99,3 % chez les jeunes adultes après trois doses du vaccin. En revanche, après deux doses de vaccin, de 54,6 % à 85,6 % des adultes ont obtenu une séroconversion à chacune des quatre principales variantes de l'antigène fHBP des souches-tests de MenB, et 63,3 % (IC à 95 % : 61,1 % à 65,5 %) ont obtenu une réponse composite. Le pourcentage de participants ayant démontré une séroprotection contre les 10 souches-tests supplémentaires de MenB après deux doses de rLP2086 était de 51,5 % à 98,0 %. Les MGT hSBA contre les quatre principales souches-tests de MenB pour les deux doses comparativement aux trois doses de rLP2086 étaient respectivement de 21,7 % à 113,3 et de 46,3 % à 175,3. Les MGT hSBA correspondantes contre les 10 souches-tests secondaires de MenB étaient de 11,8 à 87,4 et de 20,7 à 97,0<sup>(9)</sup>. Dans le cadre d'une étude ouverte de phase II portant sur le vaccin MenB-fHBP (120 µg; schéma posologique à 0, 1 et 6 mois) chez des adultes (18 à 40 ans) en bonne santé, le pourcentage de participants ayant obtenu une séroconversion contre les souches-tests de MenB (A05, B02, A22, B44, B24) a augmenté de 58,3 % à 65,5 % après deux doses du vaccin MenB-fHBP à 70,0 % à 94,7 % après trois doses du vaccin, mais avec des intervalles de confiance à 95 % se chevauchant<sup>(16)</sup>. Les estimations ponctuelles du pourcentage de participants ayant obtenu une séroprotection après trois doses du vaccin MenB-fHBP étaient relativement élevées (A05, B02, A22, B44 : > 94 %; B24 : 81 %) et plus élevées qu'après deux doses de vaccin (A05, B02, A22, B44 : 70 % à 85 %; B24 : 75 %), mais encore une fois, les intervalles de confiance relatifs aux estimations se chevauchaient. Le taux de MGT hSBA après trois doses du vaccin MenB-fHBP variait de 37,8 à 109,6 pour toutes les souches de MenB testées. En revanche, les taux après deux doses n'ont pas pu être calculés pour certains antigènes fHBP (A05, B02, B24), mais ils variaient d'environ 50 à 60 (B44) à 100 (A22) pour les autres antigènes. Lors d'une autre étude, le sérum d'adultes (18 à 25 ans) ayant reçu le vaccin MenB-fHBP (120 µg) selon un schéma posologique à trois doses dans le cadre de trois autres études cliniques a été sélectionné de manière objective<sup>(13)</sup>. L'étude évaluait le pourcentage de participants présentant des titres hSBA indicatifs d'une séroprotection ( $\geq 1:8$ ) contre 14 variantes prévalentes de la fHBP (A04, A05, A07, A12, A19, A22, A56, B02, B03, B09, B16, B24, B44, B153), notamment les souches de deux éclosions de MenB dans des universités aux É.-U. en 2013 (B24, B153), aux É.-U. et en Europe. Le pourcentage d'adultes présentant des titres hSBA indicatifs d'une séroprotection contre les quatre principales souches-tests de MenB (A22, A56, B24, B44) différait en fonction de la variante de la fHBP après deux ou trois doses du vaccin MenB-fHBP, respectivement : A22 (60 % à 75 % p/r à 88,2 à 94,7 %), A56 (87,5 % p/r à 100 %), B24 (68,0 % p/r à 81,0 %), B44 (63,6 % à 78,3 % p/r à 83,3 % à 94,7 %). La séroprotection contre les variantes restantes de la fHBP variait de 31,8 % à 95,8 % après deux doses du vaccin MenB-fHBP, et de 55,6 % à 100 % après trois doses, selon la variante de la fHBP. Dans le cadre d'une étude comportant une analyse secondaire des données tirées de

deux études précédemment publiées, les échantillons de sérum obtenus auprès de jeunes adultes (18 à 40 ans) ayant reçu le vaccin MenB-fHBP (120 µg) selon un schéma posologique à trois doses (0, 1 et 6 mois) ont été analysés pour évaluer la séroprotection contre les variantes de la fHBP considérées comme étant prévalentes parmi les isolats de portage de MenB (A04, A05, A22, A56, B02, B03, B09, B16, B24, B44) chez des élèves de niveau secondaire aux É.-U. et des étudiants à l'université au Royaume-Uni<sup>(12)</sup>. L'étude a révélé que 75 % à 100 % des jeunes adultes vaccinés présentaient des titres hSBA indicatifs d'une séroprotection ( $\geq 1:4$ ) contre chacune des variantes de la fHBP communes aux isolats de l'infection invasive à méningocoque.

Un ECR préliminaire de phase I mené auprès d'adultes (18 à 25 ans) en bonne santé évaluait la séroconversion, la séroprotection et les MGT suscitées par trois différentes doses du vaccin MenB-fHBP (20 µg, 60 µg ou 200 µg) selon un schéma posologique à trois doses (0, 1 et 6 mois) contre 6 souches-tests de MenB (A05, A17, A22, B01/B02, B09, B24)<sup>(11, 17)</sup>. On a laissé entendre que les réponses immunitaires étaient généralement plus élevées (c.-à-d., le pourcentage de patients ayant obtenu une séroconversion, une séroprotection, une MGT) contre les 6 souches-tests de MenB avec des formules plus fortes et avec un nombre plus élevé de doses (c.-à-d., après la dose 3 comparativement à après la dose 2), mais les réponses variaient en fonction de la variante de la fHBP; les intervalles de confiance associés à ces pourcentages se chevauchaient considérablement. Il est également difficile d'interpréter ces résultats, puisque l'étude n'a pas eu recours à la même posologie du vaccin MenB-fHBP (120 µg) que celle qui a été par la suite autorisée. Un petit ECR ouvert de phase I a évalué l'immunogénicité du vaccin MenB-fHBP administré selon l'une des trois posologies (60 µg, 120 µg, 200 µg) à des adultes (18 à 40 ans) en bonne santé (n = 8 à 11 participants par groupe)<sup>(18)</sup>. L'immunogénicité a été évaluée au moyen des MGT spécifiques à l'anticorps IgG (et non au hSBA) à un mois après les doses 2 et 3 contre les antigènes fHBP homologues du vaccin (A05, B02). On a observé une tendance à l'augmentation des MGT de IgG entre la dose 2 et la dose 3 du vaccin, mais les différences n'étaient pas significatives d'un point de vue statistique : > 1000 pour les doses 2 et 3 (A05) et ~1000 pour la dose 2 comparativement à > 1000 pour la dose 3 (B02). Cependant, il est difficile de comparer ces résultats à ceux d'autres études, puisque l'étude mesurait les MGT spécifiques à l'anticorps IgG et non au hSBA.

Deux petites études ont également porté sur l'immunogénicité du vaccin MenB-fHBP chez des microbiologistes et des travailleurs en laboratoire<sup>(19, 20)</sup>. La première a été menée auprès d'adultes (plage : 24 à 66 ans; médiane : 40 ans) ayant reçu le vaccin MenB-fHBP (120 µg) selon un schéma posologique à trois doses (0, 2 et 6 mois)<sup>(19)</sup>. L'immunogénicité a été évaluée après deux (n = 17) ou trois (n = 15) doses du vaccin contre 15 souches-tests de MenB comportant huit différentes variantes de la fHBP [A19(x3), A23, A25, A76, B01(x3), mB01, B15(x3), B276, B510] obtenues à la suite de récentes éclosions dans des universités aux É.-U. (n = 6), dans des provinces/territoires au Canada et en Norvège touchés par une maladie hyperendémique (n = 3), dans des États américains touchés par une maladie endémique (n = 5) et une variante B01 mutante ayant une faible expression de la fHBP (mB01). Après deux doses du vaccin MenB-fHBP,  $\geq 70$  % des sujets ont obtenu une séroconversion contre 3/6 variantes de la fHBP de la sous-famille A [A19(x1), A23, A76] et 2/9 variantes de la sous-famille B [B01(x1), B510]. Après trois doses du vaccin,  $\geq 70$  % des sujets présentaient une séroconversion des six variantes de la fHBP de la sous-famille A et 7/9 variantes de la sous-famille B [B01(x3), B15(x2), B276, B510]. Il n'existait pas de relation manifeste entre la séroconversion à une variante de l'antigène fHBP et sa parenté de séquence avec l'une des variantes du vaccin (A05, B01). Un fort pourcentage de participants (de 94 % à 100 %) présentaient des titres de séroprotection ( $\geq 1:4$ ) contre les 15 souches-tests de MenB après

trois doses du vaccin MenB-fHBP. Après trois doses du vaccin MenB-fHBP, les MGT hSBA variaient de 33 à < 151 pour les six variantes de la fHBP de la sous-famille A, et de 22 à 76 pour les neuf variantes de la fHBP de la sous-famille B. Les plages correspondantes après deux doses de vaccin étaient d'environ 15 à 70 et 8 à 25, respectivement. La deuxième étude était un essai ouvert de phase II à un seul groupe mené auprès d'adultes (plage : de 24 à 62 ans; moyenne : 44 ans) travaillant en laboratoire (n = 6) et ayant travaillé directement avec la bactérie pathogène *N. meningitidis*<sup>(20)</sup>. L'immunogénicité a été évaluée par rapport à quatre souches-tests de MenB exprimant les variantes de la fHBP hétérologues du vaccin (A22, A56, B24, B44) après deux et trois doses du vaccin MenB-fHBP (120 µg) administrées selon un schéma posologique à trois doses (0, 2 et 6 mois). Les pourcentages de participants qui présentaient des titres hSBA séroprotecteurs (1:16 pour A22, 1:8 pour A56, B24, B44) un mois après deux et trois doses de vaccin étaient respectivement : A22 (60 %, 100 %), A56 (100 %, 100 %), B24 (100 %, 100 %) et B44 (50 %, 50 %). Le pourcentage de participants ayant obtenu une séroconversion après la dose 3 variait en fonction de la variante de la fHBP : A22 (83 %, 5/6), A56 (100 %, 5/5), B24 (67 %, 4/6) et B44 (50 %, 3/6). Le pourcentage de participants ayant obtenu une séroprotection contre les quatre variantes de la fHBP (réponse composite) était le même après deux et trois doses du vaccin (60 %, 3/5).

#### IV.3.5 Persistance de la réponse immunitaire

Un ECR de phase II a évalué la persistance des titres d'anticorps hSBA contre quatre souches-tests de MenB (A22, A56, B24 et B44) à 6, 12, 24 et 48 mois après que les adolescents (11 à 18 ans) ont reçu la troisième dose du vaccin MenB-fHBP (120 µg) d'un schéma posologique à trois doses (0, 2 et 6 mois)<sup>(21)</sup>. Un mois après la dose 3, de 93 % à 100 % des participants, selon la variante de la fHBP, présentaient un taux d'anticorps séroprotecteurs (1:8 pour A56, B24, B44; 1:16 pour A22) comparativement à 0 % à 35 % chez les sujets témoins. Les pourcentages de participants ayant démontré une séroprotection contre les variantes de la fHBP A22, A56 et B24 ont diminué entre le mois 6 (57 % à 89 %) et le mois 12 (54 % à 69 %) après la troisième dose du vaccin, puis sont restés plutôt stables entre le mois 24 (53 % à 54 %) et le mois 48 (51 % à 59 %). Les pourcentages correspondants de participants ayant démontré une séroprotection contre les variantes de la fHBP B44 étaient de 37 %, 29 %, 22 % et 20 %, respectivement, à 6, 12, 24 et 48 mois après la troisième dose du vaccin MenB-fHBP. Dans l'ensemble, après les trois doses du vaccin, 19 % des participants (8/42) ont présenté une réponse composite de séroprotection contre les quatre souches-tests de MenB à 48 mois. La MGT hSBA pour toutes les souches-tests de MenB est demeurée stable de 6 à 48 mois après la troisième dose de rLP2086 (A22 : 19,3 à 21,6, A56 : 16,2 à 49,8; B24 : 11,3 à 12,6; B44 : 6,6 à 8,5). L'autre étude trouvée, qui évaluait la persistance de la séroprotection après l'administration du vaccin MenB-fHBP, a été menée auprès d'un petit nombre d'adultes (plage : 24 à 66 ans; médiane : 40 ans) microbiologistes et travailleurs de la santé ayant reçu le vaccin MenB-fHBP (120 µg) selon un schéma posologique à trois doses (0, 2 et 6 mois)<sup>(19)</sup>. Dans cette étude, 94 % à 100 % des participants (n = 15) présentaient des titres de séroprotection (≥ 1:4) contre les 15 souches-tests de MenB à un mois après la troisième dose du vaccin MenB-fHBP. En revanche, 9 à 11 mois après la dose 3, 27 % à 80 % des participants (n = 12) ont démontré une séroprotection contre un sous-ensemble de variantes de la fHBP de la sous-famille A (A19[x2], A25) et de 33 % à 85 % ont démontré une séroprotection contre un sous-ensemble de variantes de la fHBP de la sous-famille B [B01 (x2), mB01, B15(x3), B276]. Parmi les 10 souches-tests de MenB, ≥ 50 % des sujets ont maintenu les titres hSBA séroprotecteurs pour seulement 6 de ces souches [A19(x2), B01(x1), B15(x2), B276].

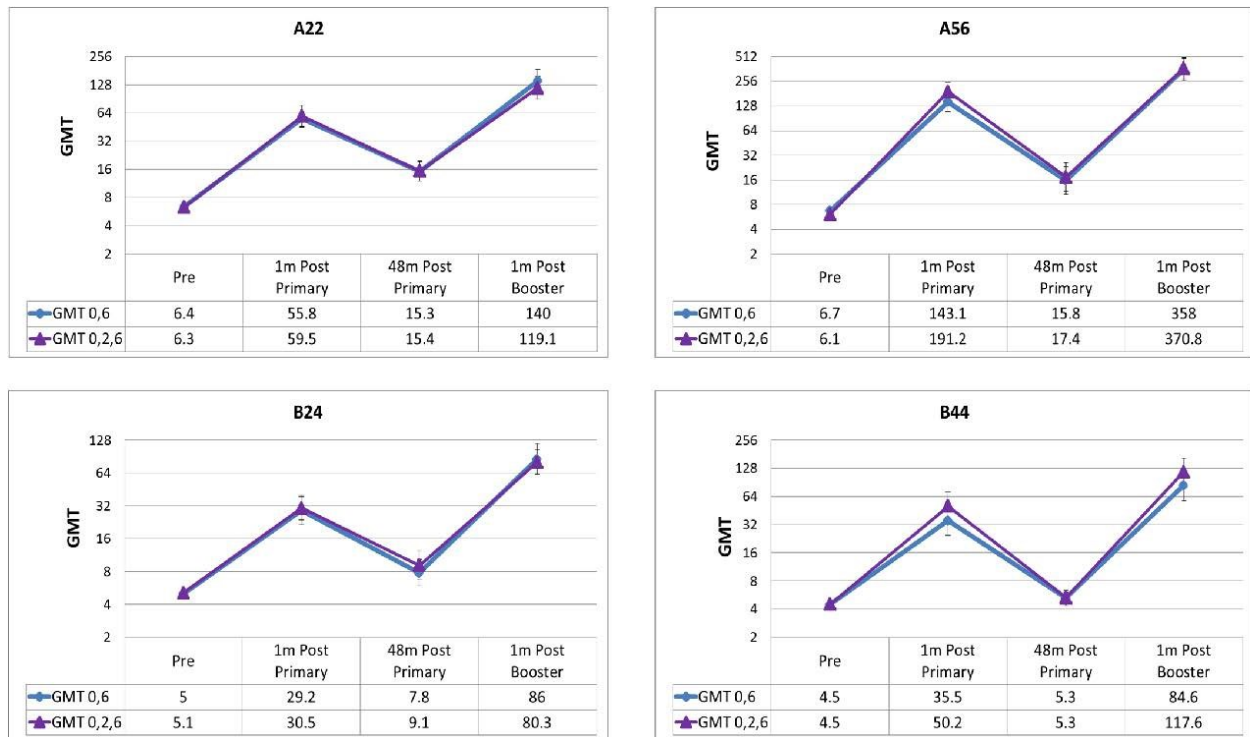
La persistance des titres d'anticorps hSBA séroprotecteurs ( $\geq 1:4$ ) contre quatre souches-tests de MenB (A22, A56, B24, B44) à 12, 18, 24, 36 et 48 mois après la dernière dose du vaccin a été comparée à celle des adolescents (10 à 18 ans) ayant reçu le vaccin MenB-fHBP (120 µg) selon le schéma posologique à deux doses (0 et 6 mois) ou à trois doses (0, 2 et 6 mois)<sup>(22, 23)</sup>. L'étude n'a révélé aucune différence significative dans le pourcentage de participants ayant présenté des titres hSBA séroprotecteurs contre chacune des quatre souches-tests de MenB un mois après la dernière dose pour les schémas posologiques à deux et à trois doses du vaccin MenB-fHBP (Tableau 1). La réponse composite contre les quatre souches-tests de MenB chez les participants ayant reçu trois et deux doses était de 81,7 % (IC à 95 % : 77,3 % à 85,7 %) et de 73,5 % (IC à 95 % : 68,5 % à 78,1 %), respectivement<sup>(23)</sup>. Pour les schémas posologiques à deux et à trois doses, les pourcentages de participants ayant démontré des titres hSBA séroprotecteurs pour chacune des variantes de la fHBP ont diminué entre 1 et 12 mois après la dernière dose du vaccin, mais ils sont demeurés stables entre 12 et 48 mois (Tableau 1).

**Tableau 1 : Persistance des réponses hSBA ( $\geq 1:4$ ) contre les souches-tests de MenB (A22, A56, B24, B44) à 1, 12, 18, 24, 36 et 48 mois chez les adolescents (10 à 18 ans) recevant deux doses (0 et 6 mois) ou trois doses (0, 2 et 6 mois) du vaccin MenB-fHBP**

	Valeur initiale	1 mois	12 mois	18 mois	24 mois	36 mois	48 mois
<b>A22</b>							
2 doses	26,4 %	94,0 %	38,9 %	49,5 %	46,8 %	47,2 %	39,6 %
3 doses	23,9 %	92,0 %	48,6 %	50,0 %	43,0 %	46,1 %	45,0 %
<b>A56</b>							
2 doses	25,1 %	98,9 %	68,9 %	63,7 %	61,5 %	61,6 %	61,6 %
3 doses	22,1 %	99,1 %	80,7 %	80,2 %	69,6 %	73,9 %	60,6 %
<b>B24</b>							
2 doses	14,4 %	83,0 %	38,8 %	32,4 %	31,8 %	36,4 %	31,4 %
3 doses	15,4 %	86,5 %	49,1 %	50,5 %	44,9 %	46,0 %	41,8 %
<b>B44</b>							
2 doses	7,8 %	78,9 %	19,1 %	23 %	19,4 %	23,9 %	24,5 %
3 doses	7,8 %	89,2 %	26,1 %	25,5 %	24,8 %	25,2 %	24,0 %

Les réponses en MGT hSBA aux principales souches-tests de MenB mesurées au début de l'étude, à un mois et à 48 mois après la première série n'étaient pas significativement différentes entre les schémas posologiques à deux et à trois doses du vaccin MenB-fHBP<sup>(22, 23)</sup>. Une dose de rappel administrée à 48 mois a suscité une réponse en MGT hSBA supérieure avec les schémas posologiques à deux et à trois doses comparativement aux deux schémas après la première série; toutefois, il n'y avait pas non plus de différence significative dans la réponse en MGT à la dose de rappel entre les schémas à deux et à trois doses (Figure 4).

**Figure 4 : Réponses en MGT hSBA à une dose de rappel 4 ans après les deux (0 et 6 mois) ou trois (0, 2 et 6 mois) premières doses de MenB-fHBP chez des adolescents (10 à 18 ans)**



#### IV.3.7 Conclusions

Aucune étude n'a été publiée à ce jour sur l'EP ou l'ER du vaccin MenB-fHBP dans la prévention de l'infection invasive à méningocoque ou du portage de *N. meningitidis*. Par conséquent, les études ont évalué les mesures d'immunogénicité (p. ex., séroconversion, séroprotection, MGT) comme indicateurs de l'ER du vaccin. Cependant, la définition de la séroprotection pour une variante donnée de la fHBP peut varier d'une étude à l'autre, ce qui fait qu'il peut être difficile de comparer les résultats entre les études. Afin de démontrer l'ampleur de la protection offerte par le vaccin contre l'infection invasive causée par les souches de MenB, des études ont évalué l'immunogénicité du vaccin contre des variantes de la fHBP hétérologues par rapport aux antigènes vaccinaux souvent en circulation en Europe et aux É.-U. (ainsi que contre les souches ayant causé des épidémies dans certaines provinces et certains territoires). Il convient toutefois d'être prudent lorsqu'on extrapole ces résultats dans le contexte canadien; selon les comparaisons limitées faites à ce jour avec les variantes communes de la fHBP présentes en Europe et aux É.-U. comparativement au Canada, il semble que la variante B44 de la fHBP soit plus fréquente au Canada. Les études présentées dans la revue de la littérature actuelle du CCNI ont révélé que la réponse immunitaire contre la variante B44 de la fHBP suscitée par MenB-fHBP semble en général inférieure à celle d'autres variantes de la fHBP présentes dans les principales souches-tests de MenB évaluées dans le cadre de ces études.

Dans les études présentées dans la présente revue de la littérature, MenB-fHBP a engendré des taux protecteurs d'immunogénicité chez un important pourcentage d'adolescents et de jeunes adultes en bonne santé (ou d'adultes atteints d'une maladie chronique stable peu



susceptible d'affecter la réponse immunitaire). Cependant, il convient de noter que les études mentionnées comportaient peu d'adultes de plus de 25 ans et aucun adulte de plus de 65 ans. En outre, elles ne comportaient ni femme enceinte, ni femme qui allaite, ni personne présentant un problème de santé sous-jacent qui aurait présenté un haut risque d'infection invasive à méningocoque.

Dans l'ensemble, le pourcentage de participants à l'étude ayant démontré une séroprotection, une séroconversion et une réponse composite contre les variantes de la fHBP présentes dans les souches-tests de MenB était supérieur avec trois doses de vaccin comparativement à deux doses. Toutefois, la persistance de la réponse immunitaire n'était pas significativement différente entre les participants ayant reçu deux et trois doses jusqu'à 48 mois après l'administration de la dernière dose selon chacun des schémas posologiques à deux et à trois doses. De plus, les participants ayant reçu deux doses et ceux en ayant reçu trois ont obtenu une réponse immunitaire comparable un mois après l'administration d'une dose de rappel 48 mois après la dernière dose dans chacun des schémas posologiques principaux.

#### IV.4 Administration du vaccin et calendrier

Le vaccin est fourni dans une seringue unidose préremplie. Il faut administrer les doses de MenB-fHBP par injection intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde. Veuillez consulter la monographie de produit pour obtenir plus de précisions.

Deux calendriers de vaccination ont été autorisés pour ce vaccin. Le calendrier standard employé pour la vaccination systématique comprend deux doses (de 0,5 mL chacune) administrées au mois 0 et au mois 6. Le calendrier de vaccination destiné aux personnes à plus haut risque d'infection invasive à méningocoque comprend trois doses (de 0,5 mL chacune) : la première dose est administrée au mois 0, la deuxième est administrée au moins un mois plus tard et la troisième dose est administrée au moins quatre mois après la deuxième dose<sup>(6)</sup>.

On n'a pas déterminé la nécessité d'une dose de rappel suivant la série de primovaccination.

#### IV.5 Dépistage sérologique

Le dépistage sérologique n'est pas recommandé avant ni après l'administration du vaccin contre le méningocoque.

#### IV.6 Exigences de conservation

Le vaccin MenB-fHBP doit être réfrigéré entre 2 °C et 8 °C. Les seringues préremplies doivent être conservées au réfrigérateur à l'horizontale (à plat sur une tablette) pour que le temps de remise en suspension soit réduit au minimum.

Le vaccin est stable pendant 4 jours à des températures atteignant 25 °C. Le vaccin doit être jeté s'il a gelé<sup>(6)</sup>.

#### IV.7 Administration simultanée avec d'autres vaccins

Trois études présentées dans la revue de la littérature du CCNI traitaient de l'effet sur l'immunogénicité de l'administration concomitante du vaccin MenB-fHBP avec d'autres vaccins<sup>(24-26)</sup>.

La première étude était un ECR de phase II qui comparait la réponse immunitaire induite par MenB-fHBP (120 µg; 0, 2 et 6 mois) administré en concomitance avec le vaccin conjugué quadrivalent (ACWY) contre le méningocoque (MCV4) et le vaccin acellulaire contre la diphtérie, la coqueluche et le tétanos (dcaT) chez des adolescents (10 à 12 ans) en bonne santé (n = 2 648, ~880/groupe)<sup>(24)</sup>. L'étude a révélé que pour les participants ayant reçu les vaccins MCV4 + dcaT + MenB-fHBP comparativement à ceux ayant reçu MCV4 + dcaT, les rapports des MGT pour les six antigènes du dcaT et les quatre antigènes du MCV4 (rMGT = 0,88 à 1,02) répondaient aux critères de réponse immunitaire non inférieure. De plus, 68,1 % à 98,6 % des sujets ayant reçu les vaccins MCV4 + dcaT + MenB-fHBP et 72,7 % à 98,3 % de ceux ayant reçu seulement les vaccins MCV4 + dcaT ont obtenu une séroconversion à tous les antigènes de MCV4 + dcaT (réponse composite). La réponse immunitaire contre les deux souches-tests de MenB (A22, B24) induite par les vaccins MenB-fHBP + MCV4 + dcaT n'était pas non plus inférieure à la réponse immunitaire induite par le vaccin MenB-fHBP seul (A22 : rMGT = 0,92, IC à 95 % : 0,84 à 1,02; B24 : rMGT = 0,90, IC à 95 % : 0,82 à 1,00). L'étude a également permis de conclure que la majorité des participants ayant reçu les vaccins MCV4 + dcaT + MenB-fHBP ont présenté une séroprotection (B24 :  $\geq 1:8$ ; A22 :  $\geq 1:16$ ) contre les deux souches-tests de MenB après deux doses (A22 : 68,0 %, B24 : 64,2 %) et trois doses (A22 : 89,4 %, B24 : 91,3 %) du vaccin MenB-fHBP (des réponses similaires ont été obtenues avec rLP2086 seul). Une tendance semblable a été observée dans le pourcentage de participants ayant obtenu une séroconversion après deux doses (A22 : 64,0 %, B24 : 57,4 %) et trois doses (A22 : 86,3 %, B24 : 86,7 %) du vaccin MenB-fHBP en association avec les vaccins MCV4 + dcaT (des réponses similaires ont été obtenues avec MenB-fHBP seul).

Un autre ECR de phase II a étudié la réponse immunitaire induite par l'administration concomitante du vaccin quadrivalent contre les virus du papillome humain (VPH4) et du vaccin MenB-fHBP (120 µg; 0, 2 et 6 mois) chez des adolescents (11 à 17 ans) en bonne santé<sup>(25)</sup>. L'étude a révélé que la réponse immunitaire induite par les vaccins VPH4 + MenB-fHBP n'était pas inférieure à la réponse immunitaire du VPH4 seul contre les deux souches-tests de MenB après trois doses du vaccin MenB-fHBP : A22 (rMGT = 0,92, IC à 95 % : 0,85 à 1,00), B24 (rMGT = 0,92, IC à 95 % : 0,84 à 1,01). La réponse immunitaire induite par les vaccins VPH4 + MenB-fHBP a également répondu aux critères de non-infériorité pour trois des quatre antigènes de VPH4 : VPH6 (rMGT = 0,82, IC à 95 % : 0,72 à 0,94), VPH11 (rMGT = 0,82, IC à 95 % : 0,74 à 0,91), VPH16 (rMGT = 0,78, IC à 95 % : 0,68 à 0,88), mais pas pour VPH18 (rMGT = 0,71, IC à 95 % : 0,62 à 0,81). Cependant, 99 % des participants ayant reçu le vaccin VPH4 ont obtenu une séroconversion pour les quatre antigènes du VPH. L'étude comparait également les participants ayant reçu les vaccins MenB-fHBP + VPH4 ou le vaccin MenB-fHBP seul pour connaître le pourcentage de participants présentant des titres hSBA de séroprotection (A56, B24, B44 :  $\geq 1:8$ ; A22 :  $\geq 1:16$ ) et de séroconversion pour chacune des 4 souches-tests de MenB (A22, A56, B44, B24) et une réponse composite aux 4 souches-tests de MenB après deux et trois doses du vaccin MenB-fHBP. Les taux de séroprotection obtenue chez les participants ayant reçu les vaccins MenB-fHBP + VPH4 ou le vaccin MenB-fHBP seul après deux doses du vaccin MenB-fHBP étaient semblables, mais variaient en fonction de l'antigène fHBP (A22 : 83,0 % à 85,8 %; A56 : 97,5 % à 98,5 %; B24 : 70,6 % à 74,2 %; B44 : 54,5 % à 57,1 %). Les taux de séroprotection ont augmenté après les trois doses du vaccin MenB-fHBP dans les deux groupes, mais une fois de plus, ils variaient en fonction de l'antigène fHBP (A22 : 94,0 % à 96,3 %; A56 : 98,9 % à 99,4 %; B24 : 90,5 % à 92,6 %; B44 : 82,7 % à 85,7 %). Une réponse composite contre les 4 souches-tests de MenB a été obtenue par 49,9 % et 51,9 % des



participants ayant reçu les vaccins MenB-fHBP + VPH4 et le vaccin MenB-fHBP seul, respectivement, après deux doses du vaccin MenB-fHBP, et ces pourcentages sont passés à 81,0 % et à 83,9 %, respectivement après trois doses. Le pourcentage de participants des deux groupes ayant obtenu une séroconversion a augmenté de la dose 2 à la dose 3 du vaccin MenB-fHBP pour chacun des 4 antigènes fHBP : A56 (92 % p/r à 95 %) et A22, B24, B44 (46 % à 74 % p/r à 77 % à 86 %).

Enfin, un ECR de phase II a évalué la réponse immunitaire chez des adolescents (11 à 18 ans) en bonne santé ayant reçu le vaccin inactivé contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche acellulaire et la poliomyélite (DCaT-VPI) + MenB-fHBP (120 µg; administré à 0, 2 et 6 mois) comparativement au vaccin DCaT-VPI seul<sup>(26)</sup>. L'étude a révélé un écart en pourcentage non inférieur (les écarts variaient de -1,3 à 0) dans le pourcentage de participants ayant présenté des taux d'anticorps préétablis contre les neuf antigènes du vaccin DcaT-VPI un mois après l'administration de la dose du vaccin DcaT-VPI dans les deux groupes. De plus, les MGT des taux d'anticorps contre les antigènes du vaccin DCaT-VPI mesurés un mois après l'administration du vaccin DCaT-VPI étaient semblables entre les groupes pour chacun des antigènes du DCaT-VPI. L'étude a également révélé que les participants ayant reçu les vaccins DCaT-VPI + MenB-fHBP ont présenté des réponses hSBA de séroprotection ( $\geq 1:8$  pour A56, B24, B44 et  $\geq 1:16$  pour A22) contre quatre souches-tests de MenB (A22, A56, B24, B44) un mois après la dose 2 et la dose 3, respectivement : A22 : 81,8 % et 95,6 %; A56 : 97,3 % et 100 %; B24 : 81,0 % et 96,8 %; B44 : 55,5 % et 81,5 %. Les MGT pour chacune des quatre souches-tests de MenB étaient significativement plus élevées dans le groupe des vaccins DCaT-VPI + MenB-fHBP que dans le groupe du vaccin DCaT-VPI seul après la dose 2 (A22 : 35,5 p/r à 11,2; A56 : 91,1 p/r à 8,3; B24 : 15,9 p/r à 4,8; B44 : 14,6 p/r à 4,7) et la dose 3 (A22 : 63,4 p/r à 11,0; A56 : 151,5 p/r à 8,5; B24 : 28,3 p/r à 4,8; B44 : 36,5 p/r à 4,7).

Dans les trois études portant sur l'administration concomitante de vaccins chez les adolescents, utilisant les vaccins faisant partie du calendrier standard du programme de vaccination des adolescents (MCV4, dcaT, VPH 4, DCaT-VPI) on n'a observé aucun affaiblissement de la réponse immunitaire pour les antigènes retrouvés dans les vaccins administrés en concomitance (à l'exception du vaccin VPH 18) ou pour les variantes de la fHBP retrouvées dans les souches-tests de MenB. L'évaluation de l'immunogénicité a été faite après l'administration concomitante des vaccins dans le cadre de ces études, c'est pourquoi il était impossible d'évaluer l'incidence possible sur l'immunogénicité d'une administration du vaccin MenB-fHBP avant un autre vaccin, comme le MCV4. Il n'existe donc aucune donnée probante concernant les intervalles de sécurité entre ces vaccins s'ils ne sont pas administrés en concomitance.

Cependant, selon l'opinion des experts du CCNI, MenB-fHBP peut être administré en concomitance avec d'autres vaccins chez des personnes de 10 ans ou plus. Si le vaccin MenB-fHBP est administré au même moment qu'un autre vaccin, il faut utiliser des seringues différentes et des points d'injection distincts.

## IV.8 La sécurité du vaccin

Parmi les 18 études présentées dans la revue de la littérature du CCNI, 14 (11 ECR et 3 études d'observation) avaient pour objectif d'évaluer la sécurité du vaccin MenB-fHBP (Annexe). Les participants étaient principalement des adolescents (11 à 18 ans) et de jeunes adultes (18 à 25 ans) en bonne santé ou sans affection sous-jacente pouvant nuire à la réponse immunitaire. Il y avait peu de personnes de plus de 25 ans ( $n < 150$ ) et aucun participant de plus de 65 ans.

Les femmes enceintes étaient exclues de toutes les études. Les études repérées par l'examen systématique ont été réalisées aux É.-U., en Europe, en Australie et au Canada. Un tableau récapitulatif présente les caractéristiques des études, les principaux résultats en matière de sécurité ainsi qu'une évaluation du plan d'étude et de la qualité des études (Annexe B).

#### IV.8.1 Réactions locales et systémiques mentionnées sur demande

Les personnes ayant reçu le vaccin MenB-fHBP ont présenté un taux plus élevé d'événements indésirables locaux et systémiques que ceux ayant reçu le placebo, mais la plupart de ces réactions étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée (1 à 3 jours). Le taux de réactions locales et systémiques n'a pas augmenté avec les doses subséquentes.

##### IV.8.1.1 Enfants et adolescents

Huit des ECR repérés lors de la revue de la littérature du CCNI ont évalué la sécurité et la tolérabilité du vaccin MenB-fHBP chez des adolescents en bonne santé<sup>(9, 11, 14, 15, 24-27)</sup>. La plus grande partie des adolescents ayant participé à ces études étaient âgés de 11 à 18 ans, mais une étude a recruté des enfants de 10 ans et une autre a admis les enfants de 8 ans et plus.

Deux ECR aux premières phases de recherche ont évalué la sécurité et la tolérabilité de différentes doses du vaccin MenB-fHBP et différents calendriers comprenant trois doses : 20 µg, 60 µg et 200 µg administrés aux mois 0, 1 et 6 chez les enfants âgés de 8 à 14 ans<sup>(14)</sup> et 60 µg, 120 µg et 200 µg administrés aux mois 0, 2 et 6 à 9 chez les adolescents âgés de 11 à 18 ans<sup>(11)</sup>. Les différentes doses de vaccin administrées dans ces études compliquent la comparaison de leurs résultats avec ceux d'autres études ayant utilisé la dose qui a finalement été autorisée (120 µg). Cela dit, les deux études ont noté que la majorité des réactions locales et systémiques étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Par exemple, selon l'étude de Richmond *et al.*<sup>(11)</sup>, la douleur au point d'injection se résorbait en 2 ou 3 jours; l'induration en 1 à 4,5 jours; l'érythème en 2 à 4 jours et les réactions systémiques en 1 à 3 jours. La réaction locale la plus fréquente dans ces deux études était la douleur au point d'injection, chez les participants recevant le vaccin comme chez les participants recevant le placebo ou le vaccin de référence (44,5 % à 72,7 % et 14,4 % à 15,1 %, respectivement; 88,3 % à 100 % et 61,9 % à 70,0 %, respectivement)<sup>(11)(14)</sup>. Dans le cadre de l'étude menée par Richmond *et al.* les réactions systémiques observées chez les patients recevant le vaccin MenB-fHBP et chez les patients recevant le placebo étaient les céphalées, la fatigue et la myalgie (7,9 % à 37,5 % et 0,8 % à 31,9 %, respectivement)<sup>(11)</sup>. Des taux similaires ont également été signalés dans le cadre de l'étude menée par Nissen *et al.* dans laquelle les individus ayant reçu le vaccin MenB-fHBP ou Twinrix (contrôle) ont rapporté les céphalées (18,8 % à 58,1 % et 30,0 % à 52,4 %, respectivement) et la fatigue (6,3 % à 51,1 % et 25,0 % à 33,3 %) comme étant les réactions systémiques observées les plus communes suivant l'immunisation<sup>(14)</sup>. Comparativement aux groupes ayant reçu le placebo ou le vaccin de référence, la fréquence des réactions locales était plus élevée dans les groupes ayant reçu le vaccin MenB-fHBP, mais celle des réactions systémiques était similaire. Les participants ayant reçu une dose élevée (200 µg) du vaccin ont également signalé des réactions locales et systémiques plus fréquemment. Par exemple, dans le cadre de l'étude menée par Richmond *et al.*<sup>(11)</sup>, la fréquence des cas de fièvre était plus élevée chez les participants ayant reçu le vaccin MenB-fHBP que chez les participants ayant reçu le placebo (60 et 5 épisodes, respectivement), et elle augmentait avec la dose de vaccin administrée (c.-à-d., les participants qui ont reçu la dose de 200 µg ont signalé plus d'épisodes que ceux qui ont reçu la dose de

120 µg, qui en ont eux-mêmes eu davantage que les participants qui ont reçu la dose de 60 µg). Aucun cas de fièvre supérieure à 40 °C n'a toutefois été signalé.

Des études de phase II et de phase III réalisées ultérieurement en utilisant la dose du vaccin MenB-fHBP qui a finalement été autorisée (120 µg) ont obtenu des résultats sur la sécurité et la tolérabilité qui étaient similaires à ceux des études préliminaires à dose croissante.

Une étude de phase III réalisée récemment et portant sur des adolescents en bonne santé âgés de 10 à 18 ans a noté que la douleur au point d'injection était la réaction locale la plus fréquemment signalée (par 92,6 % des adolescents), tant dans le groupe ayant reçu le vaccin MenB-fHBP que dans le groupe témoin ayant reçu le vaccin contre le virus de l'hépatite A (VHA)<sup>(9)</sup>. La douleur au point d'injection était plus fréquente suivant l'administration de la première dose du vaccin, était d'intensité légère à modérée dans la majorité des cas et se résorbait dans un délai médian de 1 à 3 jours. Six adolescents (ayant tous reçu le vaccin MenB-fHBP) ont toutefois abandonné l'étude en raison des réactions locales. Dans le cadre d'une étude de phase II qui portait sur divers calendriers de vaccination à deux et à trois doses du vaccin MenB-fHBP chez des adolescents en bonne santé âgés de 11 à 18 ans, la réaction locale la plus fréquemment signalée par les participants ayant reçu le vaccin était la douleur au point d'injection, suivie de l'érythème et de l'induration. La majorité des réactions locales étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée (2,1 à 3,2 jours)<sup>(15)</sup>. Une autre étude de phase II a évalué la sécurité et la tolérabilité du vaccin MenB-fHBP administré en concomitance avec un vaccin DcaT-VPI et observé qu'une plus grande proportion de participants ont signalé une réaction locale après chaque dose de vaccin dans le groupe recevant le vaccin que dans le groupe recevant une solution saline. La douleur au point d'injection était la réaction locale la plus fréquemment signalée<sup>(26)</sup>. La majorité des réactions locales étaient d'intensité légère à modérée et les groupes recevant le vaccin et la solution saline ont fait état de réactions de durées comparables<sup>(26)</sup>. Comparativement aux enfants âgés de 10 à 12 ans en bonne santé recevant à la fois les vaccins MCV4 et dcaT, les enfants recevant le vaccin MenB-fHBP seulement ont signalé des réactions locales plus fréquemment (20,1 % à 46,5 % et 86,5 % à 95,6 %, respectivement), les réactions au point d'injection étant la réaction locale la plus souvent signalée<sup>(24)</sup>. Cependant, la plupart des réactions systémiques étaient d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. Une autre étude de phase II évaluant la sécurité du vaccin MenB-fHBP administré en concomitance avec le vaccin VPH4 chez des adolescents âgés de 11 à 17 ans a elle aussi révélé que la douleur au point d'injection était la réaction locale la plus fréquente. Elle a été observée à des fréquences similaires chez les participants recevant seulement le vaccin MenB-fHBP et les participants recevant à la fois le vaccin MenB-fHBP et le vaccin VPH4<sup>(25)</sup>. La plupart des réactions locales étaient d'intensité légère à modérée et leur fréquence n'a pas augmenté avec l'administration des doses de vaccin subséquentes<sup>(25)</sup>.

Les céphalées et la fatigue étaient les réactions systémiques les plus souvent signalées par tous les participants recevant le vaccin MenB-fHBP, dans toutes les études de phase II et de phase III ayant évalué la sécurité et la tolérabilité du vaccin chez les adolescents. Dans la majorité des cas, ces réactions étaient d'intensité légère à modérée<sup>(9, 15, 24-27)</sup> et de courte durée, se résorbant après 1 ou 2 jours<sup>(9)</sup>, après 1,0 à 3,8 jours<sup>(25)</sup> ou en 7 jours ou moins<sup>(27)</sup>. Les études ont également relevé que les réactions systémiques avaient tendance à être plus fréquentes suivant l'administration de la première dose, et que les doses subséquentes n'étaient pas associées à une hausse de la fréquence<sup>(9, 24-26)</sup>. La fréquence des réactions systémiques observée chez les participants recevant le vaccin MenB-fHBP comparativement aux participants témoins varie d'une étude à l'autre. Par exemple, chez les enfants âgés de 10 à 12 ans en

bonne santé, les réactions systémiques étaient plus fréquentes chez les participants qui avaient reçu seulement le vaccin MenB-fHBP (66,6 % à 87,0 %) que chez ceux qui avaient reçu les vaccins MCV4 et dcaT (44,7 % à 74,8 %)<sup>(24)</sup>, et les réactions locales et systémiques étaient plus fréquentes chez les adolescents et les jeunes adultes (âgés de 10 à 25 ans) en bonne santé qui avaient reçu le vaccin MenB-fHBP que chez les participants témoins qui avaient reçu le vaccin contre le VHA (27,9 % et 11,7 %, respectivement;  $p < 0,001$ )<sup>(27)</sup> En revanche, chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans, la fréquence des réactions systémiques observée chez les participants ayant reçu le vaccin MenB-fHBP se comparait à celle observée chez les participants témoins ayant reçu les vaccins MenB-fHBP et VPH4<sup>(25)</sup>.

Chez les participants ayant reçu le vaccin MenB-fHBP, l'incidence de la fièvre était relativement faible et la réaction était de courte durée. Par exemple, dans le cadre d'une étude de phase II portant sur divers calendriers de vaccination à deux et à trois doses de vaccin MenB-fHBP, la fréquence de la fièvre était de 1,7 % à 4,3 % chez les participants ayant reçu le vaccin MenB-fHBP, comparativement à 1,5 à 2,1 % chez les participants ayant reçu une solution saline; la durée médiane de la fièvre était de 1 jour<sup>(15)</sup>. La même étude a noté qu'une fièvre supérieure à 39 °C avait été signalée par moins de 1 % des participants, tous groupes confondus. L'étude de phase II ayant évalué l'administration concomitante des vaccins DcaT-VPI et MenB-fHBP a révélé que la fièvre était légèrement plus fréquente chez les participants ayant reçu le vaccin MenB-fHBP (durée moyenne : 1,2 à 1,6 jour) que chez ceux ayant reçu le vaccin DcaT-VPI avec une solution saline (durée moyenne : 1,1 à 1,3 jour); aucun cas de fièvre supérieure ou égale à 40 °C n'a été signalé<sup>(26)</sup>. Il n'y a eu aucun cas de fièvre supérieure à 40 °C chez les participants ayant reçu le vaccin dans le cadre de l'ECR de phase II sur l'administration concomitante des vaccins MenB-fHBP et VPH4 chez des adolescents en bonne santé<sup>(25)</sup>. L'étude menée par Muse *et al.* a par contre relevé un cas de fièvre supérieure à 40 °C ayant duré une journée chez un enfant<sup>(24)</sup>. De plus, l'ECR de phase III évaluant la sécurité et la tolérabilité du vaccin MenB-fHBP chez les adolescents et les jeunes adultes a fait état de cas de fièvre supérieure à 40 °C chez un adolescent du groupe témoin ayant reçu deux doses du vaccin contre le VHA ainsi que chez un adulte ayant reçu trois doses du vaccin MenB-fHBP<sup>(9)</sup>. Dans les deux cas, la fièvre s'est résorbée en une journée.

#### IV.8.1.2 Adultes

Les résultats relatifs aux réactions locales et systémiques obtenus chez les adultes se comparent aux résultats obtenus dans le cadre des études menées chez les enfants et les adolescents.

Deux études initiales ayant évalué différentes doses du vaccin MenB-fHBP chez les jeunes adultes âgés de 18 à 25 ans (20 µg, 60 µg, 200 µg)<sup>(17)</sup> et les adultes âgés de 18 à 40 ans (60 µg, 120 µg, 200 µg)<sup>(18)</sup>, la douleur au point d'injection était la réaction locale la plus fréquemment signalée. Selon l'étude menée par Richmond *et al.*<sup>(17)</sup>, 80,0 % à 100 % des participants qui recevaient le vaccin MenB-fHBP ont signalé une douleur au point d'injection comparativement à 48,5 % à 60 % des participants qui recevaient le placebo. La majorité des cas étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée (2 à 3 jours). Les différentes doses de vaccin (20 µg, 60 µg, 200 µg) et le nombre d'injections n'ont pas entraîné de différence significative sur les plans de la fréquence et de la gravité de la douleur au point d'injection. De même, selon l'étude menée par Sheldon *et al.*<sup>(18)</sup>, 60,0 % à 87,5 % des participants qui recevaient le vaccin MenB-fHBP ont signalé une douleur au point d'injection, comparativement à 58,3 % des participants qui recevaient le traitement de référence (vaccin dcaT). La majorité des cas étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée (1 à 3 jours). La même étude

par Sheldon *et al.*<sup>(18)</sup> a également relevé que les réactions systémiques étaient généralement plus fréquentes chez les participants qui recevaient le vaccin MenB-fHBP que ceux qui recevaient le traitement de référence (vaccin dcaT). Encore une fois, la majorité des cas étaient d'intensité légère à modérée et se résorbaient en 1 à 3 jours. Les résultats de l'étude par Richmond *et al.*<sup>(17)</sup> indiquent que les réactions systémiques sont plus fréquentes après l'administration de doses élevées du vaccin MenB-fHPB (60 µg, 200 µg) qu'après l'administration de la faible dose (20 µg) et que la myalgie, les céphalées et la fatigue sont les réactions systémiques les plus souvent signalées. Il n'y a eu aucun cas de fièvre supérieure à 40 °C chez les participants de ces deux études. Les différentes doses de vaccin administrées dans ces études compliquent la comparaison de leurs résultats avec ceux d'autres études ayant utilisé la dose qui a finalement été autorisée (120 µg).

Dans le cadre de l'ECR de phase III évaluant la sécurité et la tolérabilité du vaccin MenB-fHBP chez les adolescents et les jeunes adultes, la douleur au point d'injection était la réaction locale la plus souvent signalée (89,6 % des jeunes adultes ayant reçu le vaccin MenB-fHPB); la majorité des cas étaient d'intensité légère à modérée et se résorbaient en 1 à 3 jours<sup>(9)</sup>. Trois adultes (deux participants ayant reçu le vaccin MenB-fHPB et un participant ayant reçu le vaccin contre le VHA) ont abandonné l'étude en raison des réactions locales. Dans le cadre de l'étude ouverte de phase II réalisée par Marshall *et al.*<sup>(16)</sup>, la douleur au point d'injection était également la réaction locale la plus fréquente (touchant 91,2 % à 92,7 % des participants) chez les adultes âgés de 18 à 40 ans; la durée de ces réactions n'a jamais dépassé 10 jours. Finalement, selon les résultats d'un essai ouvert de phase II de petite envergure mené auprès d'employés de laboratoire adultes (n = 13), la douleur au point d'injection était la réaction locale qui s'est manifestée le plus souvent, touchant 100 % des participants. L'érythème arrivait au deuxième rang, s'étant manifesté chez 37,5 % à 42,9 % des participants<sup>(20)</sup>.

Comme c'était le cas chez les adolescents, les céphalées et la fatigue étaient les réactions systémiques les plus souvent signalées par les adultes. Dans le cadre de l'étude menée par Marshall *et al.*<sup>(16)</sup>, des céphalées ont été signalées par 47,1 % à 61,7 % des participants qui recevaient le vaccin MenB-fHPB, et la fatigue a été signalée par 41,8 % à 60,0 % des participants du même groupe. La durée médiane de ces réactions systémiques était de 1 ou 2 jours. Les céphalées et la fatigue ont été signalées par 59,1 % et 64,6 % des participants qui recevaient le vaccin MenB-fHPB et le vaccin contre le VHA dans le cadre d'un ECR de phase III qui évaluait la sécurité et la tolérabilité du vaccin MenB-fHPB chez les adultes âgés de 18 à 25 ans; la durée médiane de ces réactions systémiques était de 1 à 2 jours<sup>(9)</sup>. L'intensité des réactions locales et systémiques était généralement légère à modérée et n'augmentait pas avec l'administration de doses additionnelles<sup>(9, 16, 20)</sup>. Quatre adultes (trois participants qui avaient reçu le vaccin MenB-fHPB et présenté de la fièvre, une arthralgie légère ou une myalgie modérée et un participant qui avait reçu le vaccin contre le VHA et présenté de légers frissons) ont abandonné l'étude menée par Ostergaard *et al.*<sup>(9)</sup> en raison des réactions systémiques. De plus, quatre participants qui avaient reçu le vaccin MenB-fHPB ont présenté des réactions systémiques graves : 1) fatigue, céphalées, nausées et vomissements durant 5 jours après la troisième dose (récupération totale); 2) fatigue, céphalées, arthralgie, myalgie durant 25 jours, nausées pendant 23 jours et diagnostic d'infection des voies respiratoires supérieures (IVRS); 3) céphalées pendant 25 jours avec diagnostic de sinusite jugée potentiellement liée au vaccin; et 4) céphalées, fatigue, frissons, arthralgie et myalgie associés à une IVRS, s'étant manifestés 7 jours après l'administration de la deuxième dose et ayant duré 23 jours.

Aucun des participants de l'étude menée par Marshall *et al.*<sup>(16)</sup> n'a présenté de fièvre égale ou supérieure à 39 °C, mais un participant adulte de l'étude réalisée par Ostergaard *et al.*<sup>(9)</sup> a



présenté une fièvre supérieure à 40 °C après la troisième dose du vaccin MenB-fHBP; la fièvre s'est résorbée en une journée.

Une étude d'observation menée chez des adultes de 18 à 26 ans durant une éclipse d'infections à MenB survenue sur un campus universitaire des É.-U. a tenté une évaluation rétrospective des événements indésirables (ÉI) qui s'étaient manifestés chez les participants ayant reçu le vaccin MenB-fHBP en demandant à ces derniers de répondre à une enquête après chacune des doses<sup>(28)</sup>. L'étude a révélé que les réactions locales et systémiques signalées par les participants étaient d'intensité légère à modérée, de nature transitoire (durée de moins de 7 jours) et généralement moins fréquentes que ne l'indiquent les autres études qui ont déjà été publiées. Cependant, l'étude était soumise à un biais de non-réponse, étant donné que seuls les individus ayant reçu des doses successives ont eu l'occasion de répondre à l'enquête. De plus, seulement de faibles proportions (29 % à 40 %) de personnes vaccinées ont répondu aux enquêtes volontaires; il faut ajouter que les réponses reçues étaient soumises au biais de rappel, étant donné que les personnes vaccinées ne répondaient aux enquêtes que 2 à 4 mois après chaque dose du vaccin.

## IV.8.2 Évènements indésirables signalés spontanément

### IV.8.2.1 Enfants et adolescents

De manière générale, selon la plupart des études, les ÉI signalés spontanément par les enfants et les adolescents en bonne santé semblaient être plus ou moins aussi fréquents dans les groupes ayant reçu le vaccin MenB-fHBP que dans les groupes témoins<sup>(9, 11, 14, 24-26)</sup>. Par exemple, la fréquence globale des ÉI signalés spontanément par les adolescents recevant le vaccin MenB-fHBP ou le vaccin de référence (vaccin contre le VHA) durant la phase de vaccination (40,7 % et 43,7 %), dans les 30 jours suivant l'administration de n'importe quelle dose du vaccin (25,3 % et 26,8 %) et dans les 30 minutes suivant l'administration de n'importe quelle dose du vaccin (0,4 % et 0,3 %) était similaire dans les deux groupes, et la majorité de ces ÉI étaient d'intensité légère à modérée<sup>(9)</sup>. Toutefois, l'étude sur la sécurité et la tolérabilité réalisée par Ostergaard *et al.*<sup>(27)</sup> a noté que la proportion de participants signalant des ÉI dans les 30 jours suivant la vaccination était plus grande dans le groupe ayant reçu le vaccin MenB-fHBP que dans le groupe témoin ayant reçu le vaccin contre le VHA (15,0 % à 31,5 % et 10,8 % à 19,0 %, respectivement), même en limitant l'analyse aux ÉI reliés au vaccin à l'étude (28,9 % et 12,4 %, respectivement) ou en excluant les événements de réactogénicité (7,3 % et 3,0 %, respectivement). La même étude a révélé que des proportions similaires de participants du groupe ayant reçu le vaccin MenB-fHBP et du groupe témoin ont signalé des jours d'absence à l'école ou au travail en raison d'ÉI (16,8 % et 15,9 %, respectivement), la durée médiane de l'absence étant de 3 jours<sup>(27)</sup>. Les ÉI les plus fréquemment signalés dans les groupes ayant reçu le vaccin MenB-fHBP étaient les IVRS<sup>(14, 25, 26)</sup>, la douleur au point d'injection<sup>(25, 27)</sup>, les céphalées<sup>(25, 27)</sup> et la rhinopharyngite<sup>(15, 26)</sup>.

Les réactions indésirables graves étaient relativement rares. Dans le cadre de l'étude menée par Richmond *et al.*<sup>(11)</sup>, deux participants ayant reçu le vaccin MenB-fHBP ont signalé des réactions indésirables graves considérées comme étant reliées au vaccin (photophobie et anaphylaxie). Une syncope considérée comme étant possiblement reliée au vaccin s'est manifestée après la troisième dose chez un des participants ayant reçu le vaccin MenB-fHBP dans le cadre de l'étude menée par Senders *et al.*<sup>(25)</sup>. Selon les résultats de l'étude réalisée par Vesikari *et al.*<sup>(15)</sup>, 11 participants ont signalé des événements indésirables graves (ÉIG) considérés comme étant reliés au vaccin MenB-fHBP (céphalées, douleur au point d'injection,

pyrexie, vomissements, enflure au point d'injection). Par ailleurs, 19 participants (1,1 %) ont abandonné l'étude en raison d'un ÉI, y compris 9 cas qui étaient considérés comme étant reliés au vaccin (4 cas de douleur au point d'injection, 2 cas de céphalées; 1 cas de migraine, 1 cas de fatigue et 1 cas de vertiges). Dans le cadre de l'étude réalisée par Nissen *et al.*<sup>(14)</sup> auprès de jeunes enfants et d'adolescents âgés de 8 à 14 ans, on a observé un total de 9 réactions indésirables graves signalées spontanément (érythème, douleur et enflure au point d'injection, anorexie, otite moyenne, nausées [2 fois], céphalées et otalgie) chez 6 participants ayant reçu le vaccin MenB-fHBP. Il ne semblait pas y avoir de corrélation entre les réactions indésirables graves et la dose ou le nombre d'injections du vaccin MenB-fHBP reçues.

De plus, un certain nombre d'études a évalué d'autres résultats, notamment la proportion de participants ayant présenté un événement indésirable nécessitant des soins médicaux (ÉIM) ou un nouveau problème de santé chronique (NPC) dans les 30 jours suivant chacune des doses de vaccin. L'étude réalisée par Ostergaard *et al.*<sup>(27)</sup> auprès d'adolescents en bonne santé n'a noté aucune différence significative entre le groupe recevant le vaccin MenB-fHBP et le groupe témoin (recevant le vaccin contre le VHA) sur le plan de la proportion de participants présentant un ÉIM dans les 30 jours suivant l'administration de chaque dose de vaccin (première dose : 7,0 % et 6,1 %,  $p = 0,218$ ; deuxième dose : 5,5 % et 6,1 %,  $p = 0,383$ ; troisième dose : 5,3 % et 5,5 %,  $p = 0,843$ ). Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les groupes sur le plan des proportions de participants présentant un ÉIM durant la phase de vaccination (24,6 % et 24,5 %,  $p = 0,974$ ), durant la phase de suivi après l'administration de la dernière dose (11,2 % et 11,4 %,  $p = 0,852$ ) ou durant l'ensemble de l'étude (29,0 % et 29,0 %,  $p > 0,999$ ). Les ÉIM considérés comme étant reliés au vaccin MenB-fHBP les plus fréquemment observés sont la pyrexie ( $n = 10$ , 0,2 %), la douleur au point d'injection ( $n = 8$ , 0,2 %), les céphalées ( $n = 8$ , 0,2 %) et l'enflure au point d'injection ( $n = 6$ , 0,2 %). L'étude n'a observé aucune différence significative entre le groupe recevant le vaccin MenB-fHBP et le groupe témoin (recevant le vaccin contre le VHA) sur le plan de la proportion de participants ayant signalé un NPC après l'administration de chaque dose de vaccin (0,1 % à 0,2 % et 0,1 % à 0,3 %, respectivement), après l'administration de n'importe quelle dose du vaccin (0,5 % et 0,5 %), durant la phase de vaccination (1,0 % et 1,1 %, respectivement), durant la phase de suivi (0,4 % et 0,5 %, respectivement) ou durant l'ensemble de l'étude (1,4 % et 1,5 %). On n'a par ailleurs noté aucune différence marquée entre les groupes sur le plan des types de NPC qui ont été signalés. Les NPC qui étaient considérés comme étant reliés à l'administration de l'un ou l'autre vaccin étaient rares : pelade ( $n = 1$ ) dans le groupe recevant le vaccin MenB-fHBP et sclérose en plaques ( $n = 1$ ) dans le groupe recevant le vaccin contre le VHA. Dans une étude réalisée auprès d'adolescents âgés de 11 à 18 ans en bonne santé, Marshall *et al.*<sup>(21)</sup> ont repéré trois participants présentant un NPC (2 participants dans le groupe recevant le vaccin MenB-fHBP et 1 participant du groupe témoin), mais ceux-ci n'étaient pas considérés comme étant reliés au vaccin.

#### IV.8.2.2 Adultes

Comme c'était le cas chez les adolescents, l'étude menée par Ostergaard *et al.*<sup>(9)</sup> indique que le groupe ayant reçu le vaccin MenB-fHBP et le groupe témoin (ayant reçu le vaccin contre le VHA) ont fait état de résultats similaires sur le plan de la fréquence globale des ÉI signalés spontanément durant la phase de vaccination (31,2 % et 31,1 %), dans les 30 jours suivant l'administration de n'importe quelle dose du vaccin (21,2 % et 18,9 %) et dans les 30 minutes suivant l'administration de n'importe quelle dose du vaccin (0,4 % et 0,9 %). La plupart des ÉI signalés spontanément dans le cadre des études comportant des participants adultes étaient d'intensité légère à modérée<sup>(9, 18, 20)</sup> et comprenaient les IVRS, les céphalées et la gastro-



entérite<sup>(16)</sup>. Cela dit, les ÉI signalés le plus souvent dans le cadre de l'étude réalisée par Sheldon *et al.*<sup>(18)</sup>, étaient les résultats anormaux aux épreuves de laboratoire de faible grade (signalés dans tous les groupes ayant reçu un vaccin). Cinq participants de cette étude ont signalé six autres ÉI qui étaient considérés comme étant reliés au vaccin (prurit au point d'injection : 1 cas dans le groupe à 60 µg du vaccin MenB-fHBP et 1 cas dans le groupe à 200 µg; éruption cutanée au point d'injection : 1 cas dans le groupe à 120 µg; induration au point d'injection : 1 cas dans le groupe à 120 µg et 1 cas dans le groupe à 200 µg; irritation de la gorge : 1 cas dans le groupe à 200 µg). Les participants ont également signalé sept ÉIG qui étaient tous des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire; cependant, aucun de ces événements n'était considéré comme étant relié au vaccin<sup>(18)</sup>.

Les proportions de jeunes adultes ayant signalé des ÉIM reliés au vaccin étaient également similaires chez les participants ayant reçu le vaccin MenB-fHBP et chez les participants témoins ayant reçu le vaccin contre le VHA (0,7 % et 0,6 %, respectivement)<sup>(9)</sup>. Aucun NPC relié au vaccin n'a été observé dans le cadre de la même étude (tous les groupes de vaccination). L'étude réalisée par Reiner *et al.*<sup>(20)</sup> n'a fait état d'aucun cas de maladie neuro-inflammatoire ou auto-immune.

### IV.8.3 Évènements indésirables graves signalés spontanément

#### IV.8.3.1 Enfants et adolescents

Un ECR de phase II aux premières phases de recherche ayant évalué la sécurité et la tolérabilité de doses croissantes du vaccin MenB-fHBP (60 µg, 120 µg et 200 µg) comparativement au placebo chez les adolescents âgés de 11 à 18 ans a relevé 24 ÉIG signalés par 19 participants. Cela dit, seulement un de ces ÉI (un cas d'anaphylaxie possible observé chez un adolescent de 13 ans) était considéré comme étant relié au vaccin MenB-fHBP<sup>(11)</sup>. Les différentes doses de vaccin administrées au cours de cette étude compliquent la comparaison de ses résultats avec ceux d'autres études ayant utilisé la dose du vaccin qui a finalement été autorisée (120 µg).

Dans le cadre de l'étude réalisée par Nissen *et al.*<sup>(14)</sup> chez des jeunes enfants et des adolescents âgés de 8 à 14 ans, un participant a présenté un ÉIG jugé comme étant relié au vaccin (douleur intense au point d'injection, érythème et enflure d'intensité modérée, fièvre, nausées, vomissements, myalgie et arthralgie) deux jours après l'administration de la première dose du vaccin MenB-fHBP (200 µg). L'adolescent a reçu un diagnostic de « réaction locale importante » lors de son admission à l'hôpital, mais n'a pas abandonné l'étude. Il n'a présenté aucun ÉI après l'administration de la deuxième dose, mais une douleur intense et un érythème se sont manifestés après l'administration de la troisième dose. Dans le cadre de la comparaison des calendriers de vaccination utilisant deux ou trois doses du vaccin MenB-fHBP chez des adolescents âgés de 11 à 18 ans, on n'a remarqué aucune différence sur le plan de la fréquence des ÉIG entre les participants ayant reçu le vaccin MenB-fHBP et ceux ayant reçu une solution saline ou entre les participants ayant reçu deux doses de vaccin et ceux en ayant reçu trois<sup>(15)</sup>. L'administration de doses multiples n'était pas associée à une hausse de la fréquence des ÉIG. Cependant, deux participants ont signalé des ÉIG considérés comme étant reliés au vaccin MenB-fHBP : un participant a fait état de vertiges, de frissons et de céphalées après l'administration de la troisième dose, et l'autre participant a fait état de pyrexie et de vomissements après l'administration de la première dose<sup>(15)</sup>. Dans le cadre d'une étude évaluant l'administration concomitante des vaccins MCV4 et dcaT chez des enfants âgés de 10 à 12 ans, les nombres d'ÉIG signalés dans les trois groupes de vaccin étaient similaires

(MCV4+dcaT+MenB-fHBP : 18, MCV4+dcaT : 13, MenB-fHBP : 12), mais aucun des ÉIG n'était considéré comme étant relié au vaccin<sup>(24)</sup>. De plus, lors d'une étude menée auprès d'adolescents âgés de 11 à 18 ans, 6 ÉIG ont été signalés dans le groupe ayant reçu le vaccin MenB-fHBP et un ÉIG a été signalé dans le groupe témoin, mais aucun d'eux n'était considéré comme étant relié au traitement<sup>(21)</sup>. Aucune des diverses autres études menées chez les adolescents et repérées lors de la revue de la littérature n'a fait état d'ÉIG reliés au vaccin<sup>(9, 25, 26)</sup>.

Dans une étude de phase III menée chez des adolescents et des jeunes adultes en bonne santé âgés de 10 à 25 ans, les proportions de participants ayant signalé des ÉIG durant la période de vaccination et durant l'ensemble de l'étude étaient beaucoup plus importantes dans le groupe témoin (participants qui avaient reçu le vaccin contre le VHA) que dans le groupe qui avait reçu le vaccin MenB-fHBP (période de vaccination : 1,8 % et 1,2 %,  $p = 0,042$ ; ensemble de l'étude :  $n = 48$  [2,5 %] et  $n = 59$  [1,6 %],  $p = 0,013$ ). La différence entre les groupes sur le plan des proportions de patients signalant des ÉIG n'était toutefois pas significative durant la période de 30 jours suivant l'administration de chaque injection (première dose : 0,4 % et 0,2 %,  $p = 0,108$ ; deuxième dose : 0,4 % et 0,2 %,  $p = 0,087$ ; troisième dose : 0,1 % et 0,3 %,  $p = 0,241$ ) ou durant la période de suivi après l'administration de la dernière dose (0,9 % et 0,4 %,  $p = 0,079$ ). Quatre ÉIG ( $n = 2$  dans les deux groupes) étaient considérés comme étant reliés au vaccin : la neutropénie et l'anaphylaxie dans le groupe ayant reçu le vaccin MenB-fHBP, et la démyélinisation et l'avortement spontané dans le groupe ayant reçu le vaccin contre le VHA<sup>(27)</sup>.

#### IV.8.3.2 Adultes

Lors d'un ECR préliminaire de phase I évaluant l'administration de doses croissantes du vaccin MenB-fHBP (20 µg, 60 µg et 200 µg) à des adultes âgés de 18 à 25 ans en bonne santé, trois participants ont signalé des ÉIG (blessure à la tête, cellulite et abcès sous-cutané; hémorragie consécutive à une extraction dentaire), mais aucun de ces ÉIG n'était considéré comme étant relié au vaccin<sup>(17)</sup>. De plus, aucun ÉIG ou décès relié au vaccin n'a été signalé dans le cadre d'un autre ECR de phase I de petite envergure comparant la sécurité et la tolérabilité de doses croissantes du vaccin MenB-fHBP (60 µg, 120 µg, 200 µg) à un vaccin de référence (dcaT) chez des adultes âgés de 18 à 40 ans en bonne santé<sup>(18)</sup>.

Des ÉIG ont été signalés par 1,3 % des jeunes adultes âgés de 18 à 25 ans ayant participé à un ECR de phase III et reçu le vaccin MenB-fHBP ou le vaccin contre le VHA, mais seuls les participants ayant reçu le vaccin MenB-fHBP ont signalé trois ÉIG considérés comme étant reliés au vaccin (0,1 % de l'ensemble des participants)<sup>(9)</sup>. De plus, un essai ouvert de phase II et de petite envergure mené auprès d'adultes âgés de 18 à 40 ans en bonne santé a relevé un ÉIG (IVRS) signalée 7 jours après l'administration de la deuxième dose du vaccin MenB-fHBP considéré comme étant relié au vaccin<sup>(16)</sup>. Finalement, aucun ÉIG ou décès n'est survenu au cours d'un autre essai ouvert de phase II et de petite envergure ( $n = 13$ ) réalisé auprès de sujets ayant reçu le vaccin MenB-fHBP dans un seul établissement de santé des É.-U.<sup>(20)</sup>.

### IV.9 Contre-indications et précautions

Les contre-indications à l'administration du vaccin comprennent l'hypersensibilité à ce vaccin ou à l'une de ses composantes. Une réaction allergique sévère à une dose antérieure du vaccin MenB-fHBP ou à un de ses ingrédients constitue également une contre-indication à l'administration de ce vaccin<sup>(6)</sup>.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration du vaccin MenB-fHBP à des participants immunodéprimés ou aux femmes enceintes. On ignore également si le vaccin MenB-fHBP est excrété dans le lait maternel chez l'humain. De plus, on ne dispose d'aucune donnée sur les effets potentiels du vaccin sur la fertilité humaine, mais les études menées chez l'animal n'ont pas révélé d'effets nocifs sur la fertilité chez les femelles<sup>(6)</sup>.

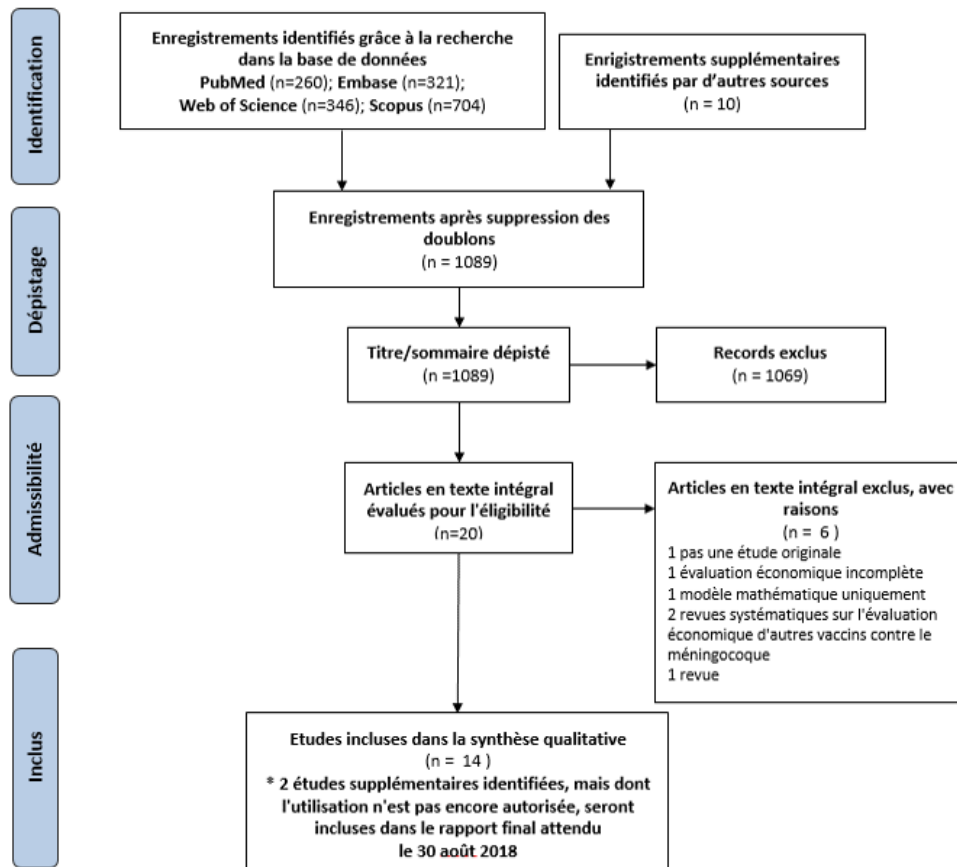
La sécurité et l'efficacité du vaccin MenB-fHBP n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 10 ans; la revue de la littérature n'a repéré qu'une seule étude ayant admis un petit nombre d'enfants de 8 ans et plus<sup>(14)</sup>. Le vaccin n'a pas été étudié chez les adultes de plus de 65 ans<sup>(6)</sup>.

## V. ÉCONOMIE

La présente section contient un sommaire narratif de l'ensemble des résultats obtenus lors des évaluations économiques des vaccins à base de protéine contre le MenB repérées lors de la revue de la littérature. Le rapport intégral de la revue de la littérature fera l'objet d'une publication distincte. La section II.3 contient une description détaillée de la méthodologie.

La revue de la littérature a permis de trouver 1 631 publications grâce à une recherche dans les bases d'indexation des revues et 10 autres publications grâce à une recherche manuelle sur les sites Web des principaux intervenants. L'élimination des doublons a produit une liste de 1 089 titres et résumés aux fins d'analyse. Seulement 14 des 20 études examinées à l'évaluation du texte intégral ont été retenues pour la synthèse qualitative ([Figure 5](#)).

**Figure 5 : Organigramme du processus de sélection employé dans la revue de la littérature sur les évaluations économiques des vaccins à base de protéine contre le méningocoque du sérotype B**



Les 14 articles repérés lors de la revue de la littérature ont été publiés entre 2013 et 2017 <sup>(29-42)</sup> et comptaient 10 études revues par des pairs ainsi que 4 rapports d'études publiés par des agences, y compris un rapport d'études revu par des pairs malgré le fait qu'il n'ait jamais été publié dans une revue. Les études ont été réalisées pour six pays européens (10 études) : la Belgique (1 étude), l'Angleterre (3 études), la France (1 étude), l'Allemagne (1 étude), l'Italie (3 études) et les Pays-Bas (1 étude); ainsi que le Canada (3 études) et Israël (1 étude). Toutes les études étaient des évaluations économiques du vaccin 4CMenB; la revue de la littérature n'a repéré aucune évaluation économique du vaccin MenB-fHBP. Lors de leurs communications avec le fabricant du vaccin MenB-fHBP, les auteurs ont pris connaissance d'une étude du rapport coût/efficacité qui n'a pas été publiée et dont les résultats confidentiels ne seront pas divulgués ici. Les auteurs ont demandé l'autorisation d'accéder à cette évaluation et d'en utiliser les résultats aux fins de la présente revue. La plupart des études ont été financées par une agence de santé publique ou un institut de recherche (9 études), et une étude a été financée par une entreprise pharmaceutique (Novartis Pharma Canada). Dans les autres cas, les auteurs des études n'ont reçu aucun financement (2 études) ou n'ont pas fourni d'information sur le commanditaire (2 études).

Huit études ont utilisé un modèle statique, trois études ont utilisé un modèle dynamique de la transmission (modèles dynamiques compartimentaux de transmission basés sur une structure

susceptible-infectieux-susceptible) et les trois autres études ont utilisé à la fois des modèles statiques et dynamiques (dont l'analyse de la sensibilité a tenu compte de l'immunité collective). Huit études ont produit des résultats selon un point de vue sociétal ou un point de vue sociétal et un point de vue du payeur des soins de santé, et les six autres études n'ont adopté que le point de vue du système de santé ou du payeur. La plupart des études ont utilisé des taux d'actualisation uniformes pour les coûts et les bienfaits; huit études ont appliqué un taux d'actualisation de 3 % ou de 3,5 % qui demeurerait constant pour l'ensemble de l'horizon temporel choisi, alors que deux études ont appliqué un taux d'actualisation de 3,5 % ou de 4 % qui demeurerait constant pendant les 30 premières années, puis décroissait progressivement par la suite. Les trois autres études ont appliqué des taux d'actualisation différentiels, en utilisant des taux inférieurs pour les effets sur la santé (p. ex., taux de 3 % à 4 % pour les coûts et taux de 1,5 % pour les bienfaits). Une étude a appliqué un taux d'actualisation constant de 5 % pour les coûts et les bienfaits. Toutes les études comprises dans cette revue ont utilisé des AVAQ ou des années de vie ajustées en fonction de l'incapacité (AVAI) pour mesurer les résultats sur la santé dans le cadre de l'ACU. Un certain nombre d'études ont également fourni le coût par année de vie gagnée sans ajustement en fonction de la qualité dans le cadre de l'analyse coût/efficacité (ACE). Les rapports coût/efficacité différentiels (RCED) varient considérablement d'une étude à l'autre, qu'elles aient été effectuées dans des pays différents ou dans le même pays.

Toutes les études avaient prévu que l'introduction du vaccin 4CMenB entraînerait une réduction du nombre de cas d'infection invasive à méningocoque. Dans les pays à revenu élevé où l'incidence des cas d'infection invasive à méningocoque du sérogroupe B est faible, les analyses basées sur le prix du vaccin défini par son fabricant (61,00 \$ à 140,90 \$) ont révélé que les coûts par AVAQ étaient supérieurs aux seuils généralement admis pour l'adoption d'un vaccin. Cette observation s'applique aux programmes de vaccination systématique des nourrissons, des adolescents ou des nourrissons et des adolescents ainsi qu'aux programmes de vaccination de rattrapage des nourrissons et des tout-petits. Le seuil adopté par les analyses coût/efficacité variait de 33 694 \$ CA à 137 044 \$ CA et reflétait la variété des seuils propres au pays ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé.

À l'opposé des différences entre les pays, le prix des vaccins et les coûts en services de santé varient moins au Canada. Des différences substantielles en matière d'incidence de la maladie et de coûts d'administration du vaccin sont toutefois possibles et dépendent du fournisseur de vaccin principal (infrastructure de santé publique ou professionnels de la santé). Trois études ont été réalisées dans le contexte canadien : une n'a porté que sur l'Ontario, une autre n'a porté que sur le Québec et la troisième a porté sur le Canada, l'Ontario et le Québec (Novartis Pharma Canada). Selon l'étude portant sur l'Ontario, un calendrier de vaccination avec des injections à l'âge de 2 mois, de 4 mois, de 6 mois et de 12 mois ou plus entraînerait, du point de vue du système de santé, des coûts approximatifs de 5 096 195 \$ par AVAQ gagnée. Pour un RCED inférieur à 50 000 \$ par AVAQ gagnée, il faudrait que l'incidence de la maladie soit multipliée par un facteur dix ou que le prix du vaccin soit nul, ce qui n'est pas réaliste. L'étude menée par le fabricant et évaluant l'introduction du même calendrier de vaccination destiné aux nourrissons ou aux nourrissons et aux adolescents a produit des RCED variant entre 333 233 \$ par AVAQ gagnée (à 2, 4 et 6 mois ainsi que 12 mois ou plus + calendrier de vaccination des adolescents; point de vue sociétal) et 782 186 \$ par AVAQ gagnée (à 2, 4, 6 mois et 12 mois; point de vue du payeur des soins de santé). En 2014, le Québec a effectué une évaluation afin de déterminer le rapport coût/efficacité d'une intervention de santé publique visant à limiter la hausse de l'incidence des infections invasives à méningocoque du sérogroupe B dans trois régions de l'est du Québec : la ville de Québec, Chaudière-Appalaches et le Saguenay-Lac-Saint-Jean. Les RCED variaient considérablement, mais ils étaient plus favorables lorsque le

prix du vaccin était concurrentiel, que l'analyse touchait les régions où l'incidence de la maladie était la plus élevée et que le modèle incluait les effets de l'immunité collective. Par exemple, dans un contexte où l'immunité collective est faible et le prix du vaccin varie entre 32 \$ et 63,70 \$ par dose, les RCED varient entre 16 774 \$ et 77 333 \$ par AVAQ gagnée du point de vue sociétal. Ces résultats ne s'appliqueraient qu'à des incidences supérieures (3,7 cas par 100 000 habitants) à celles qui sont observées dans la plupart des provinces (0,19 à 1,7 cas par 100 000 habitants), dans des contextes où les coûts de la vaccination et l'immunité collective sont relativement faibles et seulement au point de vue sociétal.

L'applicabilité des résultats des études repérées lors de la revue de la littérature au vaccin MenB-fHBP n'est pas simple, étant donné que les études portaient sur le vaccin 4CMenB. Aucune évaluation économique du vaccin MenB-fHBP n'a été publiée à ce jour.

La revue de la littérature économique a révélé que le vaccin 4CMenB, dont l'utilisation chez les personnes âgées de 2 mois à 17 ans est autorisée au Canada, n'est pas rentable selon les seuils communément utilisés, et ce, en raison de la faible incidence de l'infection invasive à méningocoque du sérogroupe B (0,19 à 3,17 cas par 100 000 habitants) et du coût relativement élevé du vaccin. Au total, 149 cas d'infection invasive à méningocoque ont été signalés chez les personnes âgées de 10 à 25 ans et 63,8 % (n = 95) de ces infections étaient associées au sérogroupe B. L'incidence annuelle varie entre 0,3 et 0,9 cas par 100 000 habitants dans ce groupe d'âge. MenB-fHBP est un vaccin immunogène, mais son ER, ses répercussions sur le portage et l'immunité collective, et sa durée de protection demeurent inconnues. Compte tenu des données économiques probantes concernant le vaccin 4CMenB et de la répartition selon l'âge du fardeau de l'infection invasive à méningocoque du sérogroupe B (le fardeau le plus important touchant les enfants de moins de 10 ans), il est peu probable que le vaccin MenB-fHBP se révèle rentable. Cela dit, des données économiques probantes sur l'utilisation du vaccin MenB-fHBP dans le contexte canadien permettraient de mieux comprendre sa valeur.

## VI. RECOMMANDATIONS

À la suite de l'examen des données probantes disponibles relatives au fardeau de l'infection invasive à méningocoque, ainsi qu'à l'immunogénicité et à la sécurité de du vaccin MenB-fHBP, le CCNI émet les recommandations suivantes pour la prise de décisions à l'échelle de la population et à l'échelle individuelle.

Compte tenu du manque de données probantes et de certaines incertitudes concernant divers aspects du vaccin, notamment l'ER du vaccin au sein de la population, l'effet de l'immunisation sur le portage et l'immunité collective, la nécessité des doses de rappel, la couverture possible des souches de MenB en circulation au Canada, ainsi que l'utilisation du vaccin chez certaines populations à haut risque<sup>a</sup>, le CCNI continuera de surveiller les réalisations scientifiques associées à MenB-fHBP et mettra à jour les recommandations au fur et à mesure de la réception de nouvelles données probantes. La portée de la présente déclaration ne comprend pas les recommandations comparatives sur l'utilisation du vaccin MenB-fHBP et du vaccin 4CMenB.

---

<sup>a</sup> La définition de haut risque est tirée du Guide canadien d'immunisation (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-13-vaccin-contre-meningocoque.html>).



À noter :

- Une *recommandation forte* s'applique à la plupart des populations ou des personnes et doit être suivie, à moins qu'il n'existe une justification claire et convaincante d'utiliser une autre approche.
- Une *recommandation discrétionnaire* peut être envisagée pour certaines populations ou certaines personnes dans certaines circonstances. D'autres approches peuvent être acceptables.

Veillez consulter le [Tableau 4](#) pour obtenir une explication détaillée de la force des recommandations du CCNI et des niveaux de données probantes.

## VI.1 Recommandations et directives générales

***Les deux vaccins contre le méningocoque du sérogroupe B dont l'utilisation est présentement autorisée au Canada (MenB-fHBP et 4CMenB) ne sont pas interchangeables. Ces deux produits contiennent des antigènes distincts et aucune étude publiée ne fait état de l'immunogénicité issue d'une série de vaccins combinant les deux produits. Par conséquent, il faut administrer le même vaccin pour toutes les doses de la série vaccinale. Si on ne connaît pas le vaccin employé chez une personne qui n'a pas complété la série vaccinale, il faut ignorer les doses initiales et entamer une nouvelle série de vaccins en administrant le même produit pour toutes les doses de la nouvelle série.***

## VI.2 Recommandations relatives au processus décisionnel à l'échelle des programmes de santé publique (c.-à-d., décisions prises par les provinces/territoires concernant les programmes de vaccination de santé publique.

Au moment de considérer ces recommandations et aux fins de la mise en œuvre du programme de vaccination de santé publique, les provinces et territoires doivent tenir compte de multiples facteurs, comme l'épidémiologie locale relative à l'infection invasive à méningocoque, l'évaluation coût/avantages et bien d'autres facteurs programmatiques et opérationnels locaux (p. ex., les programmes de vaccination en cours, les ressources).

**Recommandation 1 : Le CCNI recommande de ne pas offrir le vaccin MenB-fHBP dans le cadre des programmes universels canadiens de vaccination systématique pour le moment. (Forte recommandation du CCNI)**

- **Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes insuffisantes pour recommander la vaccination universelle systématique (données probantes de Catégorie I).**



### Sommaire des données probantes et justification :

- Le sérogroupe B est actuellement la cause la plus fréquente des infections invasives à méningocoque au Canada. Entre 2012 et 2016, 60,5 % (n = 353) des cas d'infection invasive à méningocoque étaient attribuables au sérogroupe B, la plus grande incidence étant chez les enfants de < 1 an (n = 10 cas par année; 2,7 cas sur 100 000) suivis des enfants de 1 à 9 ans (14 cas par année; 0,9 cas sur 100 000) et des adolescents de 15 à 19 ans (11 cas par année; 0,5 cas sur 100 000). Durant la même période, 63,8 % (n = 95) des cas d'infection invasive à méningocoque chez les personnes de 10 à 25 ans étaient attribuables au sérogroupe B, ce qui représente une incidence de 0,3 à 0,9 cas sur 100 000 personnes dans ce groupe d'âge.
- Il n'existe aucune donnée à l'échelle de la population portant sur l'ER le vaccin MenB-fHBP ni sur ses effets sur le portage des méningocoques et l'immunité collective.
- Il existe des données probantes limitées tirées de deux études portant sur le vaccin MenB-fHBP, soit sur la persistance de la réponse immunitaire jusqu'à 48 mois après la vaccination chez les adolescents et de 9 à 11 mois dans le cadre d'une petite étude réalisée auprès d'adultes (24-66 ans), et aucune donnée sur la nécessité des doses de rappel après la série de primovaccination.
- Le vaccin MenB-fHBP s'est révélé immunogène contre les souches-tests primaires et secondaires de MenB contenant un éventail de variantes de la fHBP, qui étaient représentatives des souches en circulation ayant causé des infections invasives à méningocoque à cette époque en Europe et aux É.-U.
- Aucune donnée n'a été publiée sur le rapport coût/efficacité du vaccin MenB-fHBP. Toutefois, compte tenu des données économiques probantes concernant le vaccin 4CMenB et de la répartition selon l'âge du fardeau de l'infection invasive à méningocoque du sérogroupe B (le fardeau le plus important touchant les enfants de moins de 10 ans), il est peu probable que le vaccin MenB-fHBP se révèle rentable.

La plus grande incidence de l'infection invasive à méningocoque du sérogroupe B est observée chez les enfants chez qui l'utilisation n'est pas autorisée en raison de leur âge. Il existe également peu de données sur la persistance de la réponse immunitaire au vaccin et aucune donnée sur la nécessité des doses de rappel après la série de primovaccination. En outre, il convient d'être prudent lorsqu'on extrapole ces résultats en matière de réponse immunitaire générée par le vaccin contre l'éventail de souches couvertes dans les essais cliniques dans le contexte canadien; selon les analyses limitées faites à ce jour avec les variantes communes de la fHBP présentes en Europe et aux É.-U. au moment de l'étude comparativement au Canada, il semble que la variante B44 de la fHBP soit plus fréquente au Canada. Les études présentées dans la revue de la littérature actuelle du CCNI ont révélé que la réponse immunitaire contre la variante B44 de la fHBP suscitée par le vaccin MenB-fHBP semble en général inférieure à celle d'autres variantes de la fHBP présentes dans les principales souches-tests de MenB évaluées dans le cadre de ces études. Cela dit, des données économiques probantes sur l'utilisation du vaccin MenB-fHBP dans le contexte canadien permettraient de mieux comprendre sa valeur. Par conséquent, le CCNI a conclu qu'à l'échelle de la population, les données probantes sont actuellement insuffisantes pour appuyer l'utilisation du vaccin MenB-fHBP dans les programmes universels canadiens de vaccination systématique.

**Recommandation 2a :** Le CCNI recommande d'offrir un vaccin contre le méningocoque du sérotype B (MenB-fHBP ou 4CMenB) dans les provinces/territoires touchés par une épidémie des cas d'infection à méningocoque du sérotype B ou par l'émergence de souches hyperendémiques de *N. meningitidis* qui devraient être réceptives au vaccin. (Forte recommandation du CCNI)

- Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes passables pour recommander l'administration du vaccin pendant les épidémies (données probantes de Catégorie B).

**Recommandation 2b :** Le CCNI recommande d'envisager l'administration du vaccin MenB-fHBP aux sujets âgés de 10 ans et plus dans de telles circonstances. (Recommandation discrétionnaire du CCNI)

- Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes insuffisantes concernant l'administration du vaccin MenB-fHBP dans de telles circonstances (données probantes de Catégorie I); par conséquent, cette recommandation se fonde sur l'opinion d'experts.

Sommaire des données probantes et justification :

- Le vaccin MenB-fHBP est sans danger et n'est associé à aucun ÉIG chez les personnes immunocompétentes âgées de 10 à 25 ans. La plupart des EI systémiques et locaux sont d'intensité légère à modérée et de courte durée (de 1 à 3 jours).
- Le vaccin MenB-fHBP est immunogène autant chez les adolescents (principalement 11-18 ans) que chez les jeunes adultes (principalement 18-25 ans).
- Les données actuelles sont limitées concernant l'immunogénicité du vaccin MenB-fHBP chez les jeunes enfants (< 10 ans), les adultes de > 25 ans, et il n'existe aucune donnée pour les personnes âgées (> 65 ans). Toutefois, dans le cas d'une épidémie, et lorsque les experts prévoient que la souche sera susceptible, son utilisation est jugée appropriée pour les personnes de plus de 25 ans lorsque les avantages potentiels l'emportent sur les risques.
- Dans les cas d'épidémie où un autre produit est disponible, les données sont actuellement insuffisantes pour recommander l'utilisation du vaccin MenB-fHBP chez les personnes de moins de 10 ans; l'utilisation d'un vaccin à composants multiples contre le MenB (4CMenB) est autorisée au Canada pour les personnes âgées de 2 mois à 25 ans. Toutefois, dans les cas où aucun autre produit n'est disponible, et lorsque les experts prévoient que la souche sera susceptible, l'utilisation du vaccin MenB-fHBP peut être envisagée chez les personnes de moins de 10 ans lorsque les avantages potentiels l'emportent sur les risques.
- Bien que le vaccin MenB-fHBP se soit révélé immunogène contre les souches-tests primaires et secondaires de MenB contenant un éventail de variantes de la fHBP, qui étaient représentatives des souches en circulation ayant causé des infections invasives à méningocoque à cette époque en Europe et aux É.-U., les données probantes demeurent insuffisantes concernant son utilisation dans un contexte d'épidémie.

Il n'existe aucune donnée portant sur l'ER du vaccin MenB-fHBP ni sur ses effets sur le portage des méningocoques et l'immunité collective. L'expérience relative à l'utilisation de vaccins contenant des vésicules de membrane externe de sérotypes C et B dirigées contre des souches hyperendémiques ou hypervirulentes émergentes exprimant des antigènes

homologues à ceux présents dans un vaccin a révélé qu'il s'agissait d'une stratégie efficace en matière de santé publique pour prendre en charge les éclosions d'infections invasives à méningocoque.

Cette recommandation est conforme à l'approche en matière de gestion de la santé publique adoptée pour les autres sérogroupe méningococciques au Canada et à l'échelle internationale, et elle se fonde sur l'opinion d'experts. Cependant, il est nécessaire de consulter les responsables de la santé publique et les experts des maladies transmissibles pour assurer une prise en charge optimale des éclosions d'infections à méningocoque.

**Recommandation 3a : Le CCNI recommande d'offrir un vaccin contre le méningocoque du sérogroupe B (MenB-fHBP ou 4CMenB), en plus de la chimioprophylaxie, pour la protection des sujets en contact étroit avec un cas d'infection invasive à méningocoque attribuée à *Neisseria meningitidis* du sérogroupe B. (Forte recommandation du CCNI)**

- **Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes insuffisantes concernant l'ER du vaccin chez les sujets en contact étroit avec un cas d'infection invasive à méningocoque (données probantes de Catégorie I); par conséquent, cette recommandation se fonde sur l'opinion d'experts.**

**Recommandation 3b : Le CCNI recommande d'envisager l'administration du vaccin MenB-fHBP aux sujets âgés de 10 ans et plus qui sont en contact étroit avec un cas d'infection invasive à méningocoque attribuée à *Neisseria meningitidis* du sérogroupe B. (Recommandation discrétionnaire du CCNI)**

- **Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes insuffisantes concernant l'utilisation du vaccin MenB-fHBP chez les sujets en contact étroit avec un cas d'infection invasive à méningocoque (données probantes de Catégorie I); par conséquent, cette recommandation se fonde sur l'opinion d'experts.**

Sommaire des données probantes et justification :

- Le vaccin MenB-fHBP est sans danger et n'est associé à aucun ÉIG chez les personnes immunocompétentes âgées de 10 à 25 ans. La plupart des ÉI systémiques et locaux sont d'intensité légère à modérée et de courte durée (de 1 à 3 jours).
- Le vaccin MenB-fHBP est immunogène autant chez les adolescents (principalement âgés de 11 à 18 ans) que chez les jeunes adultes (principalement âgés de 18 à 25 ans). La réponse immunitaire est supérieure avec un calendrier de vaccination à trois doses comparativement à un calendrier à deux doses.
- Les données actuelles sont limitées concernant l'immunogénicité du vaccin MenB-fHBP chez les jeunes enfants (< 10 ans), les adultes de > 25 ans, et il n'existe aucune donnée pour les adultes âgés (> 65 ans). Toutefois, selon l'opinion d'experts, lorsque les avantages potentiels sont supérieurs aux risques, son utilisation est jugée appropriée pour les personnes de plus de 25 ans qui sont en contact étroit avec un cas d'infection invasive à méningocoque attribuée à *Neisseria meningitidis* du sérogroupe B.
- Dans les cas où un autre produit est disponible, les données sont actuellement insuffisantes pour recommander l'utilisation du vaccin MenB-fHBP chez les personnes de moins de 10 ans; l'utilisation d'un vaccin à constituants multiples contre le MenB (4CMenB) est autorisée au Canada pour les personnes âgées de 2 mois à 25 ans. Toutefois, dans les cas où aucun autre produit n'est disponible, son utilisation peut être

envisagée chez les personnes de moins de 10 ans lorsque les avantages potentiels l'emportent sur les risques.

- Le vaccin s'est révélé immunogène contre les souches-tests primaires et secondaires de MenB contenant un éventail de variantes de la fHBP, qui étaient représentatives des souches ayant causé des infections invasives à méningocoque à cette époque en Europe et aux É.-U.

Il n'existe aucune donnée à l'échelle de la population portant sur l'ER du vaccin MenB-fHBP ni sur l'ER dans les cas de contact étroit avec un cas d'infection invasive à méningocoque causé par la bactérie *N. meningitidis* du sérogroupe B. Les personnes en contacts étroits avec d'autres personnes atteintes d'infections à méningocoque présentent un plus haut risque d'infection invasive à méningocoque, et elles devraient bénéficier d'un traitement d'immunoprophylaxie en plus de la chimioprophylaxie. Le contact familial représente le plus haut risque, et ce risque peut persister jusqu'à un an après la maladie dans le cas index. La vaccination des personnes ayant eu des contacts étroits avec la maladie devrait être faite sans égard aux tests de susceptibilité des souches au vaccin afin de s'assurer qu'il n'y ait aucun délai dans la prise en charge des contacts. Le CCNI considère qu'à l'échelle d'une personne, les données actuelles sont suffisantes pour appuyer le fait que lorsqu'il est administré selon les calendriers utilisés au cours des essais cliniques, le vaccin MenB-fHBP est sans danger, immunogène et il peut offrir une protection contre un large éventail de variantes de la fHBP présentes dans les souches de MenB causant l'infection invasive à méningocoque. Il existe peu de données portant sur l'ER du vaccin MenB-fHBP à l'échelle de la population et sur son ER dans la prévention de l'infection invasive à méningocoque dans les cas de contact étroit avec la maladie causée par la bactérie *N. meningitidis* du sérogroupe B. Cependant, cette recommandation est conforme aux recommandations formulées par le CCNI concernant les autres vaccins contre le méningocoque et elle se fonde sur l'opinion d'experts.

**Recommandation 4a : Le CCNI recommande d'offrir un vaccin contre le méningocoque du sérogroupe B (MenB-fHBP ou 4CMenB) pour l'immunisation active des sujets atteints de problèmes de santé sous-jacents les exposant à un risque de méningococcie supérieur à celui de l'ensemble de la population, afin de réduire le risque d'infection invasive à méningocoque du sérogroupe B. (Forte recommandation du CCNI)**

- **Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes insuffisantes concernant la vaccination des sujets présentant un haut risque (données probantes de Catégorie I); par conséquent, cette recommandation se fonde sur l'opinion d'experts.**

**Recommandation 4b : Le CCNI recommande d'envisager l'administration du vaccin MenB-fHBP selon un calendrier de vaccination à 3 doses (aux mois 0, 1-2 et 6) chez les sujets âgés de 10 ans et plus présentant un haut risque afin de réduire le risque d'infection invasive à méningocoque du sérogroupe B. (Recommandation discrétionnaire du CCNI)**

- **Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes insuffisantes concernant l'administration du vaccin MenB-fHBP chez les sujets présentant un haut risque (données probantes de Catégorie I); par conséquent, cette recommandation se fonde sur l'opinion d'experts.**

#### Sommaire des données probantes et justification :

- Le vaccin MenB-fHBP est sans danger et n'est associé à aucun ÉIG chez les personnes immunocompétentes âgées de 10 à 25 ans. La plupart des ÉI systémiques et locaux sont d'intensité légère à modérée et de courte durée (de 1 à 3 jours).
- Les essais cliniques sur le vaccin MenB-fHBP ne comportaient personne présentant un problème de santé sous-jacent qui aurait augmenté le risque d'infection invasive à méningocoque. Deux petites études ont été réalisées auprès d'employés de laboratoire adultes à plus haut risque d'exposition aux isolats de MenB.
- Le vaccin MenB-fHBP est immunogène autant chez les adolescents (principalement 11-18 ans) que chez les jeunes adultes (principalement 18-25 ans). La réponse immunitaire est supérieure avec un schéma posologique à trois doses comparativement à un schéma à deux doses.
- Le plus court intervalle entre la première et la deuxième dose du calendrier de vaccination à trois doses du vaccin MenB-fHBP permettrait d'assurer une protection plus rapide et de maximiser l'immunogénicité à court terme pour les personnes présentant un haut risque d'exposition.
- Les données actuelles sont limitées concernant l'immunogénicité du vaccin MenB-fHBP chez les jeunes enfants (< 10 ans), les adultes de > 25 ans, et il n'existe aucune donnée pour les adultes âgés (> 65 ans). Toutefois, selon l'opinion d'experts, lorsque les avantages potentiels sont supérieurs aux risques, son utilisation est jugée appropriée pour les personnes de plus de 25 ans.
- Dans les cas où un autre produit est disponible, les données sont actuellement insuffisantes pour recommander l'utilisation du vaccin MenB-fHBP chez les personnes de moins de 10 ans; l'utilisation d'un vaccin à constituants multiples contre le MenB (4CMenB) est autorisée au Canada pour les personnes âgées de 2 mois à 25 ans. Toutefois, selon l'opinion d'experts, dans les cas où aucun autre produit n'est disponible, son utilisation peut être envisagée chez les personnes de moins de 10 ans lorsque les avantages potentiels l'emportent sur les risques.
- Le vaccin MenB-fHBP s'est révélé immunogène contre les souches-tests primaires et secondaires de MenB contenant un éventail de variantes de la fHBP, qui étaient représentatives des souches en circulation ayant causé des infections invasives à méningocoque au moment de l'étude en Europe et aux É.-U.

Le CCNI considère qu'à l'échelle d'une personne, les données actuelles sont suffisantes pour appuyer le fait que lorsqu'il est administré selon les calendriers utilisés au cours des essais cliniques, le vaccin MenB-fHBP est sans danger, immunogène et il peut offrir une protection contre un large éventail de variantes de la fHBP présentes dans les souches de MenB causant l'infection invasive à méningocoque. Cependant, les essais cliniques ciblés dans la littérature ont recruté des adolescents et des adultes en bonne santé (ou un petit nombre d'adultes atteints de problèmes médicaux chroniques ayant peu de risque d'affecter la réponse immunitaire). Les données probantes sont insuffisantes pour confirmer la sécurité et l'immunogénicité du vaccin chez les personnes présentant des problèmes de santé sous-jacents qui augmenteraient le risque d'infection invasive à méningocoque. Cependant, cette recommandation est conforme aux recommandations formulées par le CCNI concernant les autres vaccins contre le méningocoque et elle se fonde sur l'opinion d'experts.

### VI.3 Recommandations pour le processus décisionnel à l'échelle individuelle (c.-à-d., les personnes qui souhaitent prévenir l'infection



invasive à méningocoque du sérogroupe B ou les cliniciens qui désirent conseiller leurs patients au sujet de la prévention de ce type d'infection grâce à des vaccins qui ne sont présentement pas offerts par les programmes de vaccination de la santé publique; et les organisations ou les décideurs responsables des programmes offrant des services de vaccination à divers groupes, notamment les personnes à risque de contracter ce type d'infection)

Quand vient le temps d'offrir des conseils sur le vaccin contre le MenB, les préférences individuelles et l'épidémiologie régionale associée à l'infection invasive à méningocoque du sérogroupe B doivent être prises en compte. Dans les cas où les avantages possibles l'emportent sur les risques d'effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI), l'utilisation du vaccin peut être envisagée.

**Recommandation 5a : Le CCNI recommande d'offrir un vaccin contre le méningocoque du sérogroupe B (MenB-fHBP ou 4CMenB) pour l'immunisation active des sujets présentant un risque d'exposition aux isolats de méningocoque du sérogroupe B supérieur à celui de l'ensemble de la population, afin de réduire le risque d'infection invasive à méningocoque du sérogroupe B. (Forte recommandation du CCNI)**

- **Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes insuffisantes concernant la vaccination des sujets présentant un haut risque (données probantes de Catégorie I); par conséquent, cette recommandation se fonde sur l'opinion d'experts.**

**Recommandation 5b : Le CCNI recommande d'envisager l'administration du vaccin MenB-fHBP selon un calendrier de vaccination à 2 doses (aux mois 0 et 6) chez les sujets âgés de 10 ans et plus présentant un tel risque afin de réduire le risque d'infection invasive à méningocoque du sérogroupe B. (Recommandation discrétionnaire du CCNI)**

- **Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes insuffisantes concernant l'administration du vaccin MenB-fHBP chez les sujets présentant un haut risque (données probantes de Catégorie I); par conséquent, cette recommandation se fonde sur l'opinion d'experts.**

Sommaire des données probantes et justification :

- Le vaccin MenB-fHBP est sans danger et n'est associé à aucun ÉIG chez les personnes immunocompétentes âgées de 10 à 25 ans. La plupart des ÉI systémiques et locaux sont d'intensité légère à modérée et de courte durée (de 1 à 3 jours).
- Le vaccin MenB-fHBP est immunogène autant chez les adolescents (principalement 11-18 ans) que chez les jeunes adultes (principalement 18-25 ans). La réponse immunitaire est supérieure avec un schéma posologique à trois doses comparativement à un schéma à deux doses.
- Les données actuelles sont limitées concernant l'immunogénicité du vaccin MenB-fHBP chez les jeunes enfants (< 10 ans), les adultes de > 25 ans, et il n'existe aucune donnée pour les personnes âgées (> 65 ans). Toutefois, selon l'opinion d'experts, lorsque les avantages potentiels sont supérieurs aux risques, son utilisation est jugée appropriée



pour les personnes de plus de 25 ans. Dans les cas où un autre produit est disponible, les données sont actuellement insuffisantes pour recommander l'utilisation du vaccin MenB-fHBP chez les personnes de moins de 10 ans; l'utilisation d'un vaccin à constituants multiples contre le MenB (4CMenB) est autorisée au Canada pour les personnes âgées de 2 mois à 25 ans. Toutefois, selon l'opinion d'experts, dans les cas où aucun autre produit n'est disponible, son utilisation peut être envisagée chez les personnes de moins de 10 ans lorsque les avantages potentiels l'emportent sur les risques.

- Deux petites études ont été réalisées auprès d'employés de laboratoire adultes ayant reçu le vaccin MenB-fHBP qui sont à plus haut risque d'exposition aux isolats de MenB.
- Le vaccin MenB-fHBP s'est révélé immunogène contre les souches-tests primaires et secondaires de MenB contenant un éventail de variantes de la fHBP, qui étaient représentatives des souches en circulation ayant causé des infections invasives à méningocoque au moment de l'étude en Europe et aux É.-U.

Le CCNI considère qu'à l'échelle d'une personne, les données actuelles sont suffisantes pour appuyer le fait que lorsqu'il est administré selon les calendriers utilisés au cours des essais cliniques, le vaccin MenB-fHBP est sans danger, immunogène et il peut offrir une protection contre un large éventail de variantes de la fHBP présentes dans les souches de MenB causant l'infection invasive à méningocoque. Toutefois, on a trouvé seulement deux petites études réalisées auprès d'employés de laboratoire étant à plus haut risque d'exposition aux isolats de MenB. Cette recommandation est conforme aux recommandations formulées par le CCNI concernant les autres vaccins contre le méningocoque et elle se fonde sur l'opinion d'experts.

**Recommandation 6 : Le CCNI recommande d'envisager l'administration du vaccin MenB-fHBP selon un calendrier de vaccination à 2 doses (aux mois 0 et 6) chez les sujets âgés de 10 à 25 ans qui ne présentent pas un risque de méningococcie supérieur à celui de l'ensemble de la population afin de réduire le risque d'infection invasive à méningocoque du sérotype B. (Recommandation discrétionnaire du CCNI)**

- **Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes passables concernant l'immunogénicité du vaccin pour recommander l'administration du vaccin MenB-fHBP selon le calendrier de vaccin utilisé au cours des essais cliniques (données probantes de Catégorie B).**

Sommaire des données probantes et justification :

- Le vaccin MenB-fHBP est sans danger et n'est associé à aucun ÉIG chez les personnes immunocompétentes âgées de 10 à 25 ans. La plupart des ÉI systémiques et locaux sont d'intensité légère à modérée et de courte durée (de 1 à 3 jours).
- Le vaccin MenB-fHBP est immunogène autant chez les adolescents (principalement 11-18 ans) que chez les jeunes adultes (principalement 18-25 ans). La réponse immunitaire est supérieure avec un schéma posologique à trois doses comparativement à un schéma à deux doses.
- Les données actuelles sont limitées concernant l'immunogénicité du vaccin MenB-fHBP chez les jeunes enfants (< 10 ans), les adultes de > 25 ans, et il n'existe aucune donnée pour les personnes âgées (> 65 ans). Toutefois, selon l'opinion d'experts, lorsque les avantages potentiels sont supérieurs aux risques, son utilisation est jugée appropriée pour les personnes de plus de 25 ans.

- Dans les cas où un autre produit est disponible, les données sont actuellement insuffisantes pour recommander l'utilisation du vaccin MenB-fHBP chez les personnes de moins de 10 ans; l'utilisation d'un vaccin à constituants multiples contre le MenB (4CMenB) est autorisée au Canada pour les personnes âgées de 2 mois à 25 ans. Toutefois, selon l'opinion d'experts, dans les cas où aucun autre produit n'est disponible, son utilisation peut être envisagée chez les personnes de moins de 10 ans lorsque les avantages potentiels l'emportent sur les risques.
- Il existe aussi des données probantes limitées tirées de deux études portant sur le vaccin MenB-fHBP, soit sur la persistance de la réponse immunitaire jusqu'à 48 mois après la vaccination chez les adolescents et de 9 à 11 mois dans le cadre d'une petite étude réalisée auprès d'adultes (24-66 ans).
- Le vaccin MenB-fHBP s'est révélé immunogène contre les souches-tests primaires et secondaires de MenB contenant un éventail de variantes de la fHBP, qui étaient représentatives des souches en circulation ayant causé des infections invasives à méningocoque au moment de l'étude en Europe et aux É.-U.

Le CCNI considère qu'à l'échelle d'une personne, les données actuelles sont suffisantes pour appuyer le fait que lorsqu'il est administré selon les calendriers utilisés au cours des essais cliniques, le vaccin MenB-fHBP est sans danger, immunogène et il peut offrir une protection contre un large éventail de variantes de la fHBP présentes dans les souches de MenB causant l'infection invasive à méningocoque. Toutefois, les données disponibles sont limitées en ce qui concerne la persistance de l'immunogénicité générée par le vaccin, et celles-ci révèlent que la protection diminue rapidement 12 mois après l'administration du vaccin.

Quand vient le temps d'offrir des conseils sur la vaccination, les préférences individuelles doivent être prises en compte. Dans les cas où les avantages possibles l'emportent sur les risques d'ESSI, l'utilisation du vaccin peut être envisagée.

## VII. PRIORITÉS DE RECHERCHE

Il existe certaines lacunes en ce qui concerne les données sur le vaccin MenB-fHBP, qui s'appliquent également aux vaccins contre le méningocoque du sérogroupe B en général, et qui ont été mentionnées dans la DCC du CCNI : Conseils relatifs à l'utilisation du vaccin multicomposant contre le MenB (4CMenB). Ces lacunes portent notamment sur le potentiel des vaccins du sérogroupe B à protéger contre les souches de MenB en circulation au Canada et contre d'autres sérogroupe; l'ER de ces vaccins (individuels et en association); la durée de la protection offerte par les vaccins, la nécessité de dose(s) de rappel; les effets du vaccin sur le portage et l'immunité collective; ainsi que la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité réelle ces vaccins chez des sous-populations spécifiques (p. ex., femmes enceintes, personnes immunodéprimées). De plus, les études pourraient explorer les perceptions du public, des travailleurs de la santé et des autorités de santé publique, et l'acceptation générale des vaccins contre le méningocoque du sérogroupe B.

## VIII. ENJEUX DE SURVEILLANCE

La collecte systématique et continue, l'analyse, l'interprétation et la diffusion en temps opportun des données sont essentiels pour la planification, la mise en œuvre, l'évaluation et la prise de décision fondée sur des données probantes. Compte tenu des quelques incertitudes entourant les vaccins contre le MenB, il est important d'assurer une surveillance post-commercialisation

de grande qualité afin d'évaluer les effets de ces vaccins. Pour appuyer ces efforts, le CCNI encourage les améliorations à la surveillance dans les domaines suivants :

### 1. Épidémiologie

- Collecte de variables (p. ex., état vaccinal, confirmation de cas) pour faciliter le calcul de l'ER des vaccins et des effets indirects possibles de la vaccination (immunité collective).

### 2. Laboratoire

- Capacité des laboratoires de référence à caractériser sur le plan microbiologique (p. ex., protéines de surface, comme PorA, NHBA, NadA, fHBP) et à classer les isolats de MenB afin de générer un profil des souches de méningocoque du sérogroupe B causant l'infection invasive à méningocoque au Canada.
- Utilisation systématique du test de la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) pour les cas présumés d'infection invasive à méningocoque.
- Évaluation du potentiel des vaccins contre le MenB de protéger contre les souches de MenB prédominantes en circulation au Canada à l'aide de substituts de protection immunologiques (p. ex., activité bactéricide ou quantification de l'expression antigénique) et des études épidémiologiques classiques menées auprès des populations chez qui les vaccins ont été utilisés.

### 3. Vaccin

- Amélioration de la surveillance post-commercialisation afin de collecter des données supplémentaires sur les ESSI.

## TABLEAUX

**Tableau 2 : Classement des études individuelles : niveaux de données probantes en fonction de la méthodologie de la recherche**

Niveau	Description
I	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques randomisés.
II-1	Données probantes provenant d'essais contrôlés sans randomisation.
II-2	Données probantes provenant d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou groupe de recherche avec des mesures de résultats cliniques de l'efficacité des vaccins.
II-3	Données probantes obtenues à partir de plusieurs séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires d'expériences non contrôlées (comme les résultats de l'introduction des traitements à la pénicilline dans les années 1940) peuvent également être considérés à titre de données probantes.
III	Opinions d'autorités respectées fondées sur des expériences cliniques, des études descriptives et des rapports de cas ou des rapports de comités d'experts.

**Tableau 3 : Classement des études individuelles : cote de qualité des données probantes (validité interne)**

Cote de qualité	Description
Bonne	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui répond bien à tous les critères propres à la conception*.
Passable	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui ne répond pas bien (ou qui ne répond pas clairement) à au moins un critère propre à la conception* mais qui ne comporte aucune 'lacune fatale'.
Mauvaise	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui comporte au moins une « lacune fatale » relative à la conception* ou une accumulation de lacunes moins importantes faisant en sorte que les résultats de l'étude sont jugés inadéquats en vue de l'élaboration des recommandations.

\* Les critères généraux propres à la conception sont décrits dans l'article de Harris RP, Helfand M, Woolf SH *et al.* « Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process ». *Am J Prev Med* (2001), 20:21–35.

**Tableau 4 : Recommandations du CCNI : Force de la recommandation et cote de qualité des données probantes**

FORCE DE LA RECOMMANDATION DU CCNI	COTE DE QUALITÉ DES DONNÉES PROBANTES
<i>D'après des facteurs ne se limitant pas à la force des données probantes (p. ex., besoins en matière de santé publique)</i>	<i>Selon l'évaluation de l'ensemble des données probantes</i>
<p><b>Forte</b> « Devrait ou ne devrait pas être réalisée »</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Les avantages connus ou prévus contrebalancent les désavantages connus ou prévus (« devrait ») OU les désavantages connus ou prévus contrebalancent les avantages connus ou prévus (« ne devrait pas »).</li> <li>➤ Implication : Une recommandation forte s'applique à la majeure partie de la population et devrait être suivie, à moins que l'on ne puisse justifier de manière claire et convaincante l'adoption d'une autre approche</li> </ul>	<p>A – <i>Bonnes données probantes</i> pour recommander l'immunisation</p> <p>B – <i>Données probantes passables</i> pour recommander l'immunisation</p> <p>C – <i>Données probantes contradictoires</i>; toutefois, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision</p> <p>D – <i>Données probantes passables</i> pour déconseiller l'immunisation</p> <p>E – <i>Bonnes données probantes</i> pour déconseiller l'immunisation</p> <p>I – <i>Données probantes insuffisantes</i> (en qualité ou en quantité); toutefois, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision</p>
<p><b>Discretionnaire</b> « Peut être considérée »</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Les avantages connus ou prévus sont sensiblement équilibrés avec les désavantages connus ou prévus, OU on est incertain de la preuve d'avantages et de désavantages.</li> <li>➤ Implication : Une recommandation discretionnaire peut être envisagée dans certains cas pour certaines personnes. D'autres approches peuvent se révéler acceptables.</li> </ul>	<p>A – <i>Bonnes données probantes</i> pour recommander l'immunisation</p> <p>B – <i>Données probantes passables</i> pour recommander l'immunisation</p> <p>C – <i>Données probantes contradictoires</i>; toutefois, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision</p> <p>D – <i>Données probantes passables</i> pour déconseiller l'immunisation</p> <p>E – <i>Bonnes données probantes</i> pour déconseiller l'immunisation</p> <p>I – <i>Données probantes insuffisantes</i> (en qualité ou en quantité); toutefois, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision</p>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

4CMenB	Vaccin à constituants multiples contre le méningocoque à sérogroupe B (Bexsero <sup>®</sup> )
AC	Avis de conformité
ACU	Analyse cout/utilité
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
AVAQ	Année de vie ajustée par la qualité
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
dcaT	Vaccin acellulaire contre la diphtérie, la coqueluche et le tétanos
DcaT-VPI	Vaccin inactivé contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite
ECR	Essai contrôlé randomisé
ÉI	Évènement indésirable
ÉIG	Évènement indésirable grave
ÉIM	Évènement indésirable nécessitant des soins médicaux
EP	Efficacité potentielle
ER	Efficacité réelle
ESSI	Effets secondaires suivant l'immunisation
É.-U.	États-Unis
fHBP	Protéine de liaison au facteur H
hSBA	Anticorps sériques bactéricides utilisant le sérum humain
IgG	Anticorps de la classe des immunoglobulines G
IVRS	Infection des voies respiratoires supérieure
MCV4	Vaccin conjugué contre le méningocoque de sérogroupe ACWY
MenB	Méningocoque du sérogroupe B
MenB-fHBP	Vaccin bivalent dirigé contre la protéine de liaison au facteur H (Trumenba <sup>®</sup> )
MGT	Moyenne géométrique des titres
NPC	Nouveau problème de santé chronique
RCED	Rapport coût/efficacité différentiel
rLP2086	Lipoprotéine recombinante 2086
VPH4	Vaccin quadrivalent contre le virus du papillome humain



## REMERCIEMENTS

**La présente déclaration a été préparée par :** R Stirling, O Baclic, S Desai, W Vaudry, R Harrison, et approuvée par le CCNI.

**Le CCNI remercie vivement les personnes suivantes de leur contribution :** J Chor, N Gravelle, L Glandon (Bibliothèque de la santé, SC), C Mauviel.

### **Groupe de travail sur l'infection à méningocoque du CCNI**

**Membres:** R Harrison (présidente), M Baca-Estrada, J Bettinger, S Deeks, P DeWals, J Embree, B Henry, M Saboui, R Tsang, M Yeung et J Xiong.

Anciennes présidente : W Vaudry

### **CCNI**

**Membres du CCNI :** C Quach (présidente), S Deeks (vice-présidente), N Dayneka, P DeWals, V Dubey, R Harrison, K Hildebrand, C Rotstein, M Salvadori, B Sander, S Smith, N Sicard.

**Anciens membres du CCNI :** M Lavoie, R Warrington.

**Représentants de liaison :** LM Bucci (Association canadienne de santé publique), E Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), A Cohn (Centers for Disease Control and Prevention, É.-U.), L Dupuis (Association des infirmières et infirmiers du Canada), J Emili (Collège des médecins de famille du Canada), M Naus (Comité canadien sur l'immunisation, D<sup>re</sup> D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), A Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada).

**Anciens représentants de liaison :** J Brophy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), T Cole (Comité canadien sur l'immunisation), K Klein (Conseil des médecins hygiénistes en chef), C Mah (Association canadienne de santé publique).

**Représentants d'office :** J Gallivan (Direction des produits de santé commercialisés), E Henry (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, ASPC), M Lacroix (Groupe consultatif en matière d'éthique en santé publique, ASPC), J Pennock (CIMRI, ASPC), R Pless, (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), G Poliquin (Laboratoire national de biologie, ASPC), C Rossi (ministère de la Défense nationale et les Forces armées canadiennes) et T Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, SAC).

**Anciens représentants d'office :** K Barnes (ministère de la Défense nationale et les Forces armées canadiennes), G Coleman (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada).

## RÉFÉRENCES

1. Monographie de Bexsero, vaccin à constituants multiples contre le méningocoque du sérogroupe B (recombinant absorbé), GlaxoSmithKline Inc. 2019.
2. Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, Halperin SA, Vaudry W, Tsang R. The disease burden of invasive meningococcal serogroup B disease in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(1):e20-5.
3. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, *et al*. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): A case-control study. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):774-83.
4. Gandhi A, Balmer P. Characteristics of a new meningococcal serogroup B vaccine, bivalent rLP2086 (MenB-FHbp; Trumenba®). *Postgrad Med*. 2016;128(6):548-56.
5. Toneatto D, Pizza M, Masignani V, Rappuoli R. Emerging experience with meningococcal serogroup B protein vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(5):433-51.
6. Monographie de Trumenba®, vaccin contre le méningocoque du sérogroupe B [lipoprotéine recombinante bivalente 2086 (rLP2086)], Pfizer Canada Inc., 2017.
7. Donald RGK, Hawkins JC, Hao L, Liberator P, Jones TR, Harris SL, *et al*. Meningococcal serogroup B vaccines: Estimating breadth of coverage. *Hum Vaccines Immunother*. 2017;13(2):255-65.
8. Espinoza ME, De Wals P, Beutels P. *Assessment of Economic Evaluations on Protein-Based Meningococcal Vaccines Literature*. Toronto : août 2018.
9. Ostergaard L, Vesikari T, Absalon J, Beeslaar J, Ward BJ, Senders S, *et al*. A bivalent meningococcal B vaccine in adolescents and young adults. *New Engl J Med*. 2017;377(24):2349-62.
10. Taha M, Hawkins JC, Liberator P, Deghmane A-, Andrew L, Hao L, *et al*. Bactericidal activity of sera from adolescents vaccinated with bivalent rLP2086 against meningococcal serogroup B outbreak strains from France. *Vaccine*. 2017;35(11):1530-7.
11. Richmond PC, Marshall HS, Nissen MD, Jiang Q, Jansen KU, Garcés-Sánchez M, *et al*. Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: A randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(8):597-607.
12. Anderson AS, Hao L, Jiang Q, Harris SL, Jones TR, Perez JL, *et al*. Potential impact of the bivalent rLP2086 vaccine on *Neisseria meningitidis* carriage and invasive serogroup B disease. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 18 mars 2013;9(3):471-9.
13. Harris SL, Donald RGK, Hawkins JC, Tan C, O'Neill R, McNeil LK, *et al*. *Neisseria meningitidis* serogroup B vaccine, bivalent rLP2086, induces broad serum bactericidal activity

against diverse invasive disease strains including outbreak strains. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(2):216-23.

14. Nissen MD, Marshall HS, Richmond PC, Jiang Q, Harris SL, Jones TR, *et al*. A randomized, controlled, phase 1/2 trial of a neisseria meningitidis serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in healthy children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(4):364-71.

15. Vesikari T, Østergaard L, Diez-Domingo J, Wysocki J, Flodmark CE, Beeslaar J, *et al*. Meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine elicits broad and robust serum bactericidal responses in healthy adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016;5(2):153-60.

16. Marshall HS, Richmond PC, Nissen MD, Wouters A, Baber J, Jiang Q, *et al*. A phase 2 open-label safety and immunogenicity study of a meningococcal B bivalent rLP2086 vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2013;31(12):1569-75.

17. Richmond PC, Nissen MD, Marshall HS, Lambert SB, Robertson D, Gruber WC, *et al*. A bivalent Neisseria meningitidis recombinant lipidated factor H binding protein vaccine in young adults: Results of a randomised, controlled, dose-escalation phase 1 trial. *Vaccine*. 2012;30(43):6163-74.

18. Sheldon E, Schwartz H, Jiang Q, Giardina PC, Perez JL. A phase 1, randomized, open-label, active-controlled trial to assess the safety of a meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in healthy adults. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2012 07/01;8(7):888-95.

19. Lujan E, Partridge E, Giuntini S, Ram S, Granoff DM. Breadth and duration of meningococcal serum bactericidal activity in health care workers and microbiologists immunized with the MenB-FHbp vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24(8).

20. Reiner DM, Bhuyan P, Eiden JJ, Ginis J, Harris S, Jansen KU, *et al*. Immunogenicity, safety, and tolerability of the meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in adult laboratory workers. *Vaccine*. 2016;34(6):809-13.

21. Marshall HS, Richmond PC, Beeslaar J, Jiang Q, Jansen KU, Garcés-Sánchez M, *et al*. Meningococcal serogroup B-specific responses after vaccination with bivalent rLP2086: 4 year follow-up of a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(1):58-67.

22. Pfizer meningococcal B vaccine. Présenté au Groupe de travail sur l'infection à méningocoque du Comité consultatif national de l'immunisation, Ottawa. Pfizer Canada Inc; 2017.

23. Patton ME, Stephens D, Moore K, MacNeil JR. Updated recommendations for use of MenB-FHBP serogroup B meningococcal vaccine — Advisory committee on immunization practices, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(19):509-13.

24. Muse D, Christensen S, Bhuyan P, Absalon J, Eiden JJ, Jones TR, *et al*. A Phase 2, Randomized, Active-controlled, Observer-blinded Study to Assess the Immunogenicity, Tolerability and Safety of Bivalent rLP2086, a Meningococcal Serogroup B Vaccine, Coadministered With Tetanus, Diphtheria and Acellular Pertussis Vaccine and Serogroup A, C,

Y and W-135 Meningococcal Conjugate Vaccine in Healthy US Adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* Juin 2016;35(6):673-82.

25. Senders S, Bhuyan P, Jiang Q, Absalon J, Eiden JJ, Jones TR, *et al.* Immunogenicity, Tolerability and Safety in Adolescents of Bivalent rLP2086, a Meningococcal Serogroup B Vaccine, Coadministered with Quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(5):548-54.

26. Vesikari T, Wysocki J, Beeslaar J, Eiden J, Jiang Q, Jansen KU, *et al.* Immunogenicity, safety, and tolerability of bivalent rLP2086 meningococcal group B vaccine administered concomitantly with diphtheria, tetanus, and acellular pertussis and inactivated poliomyelitis vaccines to healthy adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;5(2):180-7.

27. Ostergaard L, Lucksinger GH, Absalon J, Beeslaar J, Eiden J, Jansen KU, *et al.* A phase 3, randomized, active-controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents and young adults. *Vaccine.* 2016;34(12):1465-71.

28. Fiorito TM, Baird GL, Alexander-Scott N, Bornschein S, Kelleher C, Du N, *et al.* Adverse Events Following Vaccination with Bivalent rLP2086 (Trumenba®): An Observational, Longitudinal Study during a College Outbreak and a Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J.*, 2018;37(1):e13-9.

29. Christensen H, Hickman M, Edmunds WJ, Trotter CL. Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: An economic and mathematical modelling study of potential impact. *Vaccine.* 2013;31(23):2638-46.

30. Christensen H, Trotter CL, Hickman M, Edmunds WJ. Re-evaluating cost effectiveness of universal meningitis vaccination (Bexsero) in England: Modelling study. *BMJ.* 2014;349:DOI 10.1136/bmj.g5725.

31. Christensen H, Irving T, Koch J, Trotter CL, Ultsch B, Weidemann F, *et al.* Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero® to reduce meningococcal group B disease in Germany. *Vaccine.* 2016;34(29):3412-19.

32. Christensen H, Trotter CL. Modelling the cost-effectiveness of catch-up 'MenB' (Bexsero) vaccination in England. *Vaccine.* 2017;35(2): 208-11.

33. Gasparini R, Landa P, Amicizia D, Icardi G, Ricciardi W, de Waure C, *et al.* Vaccinating Italian infants with a new multicomponent vaccine (Bexsero®) against meningococcal B disease: A cost-effectiveness analysis. *Hum. Vaccines Immunother.* 2016;12(4):2148-61.

34. Ginsberg GM, Block C, Stein-Zamir C. Cost-utility analysis of a nationwide vaccination programme against serogroup B meningococcal disease in Israel. *Int.J.Public Health.* 2016;61(6):683-92.

35. Lecocq H, Parent du Châtelet I, Taha MK, Lévy-Bruhl D, Dervaux B. Epidemiological impact and cost-effectiveness of introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease in France. *Vaccine.* 2016;34(19):2240-50.

36. Pouwels KB, Hak E, Van Der Ende A, Christensen H, Van Den Dobbelsteen GPJM, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination against meningococcal B among Dutch infants: Crucial impact of changes in incidence. *Hum. Vaccines Immunother.* 2013;9(5):1129-38.
37. Tirani M, Meregaglia M, Melegaro A. Health and economic outcomes of introducing the new MenB vaccine (Bexsero) into the Italian routine infant immunisation programme. *PLoS ONE.* 2015;10(4).
38. Tu HAT, Deeks SL, Morris SK, Strifler L, Crowcroft N, Jamieson FB, *et al.* Economic evaluation of meningococcal serogroup B childhood vaccination in Ontario, Canada. *Vaccine.* 2014;32(42):5436-46.
39. Hanquet G, Christensen H, Agnew E, Trotter C, Robays J, Dubois C, *et al.* A quadrivalent vaccine against serogroup B meningococcal disease : a cost-effectiveness study. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); Health Technology Assessment (HTA) Brussels. KCE Reports 231. 2014.
40. De Wals P, Deceuninck G, Dubé E, Gagnon D, Gilca V, Kiely M. Avis due la pertinence d'une intervention visant à contrôler une incidence élevée d'infections invasives à méningocoque du sérogroupe B dans l'Est du Québec. Comité sur l'immunisation du Québec, Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). 2014.
41. Novartis Personal communication. Referenced in: Pan Canadian Public Health Network. Recommended use of the multicomponent Meningococcal B (4CMenB) vaccine in Canada: a common Guidance Statement. Prepared by the Meningococcal B Pilot Project Task Group. Public Health Agency of Canada. March 2014.
42. di Pietro ML, Capri S, Kheiraoui F, deWaure C, Quaranta G, Poscia A, *et al.* Health Technology Assessment Della Vaccinazione Contro Meningococco B. *Italian Journal of Public Health.* 2013;2(13).

## ANNEXE A : SOMMAIRE DES CONCLUSIONS RELATIVES À L'IMMUNOGÉNÉICITÉ

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
<b>Immunogénicité</b>						
Anderson <i>et al.</i> (2013)	<p>Vaccin bivalent contenant l'antigène rLP2086</p> <p>Étude 1 : vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086 (120 µg), selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 2 et 6)</p> <p>Étude 2 : vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086 (120 µg), selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 1 et 6)</p>	<p>Sous-analyse des données produites par des études antérieures</p> <p>Souches de MenB tests exprimant certaines variantes de l'antigène fHBP* (A04, A05, A22, A56, B02, B03, B16, B24, B44 : représentantes des variantes détectées dans ~70 % des isolats de MenB responsables d'infections invasives prélevés entre 2000 et 2006) obtenues de laboratoires de référence aux É.-U. et en Europe</p> <p>Variantes courantes de l'antigène fHBP dans les isolats de portage sélectionnés en fonction des résultats d'une étude menée auprès d'élèves de niveau secondaire aux É.-U. et d'étudiants à l'université au Royaume-Uni</p>	<p>Sérum des sujets de deux essais cliniques déjà publiés<sup>†</sup> :</p> <p>Étude 1 : essai contrôlé randomisé (ECR) multicentrique à simple insu mené en Australie, en Pologne et en Espagne (25 centres)</p> <p>Adolescents de 11 à 18 ans (n = 198)</p> <p>Étude 2 : essai ouvert randomisé de phase 1/2 mené en Australie</p> <p>Adultes de 18 à 25 ans en bonne santé (n = 19-26)</p> <p><sup>†</sup> Richmond <i>et al.</i> (2012a) et Marshall <i>et al.</i> (2013), respectivement. L'étude par Marshall <i>et al.</i> est une publication ultérieure des résultats d'une étude mentionnée dans les affiches de conférence auxquels l'étude actuelle fait référence. Les</p>	<p>Séroprotection**</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>75 % à 100 % des adolescents et des adultes vaccinés présentaient des titres hSBA indicatifs d'une séroprotection contre chacune des variantes de la fHBP communes aux isolats de l'infection invasive à méningocoque aux É.-U. et en Europe.</li> </ul> <p>L'étude n'avait pas été conçue pour déterminer si le vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086 permet de réduire le portage ou la transmission du MenB ou encore l'incidence de l'infection par le virus par rapport à la protection offerte par l'immunité collective.</p> <p>Comparaison des variantes de l'antigène fHBP exprimées par les souches pathogènes et les souches de portage de MenB</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>17 variantes courantes de l'antigène fHBP exprimées tant par les isolats de souches pathogènes associées aux infections invasives à méningocoque (qui représentent 83 % des isolats de souches pathogènes) et les isolats de souches de portage (qui représentent &gt; 90 % des isolats analysés) chez les adolescents et les jeunes adultes</li> <li>16 variantes de l'antigène fHBP (89 %) prévalentes dans les isolats prélevés des adolescents et des jeunes adultes et prévalentes (78 %) des isolats prélevés des nourrissons atteints d'une infection invasive à méningocoque</li> </ul> <p>** Séroprotection : titre hSBA <math>\geq</math> 1:4, en utilisant les titres hSBA dirigés contre les souches de MenB pathogènes exprimant les</p>	II-2	Passable



DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																																																																																																			
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité																																																																																																		
		* fHBP = protéine de liaison au facteur H	sommaires de ces études sont présentés plus loin dans le tableau.	variantes A05, B02, A22, B44, B24, A04, A56, B03 et B16 de l'antigène fHBP au départ et 1 mois après la troisième dose																																																																																																				
Harris <i>et al.</i> (2017)	Vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086 (120 µg), administré selon un calendrier de 3 doses	<p>Analyse de l'immunogénicité dans les échantillons de sérum prélevés lors de trois essais cliniques antérieurs*</p> <p>Échantillons sélectionnés selon une méthode non biaisée, sans égard aux données relatives aux titres hSBA antérieurs</p> <p>Algorithme non biaisé utilisé pour sélectionner les souches de MenB tests prévalentes aux É.-U. et en Europe ainsi que lors de 2 éclosions sur des campus universitaires des É.-U. (pour 14 variantes différentes de l'antigène fHBP†)</p> <p>Toutes les variantes de l'antigène fHBP (à l'exception de la variante A05) étaient hétérologues par rapport à celles</p>	Adolescents de 11 à 18 ans et adultes de 18 à 25 ans inscrits à 3 essais cliniques antérieurs	<p>Séroprotection**</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Variante de la fHBP</th> <th rowspan="2">Dose</th> <th colspan="2">Proportion de participants répondant à la vaccination (%)</th> </tr> <tr> <th>Adolescents</th> <th>Adultes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">A04</td> <td>2</td> <td>100</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>100</td> <td>93,3</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">A05</td> <td>2</td> <td>89</td> <td>88-95,8</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>97,4</td> <td>95,8-100</td> </tr> <tr> <td>A07</td> <td>3</td> <td>71,4</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>A12</td> <td>3</td> <td>61,7</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">A19</td> <td>2</td> <td>66,7</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>95,8</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">A22</td> <td>2</td> <td>88,7</td> <td>60-75</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>88-95</td> <td>88,2-94,7</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">A56</td> <td>2</td> <td>94,9</td> <td>87,5</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>87,5</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">B02</td> <td>2</td> <td>77,9</td> <td>92</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>84,6</td> <td>95,8</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">B03</td> <td>2</td> <td>33,3</td> <td>46,2</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>75,6</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">B09</td> <td>2</td> <td>-</td> <td>31,8-56,5</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>-</td> <td>55,6-75,0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">B16</td> <td>2</td> <td>-</td> <td>54,5-61,9</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>-</td> <td>68,4-75,0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">B24</td> <td>2</td> <td>55,6-77,8</td> <td>68,0</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>88,9-100</td> <td>81,0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">B44</td> <td>2</td> <td>68,7</td> <td>63,6-78,3</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>88,7</td> <td>83,3-94,7</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">B153</td> <td>2</td> <td>44,4-66,7</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>77,8-100</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Variante de la fHBP	Dose	Proportion de participants répondant à la vaccination (%)		Adolescents	Adultes	A04	2	100	75	3	100	93,3	A05	2	89	88-95,8	3	97,4	95,8-100	A07	3	71,4	-	A12	3	61,7	-	A19	2	66,7	-	3	95,8	-	A22	2	88,7	60-75	3	88-95	88,2-94,7	A56	2	94,9	87,5	3	87,5	100	B02	2	77,9	92	3	84,6	95,8	B03	2	33,3	46,2	3	75,6	85	B09	2	-	31,8-56,5	3	-	55,6-75,0	B16	2	-	54,5-61,9	3	-	68,4-75,0	B24	2	55,6-77,8	68,0	3	88,9-100	81,0	B44	2	68,7	63,6-78,3	3	88,7	83,3-94,7	B153	2	44,4-66,7	-	3	77,8-100	-	II-2	Passable
Variante de la fHBP	Dose	Proportion de participants répondant à la vaccination (%)																																																																																																						
		Adolescents	Adultes																																																																																																					
A04	2	100	75																																																																																																					
	3	100	93,3																																																																																																					
A05	2	89	88-95,8																																																																																																					
	3	97,4	95,8-100																																																																																																					
A07	3	71,4	-																																																																																																					
A12	3	61,7	-																																																																																																					
A19	2	66,7	-																																																																																																					
	3	95,8	-																																																																																																					
A22	2	88,7	60-75																																																																																																					
	3	88-95	88,2-94,7																																																																																																					
A56	2	94,9	87,5																																																																																																					
	3	87,5	100																																																																																																					
B02	2	77,9	92																																																																																																					
	3	84,6	95,8																																																																																																					
B03	2	33,3	46,2																																																																																																					
	3	75,6	85																																																																																																					
B09	2	-	31,8-56,5																																																																																																					
	3	-	55,6-75,0																																																																																																					
B16	2	-	54,5-61,9																																																																																																					
	3	-	68,4-75,0																																																																																																					
B24	2	55,6-77,8	68,0																																																																																																					
	3	88,9-100	81,0																																																																																																					
B44	2	68,7	63,6-78,3																																																																																																					
	3	88,7	83,3-94,7																																																																																																					
B153	2	44,4-66,7	-																																																																																																					
	3	77,8-100	-																																																																																																					

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
		<p>présentes dans le vaccin.</p> <p>* Publications de Marshall <i>et al.</i> (2013) et Richmond <i>et al.</i> (2012a) – voir plus loin; ainsi que la présentation lors d'une conférence par Vesikari <i>et al.</i> (2014), possiblement publiée ultérieurement sous Vesikari <i>et al.</i> (2015) – voir plus loin.</p> <p>† fHBP = protéine de liaison au facteur H</p>		<p>** Séroprotection : proportion des sujets chez qui le dosage des anticorps sériques bactéricides utilisant le sérum humain comme source de complément (hSBA) a produit des titres d'anticorps dirigés contre les souches de MenB tests (1 mois après la deuxième dose et 1 mois après la troisième dose) <math>\geq 1:8</math>, une valeur plus rigoureuse que le seuil qui est accepté comme corrélat de protection (titre hSBA <math>\geq 1:4</math>)</p>		
Lujan <i>et al.</i> (2017)	Vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086 (120 µg), selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 2 et 6)	<p>Étude sur l'immunogénicité postautorisation</p> <p>Quinze souches de MenB tests représentant 8 variantes de l'antigène fHBP (A19 [× 3], A23, A25, A76, B01 [× 4], B15 [× 3], B276, B510) et provenant : d'éclotions récentes sur des campus universitaires des É.-U. (n = 6), de régions hyperendémiques au Canada et en Norvège (n = 3), d'États touchés</p>	<p>Microbiologiste et travailleurs de la santé</p> <p>Hôpital pour enfants UCSF-Benioff Children's Hospital d'Oakland (n = 13)*</p> <p>École de médecine de l'université du Massachusetts (n = 5)*</p> <p>Âge médian : 40 ans (intervalle : 24-66 ans)</p> <p>* Le nombre de participants ayant contribué aux analyses finales d'immunogénicité pour chaque point</p>	<p>Résultat principal : séroconversion<sup>†</sup></p> <p>1) Après la deuxième dose (n = 17)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 70\%</math> des sujets pour 3 des 6 variantes de la sous-famille A (1 des 3 isolats exprimant A19, A23, A76)</li> <li>• <math>\geq 70\%</math> des sujets pour 2 des 9 variantes de la sous-famille B (1 des 4 isolats exprimant B01, B510)</li> </ul> <p>2) Après la troisième dose (n = 15)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&gt; 70\%</math> des sujets pour toutes les variantes de la sous-famille A (A19, A23, A25, A76)</li> <li>• <math>&gt; 70\%</math> des sujets pour 7 des 9 variantes de la sous-famille B (3 des 4 isolats exprimant B01, 2 des 3 isolats exprimant B15, B276, B510)</li> </ul> <p>Résultats secondaires</p> <p>3) MGTr</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baisse rapide des titres entre 1 mois et 4 à 6 mois après la deuxième dose</li> <li>• Forte réponse immunitaire secondaire 1 mois après la troisième dose</li> </ul>	II-2	Passable/mauvaise

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
		<p>par des infections à MenB endémiques aux É.-U. (n = 5) et d'une souche mutante ayant un faible degré d'expression de l'antigène fHBP (n = 1)</p> <p>L'immunogénicité à l'égard des souches de MenB tests évaluée au moyen des titres hSBA un mois après la deuxième dose et un mois après la troisième dose</p> <p>Les moyennes géométriques des titres exprimées par la réciproque des dilutions (MGTr) ont également été évaluées à divers points temporels après la vaccination : 1 mois après la deuxième dose (n = 17), 1 mois après la troisième dose (n = 15) et 4 à 6 mois après la deuxième dose (n = 10); les sujets chez qui les titres antérieurs à la vaccination &gt; 1:8 ont été exclus.</p>	temporel et pour chaque souche de MenB test varie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Après la deuxième dose                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MGTr : environ 15-70 (A19, A23, A25, A76)</li> <li>▪ MGTr : environ 8-25 (B01, B15, B276, B510)</li> </ul> </li> <li>Après la troisième dose                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MGTr : de 33 à &gt; 151 (A19, A23, A25, A76)</li> <li>▪ MGTr : 22-76 (B01, B15, B276, B510)</li> </ul> </li> </ul> <p>4) Séroprotection**</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chez 94-100 % des sujets, contre toutes les souches de MenB tests exprimant certaines variantes de la fHBP, 1 mois après la troisième dose</li> <li>• De 9 à 11 mois après la troisième dose :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chez 27-80 % des sujets, contre un sous-ensemble de 3 variantes de la sous-famille A (A19 [× 2], A25)</li> <li>▪ Chez 33-85 % des sujets, contre un sous-ensemble de 6 variantes de la sous-famille B (B01 [× 3], B15 [× 3], B276)</li> </ul> </li> </ul> <p>† Séroconversion : proportion des sujets qui ont présenté des titres hSBA ≥ 4 fois plus élevés 1 mois après la deuxième ou la troisième dose que les titres avant la vaccination. Si le titre hSBA au départ &lt; 1:4, la réaction de protection était définie par un titre hSBA ≥ 1:16.</p> <p>** Séroprotection : proportion de sujets chez qui le dosage des anticorps sériques bactéricides utilisant le sérum humain comme source de complément (hSBA) a produit des titres d'anticorps dirigés contre les souches de MenB tests ≥ 1:4</p>		

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
		La persistance des titres hSBA a été évaluée au moyen des échantillons prélevés 9 à 11 mois après la troisième dose (n = 10-13).				
Marshall <i>et al.</i> (2013)	Vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086 (120 µg), selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 1 et 6)	<p>Essai ouvert de phase 2</p> <p>Australie</p> <p>Multicentrique (n = 3)</p> <p>Souches de MenB tests sélectionnées et représentant &gt; 90 % des variantes de la fHBP exprimées dans les isolats pathogènes (A05, B02, A22, B44, B24) aux É.-U. et en Europe</p> <p>Le sérum de tous les participants a servi à évaluer les titres hSBA dirigés contre les variantes de la fHBP homologue (A05) ou pratiquement homologue (B02) aux variantes contenues dans le vaccin.</p> <p>Le sérum de sous-ensembles de participants âgés de 18</p>	<p>Adultes de 18 à 40 ans en bonne santé (n = 60)</p> <p>Âge moyen : 28,6 ± 6,7 ans</p> <p>Femmes : 73,3 %</p>	<p>1) Séroconversion<sup>†</sup></p> <p>La proportion de sujets ayant obtenu une séroconversion avait tendance à augmenter dans les groupes recevant une dose élevée.</p> <p>Après la deuxième dose : 58,3-65,5 %</p> <p>Après la troisième dose : 70,7-94,7 %</p> <p>2) Séroprotection*</p> <p>Après la deuxième dose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Environ 70-85 % (A05, B02, A22, B44)</li> <li>• Environ 75 % (B24)</li> </ul> <p>Après la troisième dose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 94 % (A05, B02, A22, B44)</li> <li>• 81,0 % (B24)</li> </ul> <p>3) MGT</p> <p>Après la deuxième dose</p> <p>MGT hSBA : non calculée** (A05, B02, B24); environ 100 (A22); environ 50-60 (B44)</p> <p>Après la troisième dose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MGT hSBA : 37,8-109,6 (A05, A22, B02, B24, B44)</li> </ul> <p><sup>†</sup> La séroconversion était définie par des titres hSBA ≥ 4 fois plus élevés que les titres avant la vaccination.</p> <p>* La séroprotection était définie par des titres hSBA dirigés contre des souches de MenB exprimant les variantes de la fHBP homologues (A05) ou pratiquement homologues (B02) à celles du</p>	II-2	Passable/ mauvaise

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
		à 25 ans a servi à évaluer les titres hSBA dirigés contre les autres variantes de la fHBP (A22, B24, B44).		vaccin ainsi que des variantes additionnelles (A22, B44, B24) $\geq 1:4$ .  ** Non calculée si > 25 % des données sont inférieures à la limite inférieure de quantification (titre hSBA = 1:4)		
Marshall <i>et al.</i> (2017)	Vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086 (120 µg), selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 2 et 6)	Essai de phase 2 randomisé, contrôlé par placebo et mené avec simple insu (février 2009-mars 2014)  Australie, Pologne, Espagne  Multicentrique (n = 25)  Deuxième étape d'une étude visant à évaluer la réponse immunitaire jusqu'à 48 mois après la troisième dose  Échantillons sanguins prélevés à 6, 12, 24 et 48 mois après la troisième dose  Titres hSBA dirigés contre 4 souches de MenB tests exprimant des variantes de la fHBP hétérologues par rapport aux variantes contenues dans le vaccin (A22, B24, A56, B44)	Adolescents de 11-18 ans en bonne santé (n = 170)**  ** Le nombre de participants ayant contribué aux analyses d'immunogénicité pour chaque point temporel et pour chaque souche de MenB test varie.	Séroprotection <sup>†</sup> 1) Persistance des titres hSBA (6 à 48 mois après la troisième dose) <ul style="list-style-type: none"> <li>Après une baisse initiale des titres dirigés contre les quatre souches de MenB tests (A22, A56, B24, B44) 6 mois après la troisième dose, les titres étaient généralement stables pendant 48 mois.</li> </ul> A22, A56 et B24 > 50 % des participants recevant le vaccin ont démontré une séroprotection à chaque point temporel suivant la troisième dose <ul style="list-style-type: none"> <li>6 mois : 57-89 %</li> <li>12 mois : 54-69 %</li> <li>24 mois : 53-54 %</li> <li>48 mois : 51-59 %</li> </ul> B44 Proportion des participants recevant le vaccin qui ont démontré une séroprotection à chaque point temporel suivant la troisième dose <ul style="list-style-type: none"> <li>6 mois : 37 %</li> <li>12 mois : 29 %</li> <li>24 mois : 22 %</li> <li>48 mois : 20 %</li> </ul> 2) 19 % (8/42) des participants ont obtenu une réponse composite (séroprotection contre les 4 souches-tests) à 48 mois après à troisième dose  Moyenne géométrique des titres (MGT)	I	Passable

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
		Les souches-tests reflètent la diversité des sérogroupes et représentent > 90 % des isolats associés aux infections invasives à méningocoque qui sont en circulation aux É.-U. et en Europe.		<p>Les MGT d'hSBA dirigés contre toutes les souches de MenB tests sont restés stables du mois 12 au mois 48 et au-delà du corrélat de protection du mois 6 au mois 48 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A22 : 19,3-21,6</li> <li>• A56 : 16,2-49,8</li> <li>• B24 : 11,3-12,6</li> <li>• B44 : 6,6-8,5</li> </ul> <p>† Proportion des participants ayant obtenu un titre hSBA ≥ la limite inférieure de quantification de 1:8 (souches-tests exprimant les variantes A56, B24 et B44) ou de 1:16 (A22), une évaluation plus conservatrice que celle qui se base sur la limite de détection (titre de hSBA de 1:4) acceptée comme étant le corrélat de protection</p>		
Muse <i>et al.</i> (2016)	<p>Vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086 (120 µg), selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 2 et 6)</p> <p>Vaccin conjugué quadrivalent contre le méningocoque (MCV4)</p> <p>Vaccin acellulaire contre la diphtérie, la coqueluche et le tétanos (dcaT)</p>	<p>Essai clinique de phase 2 randomisé et contrôlé</p> <p>É.-U.</p> <p>Multicentrique (n = 80)</p> <p>Souches de MenB tests sélectionnées, exprimant les deux variantes de la fHBP hétérologues par rapport à celles présentes dans le vaccin qui sont les plus prévalentes aux É.-U. (A22, B24)</p>	<p>Enfants en bonne santé de 10-12 ans</p> <p>Enfants répartis de façon aléatoire (1:1:1) dans les trois groupes suivants :</p> <p>1) MCV4 + dcaT + rLP2086 (n = 888)</p> <p>(2) MCV4 + dcaT (n = 878)</p> <p>3) rLP2086 seul (n = 882)</p>	<p>Non-infériorité de la réponse immunitaire</p> <p>1) MCV4 + dcaT + rLP2086 comparativement au MCV4 + dcaT seuls</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Critère de non-infériorité* atteint pour 6 antigènes du dcaT et 4 antigènes du MCV4</li> <li>• Les rapports de MGT variaient de 0,88 à 1,02</li> </ul> <p>2) MCV4 + dcaT + rLP2086 comparativement au vaccin bivalent rLP2086 seul</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Critère de non-infériorité* atteint pour les deux antigènes rLP2086 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A22 : 0,92 (IC à 95 % : 0,84-1,02)</li> <li>▪ B24 : 0,90 (IC à 95 % : 0,82-1,00)</li> </ul> </li> </ul> <p>Réponse des anticorps bactéricides protecteurs avec MCV4 + dcaT + rLP208 (des réponses similaires ont été observées avec rLP208 seul)</p> <p>3) Séroprotection†</p> <p>Après la deuxième dose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A22 : 68,0 % (IC à 95 % : 65,4-70,5)</li> <li>• B24 : 64,2 % (IC à 95 % : 61,5-66,8)</li> </ul> <p>Après la troisième dose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A22 : 89,4 % (IC à 95 % : 87,7-91,0)</li> <li>• B24 : 91,3 % (IC à 95 % : 89,7-92,8)</li> </ul>	I	Passable



DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
				<p>4) Séroconversion**</p> <p>Après la deuxième dose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A22 : 64,3 % (IC à 95 % : 60,5-67,9)</li> <li>• B24 : 56,3 % (IC à 95 % : 52,4-60,2)</li> </ul> <p>Après la troisième dose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A22 : 84,0 % (IC à 95 % : 81,0-86,6)</li> <li>• B24 : 85,7 % (IC à 95 % : 82,8-88,3)</li> </ul> <p>5) Réponse composite (proportion de sujets obtenant une séroconversion contre tous les antigènes contenus dans les vaccins MCV4 et dcaT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MCV4 + dcaT + rLP2086 : 68,1-98,6 %</li> <li>• MCV4 + dcaT seuls : 72,7-98,3 %</li> </ul> <p>* Critère de non-infériorité du facteur 1,5 : la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % des rapports de MGT était &gt; 0,67 pour tous les antigènes des vaccins dcaT et MCV4 et pour les deux souches de MenB tests.</p> <p>† Séroprotection : proportion de sujets chez qui le dosage des anticorps sériques bactéricides utilisant le sérum humain comme source de complément (hSBA) a produit des titres d'anticorps ≥ limite inférieure de quantification (≥ 1:8 pour B24 et ≥ 1:16 pour A22) dans les échantillons sanguins prélevés à chaque point temporel</p> <p>** Séroconversion : proportion de sujets qui ont présenté des titres hSBA ≥ 4 fois plus élevés (si les titres hSBA au départ &lt; 1:4, la réaction de protection était définie par des titres hSBA ≥ 1:16; pour les sujets qui avaient des titres hSBA au départ ≥ 1:4, une réponse substantielle était définie par des titres hSBA ≥ 4 fois plus élevés, soit ≥ 4 fois la limite inférieure de quantification ou ≥ 4 fois les titres au départ, selon la valeur la plus élevée)</p>		
Nissen <i>et al.</i> (2013)	Vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086, administré selon un calendrier de	Essai clinique de phase 1/2 randomisé et contrôlé (novembre 2006-janvier 2008)	Enfants et adolescents de 8-14 ans en bonne santé (n = 127)	<p>Séroprotection*</p> <p>Après la deuxième dose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A05, B02 : environ 25-85 %</li> <li>• A22, B09, B24 : environ &lt; 30 % (à l'exception des doses de 60 µg et de 200 µg de rLP2086 contre A22 : séroprotection &gt; 40 %)</li> </ul>	I	Passable

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
	3 doses (aux mois 0, 1 et 6)  Vaccin contre le virus de l'hépatite A (VHA) et de l'hépatite B (Twinrix)	Australie  Multiples centres hospitaliers (n = 6)  Immunogénicité évaluée dans les échantillons de sérum prélevés immédiatement avant l'administration de la première dose du vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086 (titres de départ) et 1 mois après les deuxième et troisième doses  Les titres hSBA dirigés contre les 5 souches de MenB tests exprimant des variantes homologues (A05), pratiquement homologues (B02) et hétérologues (A22, B09, B24) par rapport aux antigènes présents dans le vaccin et représentant 4 des 6 sous-groupes du vaccin bivalent rLP2086	Les enfants ont été répartis au hasard dans quatre groupes : 1) rLP2086 à 20 µg (n = 16) 2) rLP2086 à 60 µg (n = 45) 3) rLP2086 à 200 µg (n = 45) 4) Twinrix (n = 21)	Après la troisième dose <ul style="list-style-type: none"> <li>• A05, B02 : 68,8-97,7 %</li> <li>• A22, B09, B24 : environ &lt; 60 % (à l'exception de la dose de 60 µg de rLP2086 contre B24 : séroprotection &gt; 60 %)</li> </ul> Séroconversion† Après la deuxième dose <ul style="list-style-type: none"> <li>• A05, B02 : environ 20-82 %</li> <li>• A22, B09, B24 : environ 5-50 % (mais seulement aux doses élevées de 60 µg et de 200 µg de rLP2086)</li> </ul> Après la troisième dose <ul style="list-style-type: none"> <li>• A05, B02 : 68,8-95,3 %</li> <li>• A22, B09, B24 : environ 39,5-66,7 % (mais seulement aux doses élevées de 60 µg et de 200 µg de rLP2086)</li> </ul> MGT MGT d'IgG dirigés contre les antigènes rLP2086 (A05, A22, B02, B09, B24), <i>non les MGT hSBA</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose 2 : environ 500-1000</li> <li>• Dose 3 : environ &gt; 1000</li> </ul> * Séroprotection : protection de participants obtenant des titres hSBA > 1:4  † Séroconversion : titres hSBA ≥ 4 fois plus élevés 1 mois après la troisième dose que les titres avant la vaccination		
Ostergaard <i>et al.</i> (2017)	Vaccin bivalent contenant les antigènes	Essais multicentriques de phase 3 randomisés, contrôlés	Adolescents de 10 à 18 ans et adultes de 18 à 25 ans	1) Séroconversion* 4 souches de MenB tests (A22, A56, B24, B44) Adolescents :	I	Bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
	rLP2086 (120 µg), administré selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 2 et 6)  VHA	<p>et menés à l'insu de l'observateur</p> <p>Dix pays (Canada, Tchéquie, Danemark, Finlande, Allemagne, Italie, Pologne, Espagne, Royaume-Uni, É.-U.)</p> <p>Adolescents randomisés selon un rapport 5:2:2:3 pour recevoir un vaccin contre le VHA ou un vaccin rLP2086 de l'un de trois lots de fabrication</p> <p>Jeunes adultes randomisés selon un rapport 3:1 pour recevoir le vaccin rLP2086 ou une solution saline</p> <p>Quatre souches de MenB principales (A22, A56, B24, B44) et 10 souches secondaires (A06, A07, A12, A15, A19, A29, B03, B09, B15, B16), sélectionnées de manière non biaisée, représentatives des variantes de la fHBP exprimées par les souches pathogènes</p>	<p>Adolescents (n = 3 596) recrutés entre avril 2013 et juin 2015</p> <p>Adultes (n = 3 304) recrutés entre mai 2013 et juillet 2015</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deuxième dose : 56,0-85,3 %</li> <li>• Troisième dose : 78,8-90,2 %</li> </ul> <p>Adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deuxième dose : 54,6-85,6 %</li> <li>• Troisième dose : 78,9-89,7 %</li> </ul> <p>2) Séroprotection†</p> <p>a) 4 souches de MenB tests (A22, A56, B24, B44)</p> <p>Adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deuxième dose : 67,3-97,4 %</li> <li>• Troisième dose : 87,1-99,3 %</li> </ul> <p>b) Résultat composite à l'égard des 4 souches de MenB tests (A22, A56, B24, B44)</p> <p>Adolescents :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deuxième dose : 53,7 % (IC à 95 % : 50,9-56,5 %)</li> <li>• Troisième dose : 82,7 % (IC à 95 % : 80,4-84,7 %)</li> </ul> <p>Adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deuxième dose : 63,3 % (IC à 95 % : 61,1-65,6 %)</li> <li>• Troisième dose : 84,5 % (IC à 95 % : 82,7-86,1 %)</li> </ul> <p>c) 10 souches de MenB tests secondaires (A06, A07, A12, A15, A19, A29, B03, B09, B15, B16)</p> <p>Adolescents :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deuxième dose : 58,8-99,0 %</li> <li>• Troisième dose : 75,3-98,7 %</li> </ul> <p>Adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deuxième dose : 51,5-98,0 %</li> <li>• Troisième dose : 71,5-99,3 %</li> </ul> <p>3) MGT d'hSBA</p> <p>a) 4 souches de MenB tests (A22, A56, B24, B44)</p> <p>Adolescents :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deuxième dose : 14,3-130,0</li> <li>• Troisième dose : 23,7-218,4</li> </ul> <p>Adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deuxième dose : 21,7-113,3</li> <li>• Troisième dose : 46,3-175,3</li> </ul>		

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
		<p>en circulation en Europe et aux É.-U. ainsi que des variantes hétérologues par rapport à celles contenues dans le vaccin</p> <p>Immunogénicité évaluée un mois après la deuxième dose ainsi que la troisième dose du vaccin rLP2086 (pour les 4 souches principales) ou après la troisième dose (pour les 10 souches secondaires)</p> <p>Analyse postérieure des valeurs prédictives positives afin de déterminer si les réponses aux souches principales permettent de prédire la réponse immunitaire aux souches secondaires exprimant les antigènes fHBP de la même sous-famille</p>		<p>b) 10 souches de MenB tests secondaires (A06, A07, A12, A15, A19, A29, B03, B09, B15, B16)</p> <p>Adolescents :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deuxième dose : 13,1-68,1</li> <li>• Troisième dose : 21,4-93,6</li> </ul> <p>Adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deuxième dose : 11,8-87,4</li> <li>• Troisième dose : 20,7-97,0</li> </ul> <p>4) Valeur prédictive positive</p> <p>Adolescents :</p> <p>Sous-famille A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deuxième dose : 64,4-100 %</li> <li>• Troisième dose : 75,6-99,6 %</li> </ul> <p>Sous-famille B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deuxième dose : 78,9-100 %</li> <li>• Troisième dose : 86,4-99,6 %</li> </ul> <p>Adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deuxième dose : 61,6-100 %</li> <li>• Troisième dose : 72,2-100 %</li> </ul> <p>Sous-famille B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deuxième dose : 70,0-100 %</li> <li>• Troisième dose : 80,5-98,8 %</li> </ul> <p>* Séroconversion : chez les sujets qui avaient un titre hSBA au départ inférieur à la limite de détection ou &lt; 1:4, une hausse par un facteur 4 correspondait à un titre <math>\geq 1:16</math> ou <math>\geq</math> la limite inférieure de quantification, selon la valeur la plus élevée; chez les sujets qui avaient un titre hSBA au départ <math>\geq</math> la limite de détection (c.-à-d., titre hSBA <math>\geq 1:4</math>) et &lt; limite inférieure de quantification, une hausse par un facteur 4 correspondait à un titre hSBA <math>\geq 4</math> fois plus élevé que la limite inférieure de quantification; chez les sujets qui avaient un titre hSBA au départ <math>\geq</math> limite inférieure de quantification, une hausse par un facteur 4 correspondait à un titre hSBA <math>\geq 4</math> fois plus élevé que le titre de départ. La limite inférieure de quantification est le titre le plus faible pouvant être mesuré avec un degré acceptable de précision et qui demeure dans l'intervalle de dosage linéaire déterminé lors de la validation ou de la qualification.</p>		

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
				† Séroprotection : un titre hSBA ayant atteint ou dépassé la limite inférieure de quantification un mois après la troisième dose. La limite inférieure de quantification était soit 1:8 (A07, A15, A29, A56, B03, B09, B15, B16, B24, B44) ou 1:16 (A06, A12, A19, A22).		
Reiner <i>et al.</i> (2016)	Vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086 (120 µg), administré selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 2 et 6)	Essai ouvert de phase 2 à volet unique (février 2013-février 2014)  É.-U.  Unicentrique  Immunogénicité évaluée au moyen des titres hSBA dirigés contre quatre souches de MenB tests exprimant des antigènes hétérologues par rapport aux souches présentes dans le vaccin (A22, A56, B24, B44) ainsi que 4 des 6 principaux sous-groupes phylogéniques, représentant > 90 % des souches pathogènes aux É.-U. et en Europe	Employés de laboratoire qui travaillent en contact direct avec des échantillons de <i>N. meningitidis</i> du sérogroupe B pathogènes dans le cadre du programme de développement du vaccin bivalent rLP2086 (N = 13)*  24-62 ans (moyenne : 44 ans)  Femmes : 69 %  * Le nombre de participants ayant contribué aux analyses d'immunogénicité pour chaque point temporel et pour chaque souche de MenB test varie.	Séroprotection† Seulement 6 sujets avaient des résultats évaluable sur le plan de l'immunogénicité  Après la deuxième dose <ul style="list-style-type: none"> <li>• A22 : 60 % (3/5)</li> <li>• A56, B24 : 100 % (6/6)</li> <li>• B44 : 50 % (3/6)</li> </ul> Après la troisième dose <ul style="list-style-type: none"> <li>• A22, A56, B24 : 100 % (6/6)</li> <li>• B44 : 50 % (3/6)</li> </ul> Réponse composite Après la deuxième dose : 60 % (3/5) [A22, A56, B24, B44] Après la troisième dose : 60 % (3/5) [A22, A56, B24, B44]  Séroconversion** Après la troisième dose <ul style="list-style-type: none"> <li>• A22 : 83 % (5/6)</li> <li>• A56 : 100 % (5/5)</li> <li>• B24 : 67 % (4/6)</li> <li>• B44 : 50 % (3/6)</li> </ul> † Immunogénicité évaluée un mois après les deuxième et troisième doses de vaccin bivalent rLP2086. La réaction de protection était évaluée en fonction de la proportion de sujets chez qui le dosage des anticorps sériques bactéricides utilisant le sérum humain comme source de complément (hSBA) a produit des titres ≥ la limite inférieure de quantification (≥ 1:8 pour A56, B24, B44 et ≥ 1:16 et A22). Ces limites inférieures de quantification sont plus rigoureuses que la valeur acceptée comme corrélat de protection (titre hSBA ≥ 1:4).	II-2	Passable/ mauvaise

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
				** Séroconversion : titres hSBA $\geq$ 4 fois plus élevés 1 mois après la troisième dose que les titres avant la vaccination		
Richmond <i>et al.</i> (2012a)	<p>Vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086, selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 2, 6-9*)</p> <p>* Protocole ajusté pour prolonger la période d'administration de la troisième dose en raison d'une pause définie par le protocole pour étudier un événement indésirable grave (ÉIG) (épisode d'anaphylaxie)</p>	<p>Essai de phase 2 randomisé, contrôlé par placebo et mené avec simple insu (février 2009-mai 2010)</p> <p>Australie, Pologne, Espagne</p> <p>Multicentrique (n = 25)</p> <p>Trois formulations posologiques du vaccin (60 µg, 120 µg, 200 µg)</p> <p>Échantillons sanguins prélevés 1 mois après les deuxième et troisième doses du vaccin bivalent rLP2086</p> <p>Les titres hSBA dirigés contre 8 souches de MenB (A04, A05, B02, B03, A56, B44, A22, B24) représentant la diversité des souches en circulation entre 2000 et 2005 aux É.-U. et en Europe et associées à des infections invasives à méningocoque</p>	<p>Adolescents en bonne santé de 11-18 ans (N = 536)*</p> <p>Placebo : n = 121*</p> <p>Vaccin bivalent rLP2086 (60 µg) : n = 22</p> <p>Vaccin bivalent rLP2086 (120 µg) : n = 198</p> <p>Vaccin bivalent rLP2086 (200 µg) : n = 195</p> <p>* Le nombre de participants ayant contribué aux analyses d'immunogénicité pour chaque point temporel et pour chaque souche de MenB test varie.</p>	<p>Séroprotection<sup>†</sup> (n = 349)</p> <p>Après la deuxième dose A04, A05, A56, B02, B03, B44 : environ 35-100 % des participants ayant reçu la dose de 120 µg ou de 200 µg du vaccin rLP2086</p> <p>Après la troisième dose A04, A05, A56, B02, B03, B44 : environ 67,9-100 % des participants ayant reçu la dose de 120 µg ou de 200 µg du vaccin rLP2086</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>L'augmentation de la dose du vaccin (120 µg et 200 µg) n'a pas entraîné de hausse proportionnelle de la réponse immunitaire.</li> </ul> <p>Séroconversion** (n = 40)<sup>††</sup></p> <p>Après la troisième dose A22 : 88,0 % (IC à 95 % : 68,8-97,5) B24 : 83,9 % (IC à 95 % : 66,3-94,5)</p> <p><sup>†</sup> Séroprotection : participants ayant obtenu un titre hSBA <math>\geq</math> limite inférieure de quantification (variant de 1:7 à 1:18 selon le dosage d'hSBA et la souche), une évaluation plus conservatrice que celle qui se base sur la limite de détection (titre hSBA de 1:4) acceptée comme étant le corrélat de protection</p> <p>** Séroconversion : hausse par un facteur 4 des titres hSBA</p> <p><sup>††</sup> Sous-ensemble de 40 participants ayant reçu la dose de 120 µg, choisis par un générateur de nombres aléatoires et dont les échantillons ont été soumis à une analyse de la séroconversion contre les souches de MenB exprimant les variantes A22 et B24</p>	I	Passable



DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
Richmond <i>et al.</i> (2012b)	Vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086, administré selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 1 et 6)	<p>Essai contrôlé randomisé de phase 1 avec double insu (mars 2006-mai 2007)</p> <p>Première étude sur le vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086 chez les humains</p> <p>Australie</p> <p>Multicentrique (n = 3)</p> <p>Évaluation de l'immunogénicité contre 6 souches de MenB tests exprimant les variantes de fHBP des sous-familles A et B (A05, A17, A22, B02, B09, B24)</p>	<p>Adultes de 18-25 ans en bonne santé (N = 103)*</p> <p>Âge moyen : 22 ans; femmes : 72 %</p> <p>Participants randomisés (2:1) pour recevoir le vaccin (une des trois doses) ou le placebo</p> <p>Placebo : n = 35</p> <p>Vaccin bivalent rLP2086 (20 µg) : n = 21</p> <p>Vaccin bivalent rLP2086 (60 µg) : n = 23</p> <p>Vaccin bivalent rLP2086 (200 µg) : n = 24</p> <p>* Le nombre de participants ayant contribué aux analyses d'immunogénicité pour chaque point temporel et pour chaque souche de MenB test varie.</p>	<p>MGT IgG dirigés contre les antigènes rLP2086 A05, B01</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hausse des MGT d'IgG par un facteur 19-168 après la deuxième dose, peu importe la dose</li> <li>• Hausse des MGT après la troisième dose, mais seulement chez les participants ayant reçu les doses de 60 µg et de 200 µg</li> <li>• De manière générale, les MGT augmentaient avec la dose du vaccin, mais les intervalles de confiance à 95 % se chevauchaient.</li> <li>• Les titres les plus élevés ont été mesurés avec la dose de 200 µg, peu importe le point temporel.</li> </ul> <p>MGT d'hSBA A05, A17, A22, B02, B09, B24</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hausse des MGT avec l'augmentation de la dose</li> <li>• Les doses de 60 µg et de 200 µg étaient généralement plus immunogènes que la dose de 20 µg</li> <li>• À la dose de 200 µg, après la deuxième dose : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ environ &gt; 15 (A05, A17, A22, B02, B09, B24)</li> <li>▪ &gt; 100 (A05, A17, B09)</li> </ul> </li> <li>• À la dose de 200 µg, après la troisième dose : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt; 60 (A05, A17, A22, B02, B09, B24)</li> <li>▪ &gt; 100 (A05, A17, A22, B02)</li> </ul> </li> </ul> <p>Séroprotection** A05, A17, A22, B02, B09, B24</p> <p>Après la deuxième dose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Placebo : environ 15-40 %</li> <li>▪ 20 µg : environ 40-80 %</li> <li>▪ 60 µg : environ 35-95 %</li> <li>▪ 200 µg : environ 65-100 %</li> </ul> <p>Après la troisième dose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Placebo : 16-52 %</li> <li>▪ 20 µg : environ 47-90 %</li> <li>▪ 60 µg : environ 75-100 %</li> </ul>	I	Passable

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 200 µg : environ 88-100 %</li> </ul> <p>Séroconversion† A05, A17, A22, B02, B09, B24</p> <p>Après la deuxième dose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Placebo : 0-11,8 %</li> <li>▪ 20 µg : environ 15,8-73,7 %</li> <li>▪ 60 µg : environ 27,3-81,8 %</li> <li>▪ 200 µg : environ 42,9-90,0 %</li> </ul> <p>Après la troisième dose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Placebo : 0-22,6 %</li> <li>▪ 20 µg : environ 22,2-83,3 %</li> <li>▪ 60 µg : environ 55,0-95,0 %</li> <li>▪ 200 µg : environ 50,0-100,0 %</li> </ul> <p>** Séroprotection : Proportion de participants ayant obtenu des titres hSBA dirigés contre chacune des 6 souches de MenB tests ≥ 1:4</p> <p>†Séroconversion des hSBA : proportion des participants ayant obtenu une hausse par un facteur ≥ 4 des titres hSBA; si les titres de départ étaient inférieurs à la limite de quantification de 1:4, un titre post-vaccination de 1:8 était nécessaire pour la séroconversion.</p>		
Senders <i>et al.</i> (2016)	<p>Vaccin bivalent rLP2086 (120 µg), administré selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 2 et 6)</p> <p>Vaccin VPH4 (quadrivalent contre le virus du papillome humain)</p>	<p>ECR de phase 2</p> <p>É.-U.</p> <p>Multicentrique (n = 63)</p> <p>Échantillons pour les analyses d'immunogénicité prélevés avant la dose 1 et environ 1 mois après les doses 2 et 3</p>	<p>Adolescents en bonne santé (11-17 ans) (n = 2 483)</p> <p>Âge moyen : 13,6 ans</p> <p>Garçons : 66,5 %</p> <p>Participants répartis de façon aléatoire (2:2:1) dans les trois groupes suivants :</p>	<p>Non-infériorité de la réponse immunitaire induite par les vaccins rLP2086 + VPH4 comparativement au vaccin bivalent rLP2086 seul</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Critères de non-infériorité* atteints pour les rapports de MGT contre les souches-tests de MenB                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A22 : 0,92 (IC à 95 % : 0,85-1,00)</li> <li>▪ B24 : 0,92 (IC à 95 % : 0,84-1,01)</li> </ul> </li> </ul> <p>Non-infériorité de la réponse immunitaire induite par le vaccin bivalent rLP2086 + VPH4 comparativement au vaccin VPH4 seul</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Critères de non-infériorité* atteints pour les rapports de MGT contre 3 des 4 antigènes du vaccin VPH4                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VPH6 : 0,82 (0,72-0,94)</li> </ul> </li> </ul>	I	Bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
		Analyses d'immunogénicité après la dose 3 contre quatre souches-tests de MenB (A22, A56, B24, B44) à l'aide des protéines fHBP des sous-familles A et B représentant > 90 % des isolats associés à l'infection aux É.-U. et en Europe	<p>Groupe 1 : rLP2086 + VPH4 (n = 992)</p> <p>Groupe 2 : rLP2086 + solution saline (n = 990)</p> <p>Groupe 3 : solution saline + VPH4 (n = 501)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VPH11 : 0,82 (0,74-0,91)</li> <li>▪ VPH16 : 0,78 (0,68-0,88)</li> <li>▪ VPH18 : 0,71 (0,62-0,81)</li> </ul> <p>Séroprotection<sup>†</sup> (a) Vaccin bivalent rLP2086 + HPV4 Proportion de participants présentant des titres hSBA indicateurs d'une séroprotection contre quatre souches-tests de MenB</p> <p>A22</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose 2 : 83,0 % (IC à 95 % : 80,2-85,5)</li> <li>• Dose 3 : 94,0 % (IC à 95 % : 92,2-95,6)</li> </ul> <p>A56</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose 2 : 97,5 % (IC à 95 % : 96,1-98,4)</li> <li>• Dose 3 : 98,9 % (IC à 95 % : 97,9-99,5)</li> </ul> <p>B24</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose 2 : 70,6 % (IC à 95 % : 67,3-73,8)</li> <li>• Dose 3 : 90,5 % (IC à 95 % : 88,2-92,4)</li> </ul> <p>B44</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose 2 : 54,5 % (IC à 95 % : 51,0-58,1)</li> <li>• Dose 3 : 82,7 % (IC à 95 % : 79,9-85,3)</li> </ul> <p>(b) Vaccin bivalent rLP2086 seul</p> <p>A22</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose 2 : 85,8 % (IC à 95 % : 83,2-88,1)</li> <li>• Dose 3 : 96,3 % (IC à 95 % : 94,7-97,5)</li> </ul> <p>A56</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose 2 : 98,5 % (IC à 95 % : 97,4-99,2)</li> <li>• Dose 3 : 99,4 % (IC à 95 % : 98,6-99,8)</li> </ul> <p>B24</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose 2 : 74,2 % (IC à 95 % : 70,9-77,2)</li> <li>• Dose 3 : 92,6 % (IC à 95 % : 90,5-94,3)</li> </ul> <p>B44</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose 2 : 57,1 % (IC à 95 % : 53,5-60,6)</li> <li>• Dose 3 : 85,7 % (IC à 95 % : 83,0-88,0)</li> </ul> <p>Réponse composite<sup>††</sup> obtenue par :</p>		

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
				<ul style="list-style-type: none"> <li>Dose 2 : 49,9 % (vaccin bivalent rLP2086 + VPH4) et 51,9 % (vaccin bivalent rLP2086 seul)</li> <li>Dose 3 : 81,0 % (vaccin bivalent rLP2086 + VPH4) et 83,9 % (vaccin bivalent rLP2086 seul)</li> </ul> <p>Séroconversion** des titres hSBA contre quatre souches-tests de MenB dans les deux groupes ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086</p> <p>A56</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dose 2 : 92 %</li> <li>Dose 3 : 95 %</li> </ul> <p>A22, B24, B44</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dose 2 : 46-74 %</li> <li>Dose 3 : 77-86 %</li> </ul> <p>* Critère de non-infériorité du facteur 1,5 : La limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % des rapports de MGT à 1 mois après la dose 3 était &gt; 0,67 pour chacun des antigènes du vaccin VPH4 et pour chacune des deux souches-tests de MenB</p> <p>† Séroprotection : proportion de sujets chez qui le dosage des anticorps sériques bactéricides utilisant le sérum humain comme source de complément (hSBA) a produit des titres d'anticorps ≥ la limite inférieure de quantification (≥ 1:8 pour A56, B24, B44 et ≥ 1:16 pour A22) dans les échantillons sanguins prélevés à chaque point temporel</p> <p>†† Réponse composite : séroprotection atteinte pour les quatre souches-tests de MenB contenant des antigènes fHBP</p> <p>** Séroconversion : proportion de sujets ayant obtenu une hausse par un facteur ≥ 4 des titres hSBA par rapport aux valeurs initiales</p>		
Sheldon <i>et al.</i> (2012)	Vaccin bivalent rLP2086 administré selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 2, 6-9)*	Essai de phase 1 randomisé, ouvert, contrôlé par placebo et sous surveillance active (avril 2009-mars 2010)	Adultes en bonne santé (18-40 ans) (n = 48) <sup>†</sup> Âge moyen : 28,8 ans Femmes : 60,4 %	<p>MGT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Importante augmentation des titres d'IgG spécifiques au vaccin bivalent rLP2086 dirigés contre les antigènes homologues du vaccin</li> <li>Les MGT ont eu tendance à augmenter avec chaque dose supplémentaire, mais la différence n'était pas significative.</li> </ul>	I	Mauvaise

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
	<p>Vaccin acellulaire contre la diphtérie, la coqueluche et le tétanos (dcaT) avec solution saline administré pour les doses 2 et 3</p> <p>* Protocole ajusté pour prolonger la période d'administration de la troisième dose en raison d'une pause définie par le protocole pour permettre d'étudier un ÉIG (épisode d'anaphylaxie) dans une étude distincte</p>	<p>É.-U.</p> <p>Un seul centre</p> <p>Sujets sélectionnés aléatoirement (rapport 1:1:1:1) pour recevoir le vaccin bivalent rLP2086 (60 µg, 120 µg ou 200 µg) ou le vaccin dcaT</p> <p>Titres d'IgG (MGT) contre les antigènes homologues du vaccin rLP2086 (A05, B02) évalués à partir des échantillons sanguins prélevés 1 mois après la dose 2 et la dose 3</p>	<p>Placebo (n = 12)</p> <p>Vaccin bivalent rLP2086 60 µg (n = 12) 120 µg (n = 12) 200 µg (n = 12)</p> <p>† Au total, n = 14 sujets se sont retirés après la randomisation : 5 parmi le groupe du dcaT et 9 parmi les divers groupes du rLP2086 (60 µg : 4, 120 µg : 2; 200 µg : 3). Par conséquent, le nombre de participants ayant contribué aux analyses de l'immunogénicité variait selon le groupe pour la dose 2 (n = 9-12) et la dose 3 (n = 7-10).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Après la dose 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>A05 : &gt; 1 000</li> <li>B02 : environ 1 000</li> </ul> </li> <li>Après la dose 3 <ul style="list-style-type: none"> <li>A05 : &gt; 1 000</li> <li>B02 : &gt; 1 000</li> </ul> </li> </ul>		
Taha <i>et al.</i> (2017)	Vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086 (120 µg), administré selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 2 et 6)	<p>Sous-analyse du sérum prélevé chez les sujets lors d'un précédent essai clinique de phase 2, randomisé, contrôlé par placebo et à simple insu du vaccin rLP2086*</p> <p>Souches-tests de MenB (une souche par éclosion) obtenues auprès de patients</p>	<p>Adolescents en bonne santé (11-18 ans)<sup>†</sup> (n = 15)</p> <p>11-13 ans : (n = 8, 53 %)</p> <p>14-18 ans : (n = 7, 47 %)</p> <p>† Échantillon de commodité prélevé chez des sujets ayant fourni suffisamment</p>	<p>Séroprotection**</p> <p>Après la dose 2 A22 : 47 % B24 : 40-60 % B44 : 93 % B03 : 67 % B228 : 60 %</p> <p>Après la dose 3 A22 : 73 % B24 : 73-87 % B44 : 100 % B03 : 100 % B228 : 100 %</p>	II-2	Passable/ mauvaise

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
		atteints d'une infection invasive à méningocoque lors des 6 éclosions de MenB en France (2011-2015)  Évaluation de l'immunogénicité contre les souches-tests de MenB (A22, B03, B24(2), B44, B228) hétérologues aux souches du vaccin et parmi les variantes les plus communes en France (à l'exception de B228), et qui se retrouvent aux É.-U. et dans d'autres pays d'Europe  * Vesikari <i>et al.</i> (2015), voir ci-dessous	de sérum pour évaluer aussi les titres hSBA	Séroconversion <sup>††</sup> Après la dose 2 A22 : 40 % B24 : 33-47 % B44 : 80 % B03 : 67 % B228 : 53 %  Après la dose 3 A22 : 73 % B24 : 60-73 % B44 : 100 % B03 : 100 % B228 : 87 %  ** Taux de séroprotection : proportion de sujets ayant un titre hSBA ≥ 1:4  †† Séroconversion : proportion de sujets ayant obtenu une hausse par un facteur ≥ 4 des titres hSBA par rapport aux valeurs initiales		
Vesikari <i>et al.</i> (2015)	Vaccin bivalent rLP2086 (120 µg)	Essai de phase 2 randomisé, à simple insu et multicentrique (mars 2011-août 2013)  République tchèque, Danemark, Finlande, Allemagne, Pologne, Espagne, Suède  Sujets répartis aléatoirement (3:3:3:2:1) dans 5 groupes selon un	Adolescents en bonne santé (11-18 ans) (n = 1 713)  Groupe 1 (0,1, 6 mois) n = 427  Groupe 2 (0, 2, 6 mois) n = 430  Groupe 3 (0, 6 mois) n = 427  Groupe 4 (0, 2 mois) n = 286	Séroprotection** après 3 doses Groupe des doses aux mois 0, 1, 6 • A22 : 91,7 % • A56 : 99,4 % • B24 : 89,0 % • B44 : 88,5 % Groupe des doses aux mois 0, 2, 6 • A22 : 95 % • A56 : 98,9 % • B24 : 88,4 % • B44 : 86,1 %  Séroprotection** après 2 doses Groupe des doses aux mois 0, 6 seulement • A22 : > 90 %	I	Bonne



DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
		<p>calendrier du vaccin bivalent rLP2086</p> <p>Évaluation de l'immunogénicité contre 4 souches-tests de MenB (A22, A56, B24, B44) hétérologues des souches du vaccin et représentant 4 des 6 principaux sous-groupes de variantes de la fHBP totalisant &gt; 90 % des isolats de l'infection invasive à méningocoque en circulation aux É.-U. et en Europe</p>	<p>Groupe 5 (0, 4 mois) n = 143</p> <p>Âge moyen : 14,4 ans</p> <p>49-52 % de filles</p> <p>Âge à la première injection : 36-37 % (11-13 ans); 63-64 % (14-18 ans)</p> <p>n = 1 450, évaluables pour l'immunogénicité*</p> <p>* Le nombre de participants ayant contribué aux analyses d'immunogénicité pour chaque point temporel et pour chaque souche-test de MenB varie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A56 : &gt; 98 %</li> <li>B24 : &gt; 69 %</li> <li>B44 : &gt; 70 %</li> </ul> <p>MGT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Augmentation à chaque dose du vaccin bivalent rLP2086</li> <li>Plus élevées chez les sujets ayant reçu 3 doses</li> <li>Plus élevées chez ceux ayant un intervalle plus long entre les doses (6 &gt; 4 &gt; 2 &gt; 1 mois)</li> </ul> <p>Groupe des doses aux mois 0, 1, 6</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A22 : 55,1; A56 : 152,9; B24 : 29,1; B44 : 40,3</li> </ul> <p>Groupe des doses aux mois 0, 2, 6</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A22 : 56,3; A56 : 155,6; B24 : 25,6; B44 : 35,0</li> </ul> <p>Après 2 doses (tous les groupes)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A22 : 37,1-48,4</li> <li>A56 : 104,9-125,6</li> <li>B24 : 14,7-20,6</li> <li>B44 : 17,8-22,5</li> </ul> <p>** Séroprotection : proportion de sujets chez qui le dosage des anticorps sériques bactéricides utilisant le sérum humain comme source de complément (hSBA) a produit des titres d'anticorps <math>\geq 1:8</math> pour les 4 souches-tests de MenB (A22, A56, B24, B44) un mois après les doses 2 ou 3. Des titres hSBA <math>\geq 1:8</math> constituent un indicateur plus conservateur de la séroprotection que des titres <math>\geq 1:4</math>, valeur reconnue comme corrélat de protection contre l'infection à méningocoque.</p>		
Vesikari <i>et al.</i> (2016)	Vaccin bivalent rLP2086 (120 µg), administré selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 2, 6)	<p>Essai de phase 2 randomisé, à simple insu et contrôlé par placebo</p> <p>Finlande, Allemagne, Pologne</p>	<p>Adolescents en bonne santé (11-18 ans) (n = 749)*</p> <p>Âge moyen : 13,9 ans</p>	<p>Non-infériorité** de la réponse immunitaire induite par le vaccin DCaT-VPI + vaccin bivalent rLP2086 comparativement au vaccin DCaT-VPI seul</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Critères de non-infériorité* atteints pour la différence en pourcentage de la proportion de personnes ayant présenté les taux d'anticorps préétablis contre les 9 antigènes du vaccin DCaT-VPI</li> </ul>	I	Passable

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE																											
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité																										
	Vaccin inactivé contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite (DCaT-VPI)	<p>Multicentrique (n = 34)</p> <p>Participants répartis aléatoirement (1:1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Groupe 1 (vaccin bivalent rLP2086 + DCaT-VPI)</li> <li>Groupe 2 (solution saline + DCaT-VPI)</li> </ul> <p>Échantillons pour les analyses d'immunogénicité prélevés avant la dose 1 et environ 1 mois après les doses 1, 2 et 3</p> <p>Sérum prélevé auprès de ~50 % des sujets dans chaque groupe testés contre les souches-tests de MenB A22 et B24 et de ~50 % dans chaque groupe testés contre les souches-tests A56 et B44</p> <p>Les souches-tests de MenB représentent &gt; 90 % des isolats causant les infections invasives à MenB aux É.-U. et en Europe.</p> <p>Journaux électroniques utilisés pour consigner</p>	<p>Groupe 1 : vaccin bivalent rLP2086 + DCaT-VPI (n = 373)</p> <p>Groupe 2 : solution saline + DCaT-VPI (n = 376)</p> <p>* Le nombre de participants ayant contribué aux analyses d'immunogénicité pour chaque point temporel et pour chaque souche-test de MenB varie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diphtérie : 0,0 % (-1,6 à 1,5)</li> <li>Tétanos : 0,0 % (-1,1 à 1,1)</li> <li>Coqueluche (x4) : -1,3 à 0,0 % (-4,7 à 1,9)</li> <li>Polio (x3) : 0,0 % (-1,1 à 1,1) pour les 3</li> </ul> <p>MGT</p> <p>Rapport des MGT de la réponse immunitaire induite par le vaccin DCaT-VPI + rLP2086 comparativement au vaccin DCaT-VPI seul</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Similaire entre les deux groupes pour chaque antigène du vaccin DCaT-VPI</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Antigène du vaccin concomitant</th> <th>Vaccin bivalent rLP2086 + dCaT-VPI (N<sup>a</sup> = 337)</th> <th>Solution saline + dCaT-VPI (N<sup>a</sup> = 348)</th> <th rowspan="2">Différence Rapport (IC à 95 %)<sup>d</sup></th> </tr> <tr> <th>MG<sup>b</sup> (IC à 95 %)<sup>c</sup></th> <th>MG<sup>b</sup> (IC à 95 %)<sup>c</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diphtérie</td> <td>1,4 (1,28; 1,55)</td> <td>1,5 (1,34; 1,63)</td> <td>0,95 (0,83; 1,09)</td> </tr> <tr> <td>Tétanos</td> <td>12,3 (11,50; 13,11)</td> <td>12,4 (11,52; 13,25)</td> <td>0,99 (0,90; 1,09)</td> </tr> <tr> <td>Anatoxine coquelucheuse</td> <td>27,1 (24,45; 30,07)</td> <td>26,5 (23,95; 29,38)</td> <td>1,02 (0,88; 1,18)</td> </tr> <tr> <td>FHA coquelucheuse</td> <td>119,4 (111,15; 128,17)</td> <td>122,9 (115,14; 131,13)</td> <td>0,97 (0,88; 1,07)</td> </tr> <tr> <td>PRN coquelucheuse</td> <td>317,0 (285,64; 351,80)</td> <td>336,1 (305,82; 369,30)</td> <td>0,94 (0,82; 1,09)</td> </tr> </tbody> </table>	Antigène du vaccin concomitant	Vaccin bivalent rLP2086 + dCaT-VPI (N <sup>a</sup> = 337)	Solution saline + dCaT-VPI (N <sup>a</sup> = 348)	Différence Rapport (IC à 95 %) <sup>d</sup>	MG <sup>b</sup> (IC à 95 %) <sup>c</sup>	MG <sup>b</sup> (IC à 95 %) <sup>c</sup>	Diphtérie	1,4 (1,28; 1,55)	1,5 (1,34; 1,63)	0,95 (0,83; 1,09)	Tétanos	12,3 (11,50; 13,11)	12,4 (11,52; 13,25)	0,99 (0,90; 1,09)	Anatoxine coquelucheuse	27,1 (24,45; 30,07)	26,5 (23,95; 29,38)	1,02 (0,88; 1,18)	FHA coquelucheuse	119,4 (111,15; 128,17)	122,9 (115,14; 131,13)	0,97 (0,88; 1,07)	PRN coquelucheuse	317,0 (285,64; 351,80)	336,1 (305,82; 369,30)	0,94 (0,82; 1,09)		
Antigène du vaccin concomitant	Vaccin bivalent rLP2086 + dCaT-VPI (N <sup>a</sup> = 337)	Solution saline + dCaT-VPI (N <sup>a</sup> = 348)	Différence Rapport (IC à 95 %) <sup>d</sup>																													
	MG <sup>b</sup> (IC à 95 %) <sup>c</sup>	MG <sup>b</sup> (IC à 95 %) <sup>c</sup>																														
Diphtérie	1,4 (1,28; 1,55)	1,5 (1,34; 1,63)	0,95 (0,83; 1,09)																													
Tétanos	12,3 (11,50; 13,11)	12,4 (11,52; 13,25)	0,99 (0,90; 1,09)																													
Anatoxine coquelucheuse	27,1 (24,45; 30,07)	26,5 (23,95; 29,38)	1,02 (0,88; 1,18)																													
FHA coquelucheuse	119,4 (111,15; 128,17)	122,9 (115,14; 131,13)	0,97 (0,88; 1,07)																													
PRN coquelucheuse	317,0 (285,64; 351,80)	336,1 (305,82; 369,30)	0,94 (0,82; 1,09)																													

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
		les réactions locales et systémiques auto-déclarées pour les 7 jours suivant la vaccination		<p>FIM coquelucheuses de types 2 + 3</p> <p>339,1 (296,35; 387,94)</p> <p>364,5 (320,62; 414,42)</p> <p>0,93 (0,77; 1,12)</p> <p>Poliomyélite de type 1</p> <p>662,1 (567,36; 772,67)</p> <p>672,6 (581,87; 777,55)</p> <p>0,98 (0,80; 1,22)</p> <p>Poliomyélite de type 2</p> <p>840,5 (725,11; 974,29)</p> <p>995,8 (860,54; 1152,41)</p> <p>0,84 (0,69; 1,04)</p> <p>Poliomyélite de type 3</p> <p>2 237,4 (1 945,81; 2 572,65)</p> <p>2 450,1 (2 152,60; 2 788,70)</p> <p>0,91 (0,76; 1,10)</p> <p>dCaT-VPI = vaccin inactivé contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et le poliomyélite; rLP2086 = vaccin bivalent rLP2086; FHA = hémagglutinine filamentaire; FIM = agglutinogènes fimbriae, MG = moyenne géométrique; PRN = pertactine  <sup>a</sup>N = nombre de sujets ayant obtenu des résultats d'analyse valides et déterminés pour l'antigène donné  <sup>b</sup>Les moyennes géométriques (MG) ont été calculées pour tous les sujets ayant obtenu des résultats d'analyse valides et déterminés  <sup>c</sup>Les intervalles de confiance (IC) sont des rétrotransformations des niveaux de confiance basées sur la distribution de la variable <i>t</i> de Student pour obtenir le logarithme moyen des résultats d'analyse.  <sup>d</sup>Les intervalles de confiance (IC) pour le rapport sont des rétrotransformations d'un intervalle de confiance basé sur la distribution de la variable <i>t</i> de Student pour obtenir la différence moyenne des logarithmes des mesures (groupe du vaccin rLP2086 + dCaT-VPI – groupe de la solution saline + dCaT-VPI).</p> <p>MGT de hSBA contre les 4 souches-tests de MenB (vaccin rLP2086 + DCaT-VPI p/r à solution saline + DCaT-VPI) Après la dose 2</p>		

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
				<ul style="list-style-type: none"> <li>A22 : 35,5 (IC à 95 % : 30,3-41,6) p/r à 11,2 (IC à 95 % : 10,0-12,5)</li> <li>A56 : 91,1 (78,0-106,5) p/r à 8,3 (6,8-10,3)</li> <li>B24 : 15,9 (13,6-18,6) p/r à 4,8 (4,4-5,2)</li> <li>B44 : 14,6 (11,6-18,4) p/r à 4,7 (4,2-5,1)</li> </ul> <p>Après la dose 3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A22 : 63,4 (IC à 95 % : 55,3-72,8) p/r à 11,0 (IC à 95 % : 9,9-12,3)</li> <li>A56 : 151,5 (131,5-174,6) p/r à 8,5 (6,9-10,5)</li> <li>B24 : 28,3 (24,5-32,7) p/r à 4,8 (4,4-5,2)</li> <li>B44 : 36,5 (28,9-46,2) p/r à 4,7 (4,3-5,2)</li> </ul> <p>Séroprotection<sup>†</sup> Contre les 4 souches-tests de MenB</p> <p>A22</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dose 2 : 81,8 %</li> <li>Dose 3 : 95,6 %</li> </ul> <p>A56</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dose 2 : 97,3 %</li> <li>Dose 3 : 100 %</li> </ul> <p>B24</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dose 2 : 81,0 %</li> <li>Dose 3 : 96,8 %</li> </ul> <p>B44</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dose 2 : 55,5 %</li> <li>Dose 3 : 81,5 %</li> </ul> <p>**Critère de non-infériorité : La limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % pour la différence dans la proportion de participants (groupe du vaccin rLP2086 + DcaT-VPI – groupe de la solution saline + DCaT-VPI) ayant atteint le critère relatif au taux d'anticorps préétabli est supérieure à -10 % à 1 mois après la dose 1 du vaccin pour les 9 antigènes du vaccin DCaT-VPI</p> <p><sup>†</sup> Séroprotection : proportion de sujets chez qui le dosage des anticorps sériques bactéricides utilisant le sérum humain comme source de complément (hSBA) a produit des titres d'anticorps ≥ la limite inférieure de quantification (≥ 1:8 pour A56, B24, B44 et</p>		

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
<i>Étude</i>	<i>Vaccin</i>	<i>Plan de l'étude</i>	<i>Participants</i>	<i>Sommaire des principales conclusions</i>	<i>Niveau de données probantes</i>	<i>Qualité</i>
				≥ 1:16 pour A22) dans les échantillons sanguins prélevés à chaque point temporel		

## ANNEXE B : SOMMAIRE DES CONCLUSIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
<b>Sécurité</b>						
Fiorito <i>et al.</i> (2017) (publication en ligne accessible avant la version imprimée)	Vaccin bivalent rLP2086, administré selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 2 et 6)	Étude de cohorte (février 2015-mai 2016) É.-U.  Collège ayant connu une éclosion de l'infection invasive à méningocoque du sérotype B  Vaccination des personnes admissibles pendant l'éclosion et dans le cadre de la nouvelle politique pour les étudiants de première année  Sondages sur papier et support électronique (après la 3 <sup>e</sup> dose seulement) donnés aux personnes vaccinées pour les événements indésirables (ÉI) auto-déclarés après la précédente vaccination (p. ex., sondage relatif aux ÉI suivant la dose 1 administrée au moment de la réception de la dose 2)	Adultes (18-26 ans)*  Personnes admissibles au moment de l'éclosion (n = 3 745)  Étudiants de première année admissibles (n = 1 050)  Critères d'exclusions : Personnes autrement admissibles ayant reçu un diagnostic récent de maladie posé par un médecin, et dont les symptômes pourraient être associés à un effet secondaire suivant l'immunisation (ESSI)  * Tous les étudiants de premier cycle, les étudiants des cycles supérieurs habitant les résidences, les personnes entretenant des relations intimes avec des personnes habitant sur le campus, les assistants et les membres du corps professoral, les personnes atteints de	Couverture vaccinale des personnes admissibles <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose 1 : 92 % (4 418/4 795)</li> <li>• Dose 2 : 74 % (3 531/4 795)</li> <li>• Dose 3 : 44 % (2 124/4 795)</li> </ul> Taux de réponse au sondage Dose 1 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 39 % (1 736/4 418) des personnes ayant reçu la dose 1</li> <li>• 49 % (1 736/3 531) des personnes qui ont eu l'occasion de répondre au sondage (c.-à-d., qui ont reçu la dose 2)</li> </ul> Dose 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 % (1 395/3 531) des personnes qui ont reçu la dose 2</li> <li>• 66 % (1 395/2 124) des personnes qui ont eu la chance de répondre au sondage (c.-à-d., qui ont reçu la dose 3)</li> </ul> Dose 3 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 29 % (609/2 124) des personnes ayant reçu la dose 3</li> <li>• 36 % (609/1 712) des personnes qui ont eu la chance de répondre au sondage (c.-à-d., ayant fourni une adresse courriel lisible pour recevoir le sondage électronique)</li> <li>• 23 % (1 081/4 795) des personnes admissibles ayant répondu à au moins un sondage</li> <li>• 14 % (477/3 531) des personnes ayant reçu la dose 2 ont répondu aux sondages pour les doses 1 et 2</li> <li>• 10 % (220/2 124) des personnes ayant reçu la dose 3 ont répondu aux 3 sondages</li> </ul>	II-2	Mauvaise



DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
		Revue systématique de la littérature relative aux essais cliniques portant sur la sécurité de Trumenba® afin d'établir le type et la fréquence attendus des ÉI	maladies qui sont à plus haut risque de contracter une infection à méningocoque, et qui répondent à ce critère d'âge	<p>ÉI locaux et systémiques**</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 64-78 % de douleur au point d'injection auto-déclarée</li> <li>• Réactions systémiques auto-déclarées les plus fréquentes : myalgie (47 %) et fatigue (35 %)</li> <li>• Les proportions de sujets ayant déclaré des réactions locales ou systémiques après chaque dose étaient semblables aux proportions des essais cliniques.</li> </ul> <p>ÉIG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,3-4,8 % des personnes ayant répondu aux sondages ont déclaré un ÉIG (p. ex., réaction allergique; hospitalisation; difficulté à respirer; urticaire, papules ou éruptions cutanées graves; gonflement du visage, de la bouche, de la gorge)</li> <li>• La majorité des hospitalisations ne semblaient pas attribuables à l'administration du vaccin ou à une réaction allergique au vaccin.</li> </ul> <p>** ÉI systémiques : fatigue, maux de tête, frissons, fièvre confirmée, myalgie</p>		
Marshall <i>et al.</i> (2013)	Vaccin bivalent rLP2086 (120 µg), administré selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 1, 6)	<p>Essai ouvert de phase 2</p> <p>Australie</p> <p>Multicentrique (n = 3)</p> <p>Les souches-tests de MenB sélectionnées représentent &gt; 90 % des variantes de la fHBP communes aux isolats de l'infection invasive (A05, B02, A22, B44, B24)</p> <p>Le sérum de tous les participants a servi à</p>	<p>Adultes de 18-40 ans en bonne santé (n = 60)</p> <p>Âge moyen : 28,6 ± 6,7 ans</p> <p>Femmes : 73,3 %</p>	<p>(1) Réactions locales (les plus fréquentes)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleur au point d'injection : 91,2-92,7 % des sujets après chaque injection</li> <li>• Induration : 21,1-27,3 % des sujets après chaque injection; 3 réactions graves après la 3<sup>e</sup> dose</li> <li>• Érythème : 10,0-14,5 % des sujets après chaque injection; 4 réactions graves (1 après la 2<sup>e</sup> dose, 3 après la 3<sup>e</sup> dose)</li> </ul> <p>Aucune réaction locale n'a duré &gt; 10 jours</p> <p>(2) Réactions systémiques (les plus fréquentes)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maux de tête : 47,4-61,7 % des sujets</li> <li>• Fatigue : 41,8-60,0 % des sujets</li> </ul> <p>Durée médiane des symptômes : 1-2 jours après l'injection</p>	II-2	Bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
		<p>évaluer les titres hSBA dirigés contre les variantes de la fHBP homologue (A05) ou pratiquement homologue (B02) aux variantes contenues dans le vaccin.</p> <p>Le sérum de sous-ensembles de participants âgés de 18 à 25 ans a servi à évaluer les titres hSBA dirigés contre les autres variantes de la fHBP des souches-tests de MenB (A22, B24, B44).</p>		<p>La fréquence a généralement diminué avec les injections subséquentes.</p> <p>Aucun événement systémique grave après les doses 1 et 2. Un participant a subi une fatigue intense, des maux de tête, des nausées et des vomissements 5 jours après la dose 3; pas de source de maladie concurrente identifiée. Rétablissement complet du participant</p> <p>Aucun participant n'a eu de fièvre <math>\geq 39</math> °C.</p> <p>Quatre participants vaccinés ont déclaré une série de symptômes (p. ex., fatigue, maux de tête, douleurs articulaires, douleurs musculaires) associés à une infection des voies respiratoires supérieures (IVRS) (2), une sinusite (1) et à une cause non identifiée (1), avec des durées de 5 à 25 jours après les diverses doses du vaccin.</p> <p>(3) ÉI signalés spontanément</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>46 sujets (76,7 %) ont déclaré 108 ÉI : IVRS (31,7 %), maux de tête (10,0 %), gastro-entérite (6,7 %).</li> </ul> <p>(4) ÉIG signalés spontanément</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 événement considéré comme étant attribuable au vaccin : IVRS signalée 7 jours après la 2<sup>e</sup> dose</li> </ul> <p>* Réactions systémiques : fatigue, maux de tête, diarrhée, nausées, vomissements, frissons, douleurs musculaires, douleurs articulaires et fièvre</p>		
Marshall <i>et al.</i> (2017)	Vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086 (120 µg), selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 2 et 6)	<p>Essai de phase 2 randomisé, contrôlé par placebo et mené avec simple insu (février 2009-mars 2014)</p> <p>Australie, Pologne, Espagne</p>	Adolescents de 11-18 ans en bonne santé (n = 170)	<p>Tous les ÉI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Participants ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086 : 8 (5 %)</li> <li>Participants témoins : 2 (3 %)</li> </ul> <p>ÉIG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Participants ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086 : 4 (2 %)</li> <li>Participants témoins : 1 (1 %)</li> </ul>	I	Passable

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
		<p>Multicentrique (n = 25)</p> <p>Deuxième étape d'une étude visant à évaluer la réponse immunitaire jusqu'à 48 mois après la troisième dose</p> <p>Évaluation de la sécurité limitée au signalement des ÉIG, aux NPC, ainsi qu'aux troubles neuro-inflammatoires et auto-immunes</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucun évènement ne semblait attribuable au vaccin (p. ex., intoxication alcoolique, dépression)</li> </ul> <p>NPC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Participants ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086 : 2 (1 %)</li> <li>Participants témoins : 1 (1 %)</li> <li>Aucun n'a été considéré comme étant attribuable au vaccin (p. ex., polyarthrite rhumatoïde, germinome du système nerveux central, mutation du facteur V Leiden).</li> </ul>		
Muse <i>et al.</i> (2016)	<p>Vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086 (120 µg), selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 2 et 6)</p> <p>Vaccin conjugué quadrivalent contre le méningocoque (MCV4)</p> <p>Vaccin contre la diphtérie, la coqueluche et le tétanos (dcaT)</p>	<p>Essai clinique de phase 2 randomisé et contrôlé</p> <p>É.-U.</p> <p>Multicentrique (n = 80)</p>	<p>Enfants en bonne santé (10-12 ans)</p> <p>Enfants répartis de façon aléatoire (1:1:1) dans les trois groupes suivants :</p> <p>(1) MCV4 + dcaT + rLP2086 bivalent (n = 888)</p> <p>(2) MCV4 + dcaT (n = 878)</p> <p>(3) Vaccin bivalent rLP2086 seul (n = 882)</p>	<p>(1) Réactions locales*</p> <p>En général, plus fréquentes après la dose 1 et sans augmentation après les doses subséquentes</p> <p>MCV4 + dcaT + rLP2086 bivalent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dose 1 : 95,6 % (IC à 95 % : 94,0-96,8)</li> <li>Dose 3 : 88,6 % (IC à 95 % : 86,1-90,8)</li> </ul> <p>MCV4 + dcaT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dose 1 : 46,5 % (IC à 95 % : 43,2-49,9)</li> <li>Dose 3 : 20,1 % (IC à 95 % : 17,3-23,1)</li> </ul> <p>Vaccin bivalent rLP2086</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dose 1 : 91,4 % (IC à 95 % : 89,3-93,2)</li> <li>Dose 3 : 86,5 % (IC à 95 % : 83,8-88,9)</li> </ul> <p>La douleur au point d'injection était la réaction locale la plus fréquente.</p> <p>La plupart des réactions étaient d'intensité légère à modérée et de nature transitoire.</p>	I	Passable

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
				<p>(2) Réactions systémiques Plus fréquentes dans tous les groupes après la dose 1 sans augmentation après les doses subséquentes MCV4 + dcaT + rLP2086 bivalent</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dose 1 : 87,0 % (IC à 95 % : 84,6-89,2)</li> <li>Dose 3 : 70,3 % (IC à 95 % : 66,9-73,6)</li> </ul> <p>MCV4 + dcaT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dose 1 : 74,8 % (IC à 95 % : 71,8-77,7)</li> <li>Dose 3 : 44,4 % (IC à 95 % : 40,8-48,1)</li> </ul> <p>Vaccin bivalent rLP2086</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dose 1 : 81,7 % (IC à 95 % : 79,0-84,3)</li> <li>Dose 3 : 66,6 % (IC à 95 % : 63,0-70,0)</li> </ul> <p>Les maux de tête et la fatigue ont été les réactions systémiques les plus fréquentes.</p> <p>Réactions systémiques habituellement d'intensité légère à modérée</p> <p>Les ÉIG ont été relativement peu fréquents. Un participant a eu une fièvre &gt; 40 °C pendant une journée.</p> <p>(3) ÉI signalés spontanément Aucun ÉI signalé spontanément pertinent sur le plan clinique n'a été signalé chez les sujets ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086.</p> <p>(4) ÉIG Nombre comparable d'ÉIG signalés dans tous les groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MCV4 + dcaT + rLP2086 bivalent : 18</li> <li>MCV4 + dcaT : 13</li> <li>Vaccin bivalent rLP2086 : 12</li> </ul> <p>Aucun considéré comme étant attribuable au vaccin (p. ex., infections, infestations, troubles psychiatriques)</p>		

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
				<p>* Réactions locales : rougeurs, douleur ou enflure</p> <p>** Réactions systémiques : fièvre, vomissements, diarrhée, maux de tête, fatigue, frissons, douleurs musculaires ou articulaires</p>		
Nissen <i>et al.</i> (2013)	<p>Vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086, administré selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 1 et 6)</p> <p>VHA et l'hépatite B (Twinrix)</p>	<p>Essai clinique de phase 1/2 randomisé et contrôlé (novembre 2006-janvier 2008)</p> <p>Australie</p> <p>Multiple centres hospitaliers (n = 6)</p> <p>Réactions locales et systémiques suivant l'immunisation auto-consignées par les participants au moyen d'un journal électronique le jour de l'injection et pendant les 13 jours suivants</p> <p>Les EI signalés spontanément pouvaient être signalés jusqu'à la dernière visite de l'étude (43 jours après la dernière injection).</p>	<p>Enfants et adolescents de 8-14 ans en bonne santé (n = 127)</p> <p>Les enfants ont été répartis au hasard dans quatre groupes :</p> <p>(1) Vaccin bivalent rLP2086, 20 µg (n = 16)</p> <p>(2) Vaccin bivalent rLP2086, 60 µg (n = 45)</p> <p>(3) Vaccin bivalent rLP2086, 200 µg (n = 45)</p> <p>4) Twinrix (n = 21)</p>	<p>(1) Réactions locales* Fréquence plus élevée avec le vaccin bivalent rLP2086 qu'avec Twinrix, mais d'intensité plus légère à modérée</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapports plus fréquents chez les participants ayant reçu les doses de 200 µg</li> </ul> <p>(2) Réactions systémiques** Fréquence comparable entre les participants ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086 et les participants témoins</p> <p>Parmi les participants ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086, les réactions systémiques ont été plus fréquentes avec la dose de 200 µg.</p> <p>(3) EI signalés spontanément Les EI les plus fréquents étaient similaires en termes de fréquence entre le groupe du vaccin bivalent rLP2086 et le groupe témoin.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IVRS (52,4 % p/r à 31,3-55,6 %)</li> <li>• Maux de tête (57,1 % p/r à 25,0-51,1 %)</li> </ul> <p>6 participants ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086 (60 µg : 4, 200 µg : 2) ont signalé 9 réactions graves (érythème, douleur et enflure au point d'injection, anorexie, otite moyenne, nausées (n = 2), maux de tête et douleurs aux oreilles).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune tendance apparente entre les ÉIG et la dose ou le nombre de doses</li> </ul> <p>(4) ÉIG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une personne a subi un ÉIG possiblement attribuable au vaccin (douleur intense au point d'injection,</li> </ul>	I	Bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
				<p>érythème modéré et enflure, fièvre, nausées, vomissements, douleurs musculaires et articulaires).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aucun décès</li> </ul> <p>* Réactions locales : douleur, induration, érythème</p> <p>* Réactions systémiques : fièvre, fatigue, maux de tête, éruptions cutanées, nausées, vomissements, frissons, douleurs musculaires, douleurs articulaires</p>		
Ostergaard <i>et al.</i> (2016)	<p>Vaccin bivalent rLP2086 (120 µg), administré selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 2, 6)*</p> <p>VHA</p> <p>* Le vaccin contre le VHA a été administré selon un calendrier de 2 doses (aux mois 0, 6).</p>	<p>ECR de phase 3 (novembre 2012-septembre 2014)</p> <p>Plusieurs pays (Australie, Chili, République tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, Allemagne, Lituanie, Pologne, Espagne, Suède, É.-U.)</p> <p>Multicentrique (n = 78)</p> <p>Sujets répartis aléatoirement (2:1) pour recevoir le vaccin rLP2086 ou le vaccin contre le VHA</p> <p>Données sur la sécurité recueillies lors des visites ou contacts mensuels durant les mois 0 à 7 (phase de vaccination) et environ 6 mois après la</p>	<p>Adolescents et adultes en bonne santé (10-25 ans) (n = 5 712)</p> <p>Âge médian : 18 ans (plage : 10 à 25 ans)</p> <p>10-18 ans (57,9 %)</p> <p>19-26 ans (42,1 %)</p> <p>Sujets ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086 (n = 3 804)</p> <p>Sujets ayant reçu le vaccin contre le VHA (n = 1 908)</p>	<p>(1) ÉIG mentionnés sur demande (ÉIG)</p> <p>Dans l'ensemble</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Une plus grande proportion de sujets ayant reçu le vaccin contre le VHA ont signalé <math>\geq 1</math> ÉIG, comparativement à ceux ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086 <ul style="list-style-type: none"> <li>pendant la période de l'étude (n = 48, 2,5 % p/r à n = 59, 1,6 %, p = 0,013)</li> <li>pendant la phase de vaccination (1,8 % p/r à 1,2 %, p = 0,042).</li> </ul> </li> <li>La proportion de sujets ayant reçu le vaccin contre le VHA et le vaccin bivalent rLP2086 ayant signalé <math>\geq 1</math> ÉIG n'était pas significativement différente <ul style="list-style-type: none"> <li>dans les 30 jours suivant chaque injection (dose 1 : 0,4 % p/r à 0,2 %, p = 0,108; dose 2 : 0,4 % p/r à 0,2 %, p = 0,087; dose 3 : 0,1 % p/r à 0,3 %, p = 0,241)</li> <li>durant la phase de suivi après la dernière dose (0,9 % p/r à 0,4 %, p = 0,079).</li> </ul> </li> <li>Seulement quatre de ces ÉIG (n = 2 dans chaque groupe) ont été considérés comme étant attribuables au vaccin : neutropénie, anaphylaxie (MenB-fHBP), démyélinisation et avortement spontané (VHA).</li> </ul> <p>(2) ÉIM</p> <p>Pourcentage de sujets ayant eu <math>\geq 1</math> ÉIM<sup>†</sup> (vaccin bivalent rLP2086 p/r à VHA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La plupart des ÉIM étaient d'intensité légère à modérée</li> </ul>	I	Bonne



DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
		<p>dernière injection (phase de suivi)</p> <p>Aucune donnée collectée relativement à l'immunogénicité</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proportions semblables dans les 30 jours suivant chaque injection                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Injection 1 : 7,0 % p/r à 6,1 %, <math>p = 0,218</math></li> <li>• Injection 2 : 5,5 % p/r à 6,1 %, <math>p = 0,383</math></li> <li>• Injection 3 : 5,3 % p/r à 5,5 %, <math>p = 0,843</math></li> </ul> </li> <li>• Proportions semblables pendant la phase de vaccination (24,6 % p/r à 24,5 %, <math>p = 0,974</math>) et la phase de suivi (11,2 % p/r à 11,4 %, <math>p = 0,852</math>)</li> <li>• Pas de différence marquée entre les groupes pour ce qui est des types de ÉIM (p. ex., IVRS, maux de tête, bronchite)</li> <li>• Les ÉIM les plus fréquemment observés en lien avec la vaccination dans le groupe du vaccin bivalent rLP2086 étaient les suivants :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pyrexie (n = 10, 0,2 %)</li> <li>▪ douleur au point d'injection (n = 8, 0,2 %)</li> <li>▪ maux de tête (n = 8, 0,2 %)</li> <li>▪ enflure au point d'injection (n = 6, 0,2 %).</li> </ul> </li> </ul> <p>(3) NPC                      Pourcentages de sujets ayant eu un NPC<sup>†</sup> (vaccin bivalent rLP2086 p/r à VHA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proportions semblables dans les 30 jours suivant chaque injection : 0,1-0,2 % p/r à 0,1-0,3 %</li> <li>• Proportions semblables pendant la phase de vaccination (1,0 % p/r à 1,1 %) et la phase de suivi (0,4 % p/r à 0,5 %)</li> <li>• Pas de différence marquée entre les groupes pour ce qui est des types de NPC pendant tout intervalle d'analyse</li> <li>• NPC les plus fréquemment signalés                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vaccin bivalent rLP2086 : myopie (n = 4, 0,1 %), TDAH (n = 3, 0,8 %)</li> <li>▪ VHA : diabète de type 1, anxiété, trouble dépressif persistant, dépression majeure (n = 2, 0,1 % pour chaque problème de santé)</li> </ul> </li> <li>• Les NPC considérés comme étant attribuables au vaccin étaient rares</li> </ul>		

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vaccin bivalent rLP2086 : alopecie en aires (n = 1)</li> <li>▪ VHA : sclérose en plaques (n = 1).</li> </ul> <p>(4) ÉI mentionnés sur demande (rLP2086 p/r à VHA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une plus grande proportion de sujets ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086 ont signalé des ÉI</li> <li>• Dans les 30 jours suivant chaque injection : 15,0-31,5 % p/r à 10,8-19,0 %</li> <li>• Pendant la phase de vaccination (51,1 % p/r à 42,5 %)</li> <li>• Une plus grande proportion de sujets ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086 ont signalé des ÉI au point d'injection</li> <li>• ÉI les plus fréquemment signalés durant la phase de vaccination                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vaccin bivalent rLP2086 : douleur au point d'injection (n = 722, 19,0 %), maux de tête (n = 234, 6,2 %), pyrexie (n = 231, 6,1 %)</li> <li>▪ VHA : douleur au point d'injection (n = 149, 7,8 %), maux de tête (n = 92, 4,8 %), nasopharyngite (n = 83, 4,4 %)</li> </ul> </li> <li>• À l'exception des événements de réactogénicité, la proportion de sujets ayant signalé des ÉI attribuables au vaccin à l'étude était plus élevée dans le cas du vaccin bivalent rLP2086 (7,3 % p/r à 3,0 %).</li> </ul> <p>(5) Évènements de réactogénicité<sup>†</sup> (vaccin bivalent rLP2086 p/r à VHA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plus fréquents chez les sujets ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086 pendant la phase de vaccination : 27,9 % p/r à 11,7 %</li> <li>• La plupart des réactions étaient d'intensité légère à modérée.</li> <li>• Les événements les plus graves se sont résolus en &lt; 7 jours.</li> <li>• Proportions semblables de sujets ayant signalé avoir manqué l'école ou le travail en raison d'un ÉI : 16,8 % p/r à 15,9 %</li> </ul>		

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
				†ÉIM, évènement indésirable nécessitant des soins médicaux : ÉI non graves nécessitant une évaluation dans un établissement de santé; NPC, nouveau problème de santé chronique : une maladie ou un problème de santé auparavant non diagnostiqué dont on s'attendait que les effets seraient persistants ou autrement à long terme; évènements de réactogénicité : tout évènement survenant dans les 7 jours suivant l'injection et répondant à une liste prédéfinie de termes associés à la réactogénicité		
Ostergaard <i>et al.</i> (2017)	Vaccin bivalent rLP2086 (120 µg), administré selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 2, 6)  VHA	Essais multicentriques de phase 3 randomisés, contrôlés et menés à l'insu de l'observateur  Dix pays (Canada, République tchèque, Danemark, Finlande, Allemagne, Italie, Pologne, Espagne, Royaume-Uni, É.-U.)  Adolescents randomisés selon un rapport 5:2:2:3 pour recevoir un vaccin contre le VHA ou un vaccin bivalent rLP2086 de l'un de trois lots de fabrication  Jeunes adultes randomisés selon un rapport 3:1 pour recevoir le vaccin rLP2086 ou une solution saline	Adolescents (10-18 ans) et adultes (18-25 ans) en bonne santé  Adolescents (n = 3 596) recrutés entre avril 2013 et juin 2015  Adultes (n = 3 304) recrutés entre mai 2013 et juillet 2015	Réactions locales (rougeurs, enflure, douleur) <ul style="list-style-type: none"> <li>La douleur a été la réaction la plus fréquente chez les adolescents et les jeunes adultes (92,6 % et 89,6 %, respectivement)</li> <li>La fréquence des réactions était généralement plus élevée après la dose 1</li> <li>6 adolescents (ayant reçu le vaccin rLP2086) et 3 adultes (2 ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086, 1 témoin) se sont retirés en raison de réactions locales.</li> <li>L'apparition médiane des réactions locales chez les sujets ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086 était de 1 à 2 jours, la durée médiane, de 1 à 3 jours.</li> <li>La majorité des réactions locales étaient d'intensité légère à modérée.</li> </ul> Évènements systémiques** <ul style="list-style-type: none"> <li>Les maux de tête et la fatigue ont été les évènements les plus fréquents autant chez les adolescents (67,1 % et 65,5 %, respectivement) que chez les adultes (59,1 % et 64,6 %, respectivement).</li> <li>La fréquence des évènements était plus élevée après la dose 1 dans tous les groupes.</li> <li>1 adolescent (ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086, frissons) et 4 adultes (3 ayant reçu le vaccin rLP2086, fièvre, arthralgie légère, myalgie modérée; 1 ayant reçu la solution saline, frissons légers) se sont retirés en raison d'évènements systémiques.</li> </ul>	I	Bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
		<p>La sécurité évaluée pour le vaccin bivalent rLP2086 et le groupe témoin, chez les participants ayant reçu au moins une dose de vaccin</p> <p>Les données concernant les réactions locales et systémiques ont été recueillies au moyen d'un journal électronique pendant les 7 jours suivant chaque injection.</p> <p>Les événements indésirables graves, les ÉIM et les NPC ont été évalués pendant 6 mois après la dose 3.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>L'apparition médiane des réactions locales chez les sujets ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086 était de 1 à 5 jours, la durée médiane, de 1 à 2 jours.</li> <li>1 adolescent (groupe du VHA) a eu une fièvre &gt; 40 °C après la 2<sup>e</sup> dose de VHA; 1 jeune adulte a eu une fièvre &gt; 40 °C après la 3<sup>e</sup> dose du vaccin bivalent rLP2086, résolue en 1 jour.</li> </ul> <p>ÉI<sup>††</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La fréquence globale des ÉI est similaire chez les sujets ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086 et chez les sujets témoins pendant la phase de vaccination, dans les 30 jours suivant chaque injection, et dans les 30 minutes suivant chaque injection chez les adolescents (40,7 % p/r à 43,7 %; 25,3 % p/r à 26,8 %; 0,4 % p/r à 0,3 %) et les adultes (31,2 % p/r à 31,1 %; 21,2 % p/r à 18,9 %; 0,4 % p/r à 0,9 %).</li> <li>La plupart des ÉI étaient d'intensité légère à modérée.</li> <li>Aucun ÉI grave attribuable au vaccin n'a été signalé chez les adolescents; chez les adultes, des ÉI graves attribuables au vaccin ont été signalés chez 0,1 % des participants (n = 3).</li> </ul> <p>** Évènements systémiques : fièvre, maux de tête, fatigue, douleurs musculaires, frissons, douleurs articulaires, diarrhée et vomissements</p> <p>†† Les ÉI comprennent autant les ÉI survenus dans les 30 jours suivant l'injection que ceux survenus immédiatement, dans les 30 minutes suivant l'injection.</p>		
Reiner <i>et al.</i> (2016)	Vaccin bivalent contenant les antigènes	Essai ouvert de phase 2 à un seul groupe	Employés de laboratoire en santé (ou atteints d'une maladie	Incidence et gravité des réactions locales et des évènements systémiques*	II-2	Mauvaise

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
	rLP2086 (120 µg), selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 2 et 6)	(février 2013-février 2014) É.-U. Unicentrique Données sur les ÉI recueillies au moyen de journaux électroniques pendant 7 jours après chaque injection et par téléphone lors du suivi de 6 mois après la dernière dose	chronique préexistante stable) de 24 à 62 ans qui travaillent en contact direct avec des échantillons de <i>N. meningitidis</i> du sérogroupe B pathogènes dans le cadre du programme de développement du vaccin bivalent rLP2086* (n = 13) Âge moyen : 44 ans Femmes : 69 %  * Le nombre de participants ayant contribué aux analyses d'immunogénicité pour chaque point temporel et pour chaque souche-test de MenB et les données sur la sécurité varient.	<ul style="list-style-type: none"> <li>La réaction locale la plus fréquente est la douleur au point d'injection (100 %), suivie par l'érythème (37,5-42,9 %).</li> <li>Généralement d'intensité légère à modérée et de courte durée</li> <li>Pas de potentialisation avec les injections subséquentes</li> <li>Aucune fièvre signalée après toutes les doses</li> </ul> ÉI, ÉIG et NPC également consignés <ul style="list-style-type: none"> <li>5 sujets sur 13 (38 %) ont signalé 6 ÉI après la dose 1 et 1 sujet a signalé 1 ÉI après la dose 3.</li> <li>La plupart des ÉI étaient d'intensité légère à modérée.</li> <li>Seul 1 ÉI (frissons) a été considéré comme étant attribuable au vaccin et s'est résolu le même jour.</li> <li>Aucun décès, aucun ÉI grave et aucune maladie neuro-inflammatoire ou auto-immune n'ont été signalés durant l'étude.</li> </ul> * Réactions locales : douleur au point d'injection, rougeurs, enflure; événements systémiques : maux de tête, fatigue, frissons, douleurs musculaires et articulaires, recours à des antipyrétiques		
Richmond <i>et al.</i> (2012a)	Vaccin bivalent rLP2086 selon un calendrier de 3 doses (mois 0, 2, 6-9*)  * Protocole ajusté pour prolonger la période d'administration de la troisième dose en raison d'une pause définie par le	Essai de phase 2 randomisé, contrôlé par placebo et mené avec simple insu (février 2009-mai 2010)  Australie, Pologne, Espagne  Multicentrique (n = 25)  Trois formules posologiques du vaccin	Adolescents en bonne santé (11-18 ans) (n = 536)*  Placebo : n = 121*  Vaccin bivalent rLP2086 (60 µg) : n = 22  Vaccin bivalent rLP2086 (120 µg) : n = 198  Vaccin bivalent rLP2086 (200 µg) : n = 195	(1) Réactions locales** et systémiques† Réactions locales <ul style="list-style-type: none"> <li>Induration et érythème observés seulement avec le vaccin bivalent rLP2086</li> <li>La douleur au point d'injection a été la réaction la plus fréquente (vaccin bivalent rLP2086 -44,5-72,7 % p/r à 14,4-15,1 %).</li> <li>Les réactions n'ont pas augmenté avec les doses subséquentes et étaient d'intensité légère à modérée et de durée limitée :               <ul style="list-style-type: none"> <li>Douleur : 2-3 jours</li> <li>Induration : 1-4,5 jours</li> <li>Érythème : 2-4 jours</li> </ul> </li> </ul>	I	Passable

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
	protocole pour étudier un ÉIG (épisode d'anaphylaxie)	<p>utilisées (60 µg, 120 µg et 200 µg)</p> <p>Échantillons sanguins prélevés 1 mois après la 2<sup>e</sup> et la 3<sup>e</sup> dose du vaccin bivalent rLP2086</p> <p>Les titres hSBA dirigés contre 8 souches-tests de MenB (A04, A05, B02, B03, A56, B44, A22, B24) représentant la diversité des souches en circulation entre 2000 et 2006 aux É.-U. et en Europe et associées à des infections invasives à méningocoque</p>	<p>* Le nombre de participants ayant contribué aux analyses d'immunogénicité pour chaque point temporel et pour chaque souche de MenB test varie.</p>	<p>Réactions systémiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pour toutes les doses, les réactions les plus fréquentes chez les sujets vaccinés étaient les maux de tête, la fatigue et la myalgie. <ul style="list-style-type: none"> <li>Vaccin bivalent rLP2086 : 7,9-37,5 %</li> <li>Placebo : 0,8-31,9 %</li> </ul> </li> <li>Les réactions n'ont pas augmenté avec les doses subséquentes et étaient d'intensité légère à modérée, avec une durée moyenne de 1 à 3 jours.</li> <li>57 participants ont signalé 65 épisodes de fièvre (<math>\geq 38,6</math> °C); aucune n'a dépassé 40 °C. <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo : 5/65 (8 %)</li> <li>Vaccin bivalent rLP2086 (120 µg) : 24 (37 %)</li> <li>Vaccin bivalent rLP2086 (200 µg) : 35 (54 %)</li> </ul> </li> </ul> <p>(2) ÉI signalés spontanément Fréquence semblable entre les sujets ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086 (120 µg : 38,9 %; 200 µg : 47,2 %) et ceux ayant reçu le placebo (44,6 %)</p> <p>Réactions graves 29 réactions graves ont été signalées : <ul style="list-style-type: none"> <li>Vaccin bivalent rLP2086 (60 µg) : 4 (18,2 %)</li> <li>Vaccin bivalent rLP2086 (120 µg) : 8 (4,0 %)</li> <li>Vaccin bivalent rLP2086 (200 µg) : 11 (5,6 %)</li> <li>Placebo : 6 (5,0 %)</li> </ul>                 2 de ces réactions étaient considérées comme étant associées au vaccin : <ul style="list-style-type: none"> <li>photophobie chez un sujet ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086 (dose de 120 µg)</li> <li>anaphylaxie chez un sujet ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086 (dose de 200 µg)</li> </ul> </p> <p>(3) ÉIG 24 ÉIG ont été signalés par 19 participants; seul un (possible anaphylaxie) a été considéré comme étant attribuable au vaccin.</p>		



DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
				** Réactions locales : douleur au point d'injection, induration, érythème † Réactions systémiques : fatigue, maux de tête, diarrhée, nausées, vomissements, frissons, myalgie, arthralgie, fièvre		
Richmond <i>et al.</i> (2012b)	Vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086, administré selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 1 et 6)	ECR de phase 1 à double insu (mars 2006-mai 2007)  Première étude sur le vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086 chez les humains  Australie  Multicentrique (n = 3)  Les participants recevaient un journal électronique pour consigner les réactions locales ou systémiques le soir de l'injection et durant les 13 jours suivants. D'autres EI pouvaient être signalés jusqu'à 43 jours après la dernière injection.	Adultes en bonne santé (18-25 ans) (N = 103)*  Âge moyen : 22 ans; femmes : 72 %  Participants randomisés (2:1) pour recevoir l'une des 3 doses du vaccin le placebo  Placebo : n = 35  Vaccin bivalent rLP2086 (20 µg) : n = 21  Vaccin bivalent rLP2086 (60 µg) : n = 23  Vaccin bivalent rLP2086 (200 µg) : n = 24  * Le nombre de participants ayant contribué aux analyses d'immunogénicité pour chaque point temporel et pour chaque souche-test de MenB varie.	Réactions locales (douleur, érythème, induration) <ul style="list-style-type: none"> <li>La douleur au point d'injection a été la réaction la plus signalée (vaccin bivalent rLP2086 : 80,0-100 %; placebo : 48,5-60,6 %); la majorité d'intensité légère à modérée; courte durée (2-3 jours); aucune différence dans la fréquence et la gravité en fonction de la posologie et du nombre de doses reçues.</li> <li>L'induration et l'érythème étaient plus fréquents avec la dose de 200 µg, mais généralement d'intensité légère à modérée et d'une durée de 1 à 2 jours.</li> </ul> Réactions systémiques (fièvre, fatigue, maux de tête, éruptions cutanées, nausées, vomissements, frissons, douleurs musculaires, douleurs articulaires) <ul style="list-style-type: none"> <li>Signalées plus souvent dans les groupes des doses de 60 µg et de 200 µg, comparativement au groupe à 20 µg</li> <li>Les douleurs musculaires, les maux de tête et la fatigue ont été les plus souvent signalés.</li> <li>Fièvre rarement signalée et catégorisée comme étant légère à modérée; la durée n'a pas dépassé 1 jour</li> </ul> ÉIG <ul style="list-style-type: none"> <li>3 ÉIG, aucun considéré comme étant attribuable au vaccin (blessure à la tête, cellulite/abcès ailleurs qu'au point d'injection, dent de sagesse/hémorragie après extraction)</li> </ul>	I	Bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
Senders <i>et al.</i> (2016)	Vaccin bivalent contenant les antigènes rLP2086 (120 µg), administré selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 2 et 6)  Vaccin VPH4	ECR de phase 2 É.-U.  Multicentrique (n = 63)  Journaux électroniques utilisés pour consigner les réactions locales et systémiques auto-déclarées pour les 7 jours suivant la vaccination	Adolescents en bonne santé (n = 2 483)  (11-17 ans; âge moyen : 13,6 ans)  Garçons : 66,5 %  Participants répartis de façon aléatoire (2:2:1) dans les trois groupes suivants :  Groupe 1 : vaccin bivalent rLP2086 + VPH4 (n = 992)  Groupe 2 : vaccin bivalent rLP2086 + solution saline (n = 990)  Groupe 3 : solution saline + VPH4 (n = 501)	Réactions locales (rougeurs, enflure, douleur) <ul style="list-style-type: none"> <li>La douleur au point d'injection transitoire et d'intensité légère à modérée était la réaction locale la plus fréquente.</li> <li>L'incidence n'a pas augmenté avec les doses subséquentes.</li> <li>L'incidence et la gravité avec le vaccin bivalent rLP2086 étaient semblables à celles avec le vaccin VPH4 administré en concomitance.</li> </ul> Réactions systémiques (fièvre, maux de tête, fatigue) <ul style="list-style-type: none"> <li>La fatigue et les maux de tête ont été les réactions systémiques les plus fréquentes; généralement d'intensité légère à modérée; durée moyenne de 1 à 3,8 jours.</li> <li>Aucune fièvre ≥ 40 °C</li> <li>L'incidence n'a pas augmenté avec les doses subséquentes.</li> </ul> ÉIG <ul style="list-style-type: none"> <li>Aucun ÉIG attribuable au vaccin</li> </ul>	I	Passable
Sheldon <i>et al.</i> (2012)	Vaccin bivalent rLP2086  Vaccin contre la diphtérie, la coqueluche et le tétanos (dcaT)	Essai de phase 1 randomisé, ouvert, contrôlé par placebo et sous surveillance active (avril 2009-mars 2010)  É.-U.  Un seul centre	Adultes en bonne santé de 18-40 ans (n = 48) <sup>†</sup>  Âge moyen : 28,8 ans  Femmes : 60,4 %  Placebo (n = 12)  Vaccin bivalent rLP2086 60 µg (n = 12)	Réactions locales (douleur au point d'injection, induration, érythème) <ul style="list-style-type: none"> <li>La douleur au point d'injection a été la réaction locale la plus fréquemment signalée.</li> <li>La plupart des réactions étaient d'intensité légère à modérée; la plupart se sont résolues en 1-3 jours.</li> <li>Lorsque signalées, les réactions graves étaient plus fréquentes avec les doses de 120 µg (douleur, n = 1; induration, n = 1; érythème, n = 2) ou de 200 µg (douleur, n = 1; érythème, n = 1).</li> </ul>	I	Mauvaise

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
		<p>Sujets sélectionnés aléatoirement (rapport 1:1:1:1) pour recevoir le vaccin rLP2086 (60 µg, 120 µg ou 200 µg) ou le vaccin dcaT</p> <p>Vaccin administré selon un calendrier de 3 doses : aux mois 0, 2, 6-9* (pour le groupe du dcaT, injections d'une solution saline pour les doses 2 et 3)</p> <p>Journaux électroniques utilisés pour consigner les réactions locales et systémiques pour les 7 jours suivant la vaccination. ÉI signalés spontanément tout au long de l'étude</p> <p>* Protocole ajusté pour prolonger la période d'administration de la troisième dose en raison d'une pause définie par le protocole pour permettre d'étudier un ÉIG (épisode d'anaphylaxie) dans une étude distincte</p>	<p>120 µg (n = 12) 200 µg (n = 12)</p> <p>† Au total, n = 14 sujets se sont retirés après la randomisation : 5 parmi le groupe du dcaT et 9 parmi les divers groupes du rLP2086 (60 µg : 4, 120 µg : 2; 200 µg : 3). Par conséquent, le nombre de participants ayant contribué aux analyses de l'immunogénicité variait selon le groupe pour la dose 2 (n = 9-12) et la dose 3 (n = 7-10).</p>	<p>Évènements généraux**</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fréquence généralement plus élevée chez les sujets ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086 que chez les sujets témoins</li> <li>• La plupart des évènements étaient d'intensité légère à modérée et se sont résolus en 1-3 jours.</li> </ul> <p>ÉI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ÉI généralement comparables entre les participants ayant reçu le vaccin bivalent rLP2086 et les participants témoins</li> <li>• n = 6 ÉI signalés chez 5 sujets ont été considérés comme étant attribuables au vaccin : <ul style="list-style-type: none"> <li>• intensité légère</li> <li>• prurit au point d'injection (n = 2), éruptions cutanées au point d'injection (n = 1), induration (n = 2), irritation de la gorge (n = 1)</li> </ul> </li> <li>• Les ÉI graves (n = 7) étaient tous des anomalies observées en laboratoire (potassium élevé, n = 3; sodium élevé, n = 1; neutrophiles bas, n = 1; protéinurie, n = 1) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non considérés comme étant attribuables au vaccin</li> <li>• Ils ne se sont pas aggravés avec les doses supplémentaires.</li> </ul> </li> <li>• Aucun ÉIG et aucun décès n'ont été signalés.</li> </ul> <p>** Évènements systémiques : fatigue, maux de tête, diarrhée, nausées, vomissements, frissons, douleurs musculaires, douleurs articulaires</p>		
Vesikari <i>et al.</i> (2015)	Vaccin bivalent rLP2086 (120 µg)	Essai de phase 2 randomisé, à simple insu et multicentrique (mars 2011-août 2013)	Adolescents en bonne santé (11-18 ans) (n = 1 713)	<p>(1) Réactions locales et systémiques</p> <p>Réactions locales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La douleur au point d'injection a été la plus fréquemment signalée; la majorité d'intensité légère à modérée</li> </ul>	I	Bonne

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
		<p>République tchèque, Danemark, Finlande, Allemagne, Pologne, Espagne, Suède</p> <p>Sujets répartis aléatoirement (3:3:3:2:1) dans 5 groupes selon un calendrier du vaccin bivalent rLP2086</p> <p>Données sur la réactogénicité (réactions locales, événements systémiques) recueillies au moyen d'un journal électronique pendant les 7 jours suivant chaque injection ÉI signalés spontanément jusqu'à 1 mois après la dernière injection ÉIG signalés tout au long de l'étude</p>	<p>Groupe 1 (0,1, 6 mois) n = 427</p> <p>Groupe 2 (0, 2, 6 mois) n = 430</p> <p>Groupe 3 (0, 6 mois) n = 427</p> <p>Groupe 4 (0, 2 mois) n = 286</p> <p>Groupe 5 (0, 4 mois) n = 143</p> <p>Âge moyen : 14,4 ans</p> <p>49-52 % de filles</p> <p>Âge à la première injection : 36-37 % (11-13 ans); 63-64 % (14-18 ans)</p> <p>n = 1 450, évaluables pour l'immunogénicité*</p> <p>* Le nombre de participants ayant contribué aux analyses d'immunogénicité pour chaque point temporel et pour chaque souche-test de MenB varie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleur intense : &lt; 9,9 % avec le vaccin bivalent rLP2086 p/r à &lt; 0,3 % avec la solution saline</li> <li>• 4 patients ayant eu de la douleur ont signalé une durée &gt; 14 jours.</li> <li>• Durée moyenne pour toutes les réactions locales : 2,1-3,2 jours</li> </ul> <p>Réactions systémiques<sup>†</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les plus souvent signalées étaient les maux de tête et la fatigue; principalement d'intensité légère à modérée             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maux de tête intenses ≤ 1,6 % des sujets (après le vaccin rLP2086 ou la solution saline)</li> <li>• Fatigue intense ≤ 3,6 % (après le vaccin rLP2086 ou la solution saline)</li> </ul> </li> <li>• Fièvre ≥ 39 °C rare (&lt; 1 % des sujets); durée médiane de 1 jour             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recours à des antipyrétiques : 13,6-16,2 % (rLP2086) p/r à 7,5-9,1 % (solution saline)</li> </ul> </li> </ul> <p>(2) ÉI signalés spontanément</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 35,5-37,5 % des sujets ont signalé ≥ 1 ÉI; la plupart étaient d'intensité légère à modérée.</li> <li>• ÉI le plus souvent signalé : nasopharyngite (5,5-10,1 %)</li> <li>• ÉIG signalés par 11 sujets et considérés comme étant attribuables au vaccin rLP2086 :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maux de tête, douleur au point d'injection, pyrexie, vomissements, enflure au point d'injection, frissons, vertige</li> </ul> </li> </ul> <p>(3) ÉIG</p> <p>Aucune différence dans les ÉIG entre les calendriers de 2 et de 3 doses</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune augmentation des ÉIG avec les doses subséquentes</li> <li>• Aucun décès signalé</li> </ul>		

DÉTAILS DES ÉTUDES					SOMMAIRE	
Étude	Vaccin	Plan de l'étude	Participants	Sommaire des principales conclusions	Niveau de données probantes	Qualité
				† Évènements systémiques : fièvre, vomissements, diarrhée, douleurs articulaires, frissons, douleurs musculaires, maux de tête, fatigue		
Vesikari <i>et al.</i> (2016)	<p>Vaccin bivalent rLP2086 (120 µg), administré selon un calendrier de 3 doses (aux mois 0, 2, 6)</p> <p>Vaccin inactivé contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite (DCaT-VPI)</p>	<p>Essai de phase 2 randomisé, à simple insu et contrôlé par placebo</p> <p>Finlande, Allemagne, Pologne</p> <p>Multicentrique (n = 34)</p> <p>Participants répartis aléatoirement (1:1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Groupe 1 (vaccin bivalent rLP2086 + DCaT-VPI)</li> <li>Groupe 2 (solution saline + DCaT-VPI)</li> </ul> <p>Journaux électroniques utilisés pour consigner les réactions locales et systémiques auto-déclarées pour les 7 jours suivant la vaccination</p>	<p>Adolescents en bonne santé (11-18 ans) (n = 749)*</p> <p>Âge moyen : 13,9 ans</p> <p>Groupe 1 : vaccin bivalent rLP2086 + DCaT-VPI (n = 373)</p> <p>Groupe 2 : solution saline + DCaT-VPI (n = 376)</p> <p>* Le nombre de participants ayant contribué aux analyses d'immunogénicité pour chaque point temporel et pour chaque souche-test de MenB varie.</p>	<p>(1) Réactions locales et systémiques</p> <p>Réactions locales (douleur au point d'injection, rougeurs, enflure)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Plus fréquentes avec le vaccin bivalent rLP2086 qu'avec la solution saline</li> <li>La douleur au point d'injection a été la plus souvent signalée après chaque injection.</li> <li>La plupart des réactions locales étaient d'intensité légère à modérée et de durée comparable entre les groupes.</li> <li>L'incidence n'a pas augmenté avec les doses subséquentes.</li> </ul> <p>Réactions systémiques (fièvre, douleurs articulaires, frissons, douleurs musculaires, maux de tête, fatigue)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La fatigue et les maux de tête ont été les réactions systémiques les plus fréquentes dans les deux groupes; généralement d'intensité légère à modérée.</li> <li>Incidence des évènements généraux plutôt supérieure dans le groupe du vaccin bivalent rLP2086</li> <li>Aucune fièvre ≥ 40 °C</li> <li>Aucune augmentation de l'incidence et de la gravité avec les doses subséquentes</li> </ul> <p>(2) ÉIG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aucun ÉIG attribuable au vaccin</li> </ul>	I	Passable