



BEXSERO

Vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé)

Pour plus d'informations sur
Bexsero,
Rendez-vous sur notre site dédié
aux professionnels de santé :

[GSKpro.com](https://www.gskpro.com)

RECOMMANDATIONS VACCINALES

A/Avis relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero - Avis du Haut Conseil de la santé publique du 25 octobre 2013 Avis disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avis_rapports/hcspa20131025_vaccmeningocoqueBBexsero.pdf (consulté le 20/12/2013). Le Haut Conseil de la santé publique émet les recommandations suivantes : 1) Pour la population générale. Malgré : • la sévérité des IIM en termes de mortalité et de séquelles chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte ; • le caractère innovant du vaccin Bexsero et l'absence actuelle d'alternative vaccinale pour la prévention des IIM de séro groupe B ; • les données disponibles d'immunogénicité du vaccin Bexsero en faveur d'une efficacité pour la prévention des IIM de séro groupe B ; et compte-tenu : • de l'absence de données d'efficacité clinique disponibles ; • de l'intérêt particulier à vacciner le jeune nourrisson, tranche d'âge la plus affectée par la maladie alors que : - les données disponibles d'immunogénicité montrent une durée de séroprotection limitée à 6-12 mois après vaccination complète chez le nourrisson et variable selon les antigènes ; - le schéma vaccinal du nourrisson est lourd, nécessitant 4 doses difficiles à intégrer dans le calendrier actuel, d'autant que le profil de tolérance du vaccin Bexsero incite à l'administrer séparément des autres vaccins recommandés à cet âge ; • de l'absence de données démontrant un effet du vaccin sur le portage, effet indispensable à la mise en place d'une immunité de groupe ; • d'un rapport coût-efficacité défavorable dans le contexte épidémiologique français actuel du fait de la faible durée estimée de protection et de l'absence de démonstration d'un effet sur le portage ; • des incertitudes sur une efficacité potentielle de ce vaccin sur les IIM de séro groupe non B qui remettrait en cause la stratégie globale de prévention des IIM en France ; le Haut Conseil de la santé publique ne recommande pas actuellement l'utilisation du vaccin Bexsero dans le cadre d'une stratégie généralisée de prévention des IIM B en France chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte. 2) Pour les personnes à risque élevé de contracter une IIM. La vaccination par le vaccin Bexsero est, par contre, recommandée chez : • les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ; • les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (Soliris®) ; • les personnes

porteuses d'un déficit en properdine ; • ou les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ; • les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ; Chez ces personnes à risque élevé d'IIM pour lesquelles une protection durable est nécessaire vis-à-vis des IIM tous sérogroupes confondus : • la nécessité de rappels itératifs avec le vaccin Bexsero et le délai entre ces éventuels rappels ne sont pas définis ; • la vaccination méningococcique tétravalente conjuguée ACYW reste recommandée en l'absence de données de protection du vaccin Bexsero vis-à-vis des sérogroupes non B. 3) Pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques. Les données actuelles disponibles d'immunogénicité et de tolérance du vaccin Bexsero justifient son utilisation à titre temporaire et sur des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques. > La vaccination est recommandée dans les deux situations suivantes : • grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas d'IIM B : – dans une même collectivité ou un même groupe social ; – dans un délai $\leq$ à 4 semaines* ; – et survenus et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin Bexsero ou ne pouvant être différenciées. • situations épidémiques : deuxième année de vie, dès l'âge de 12 mois. Du sérum a été prélevé avant la vaccination, un mois après la troisième dose de vaccin (voir tableau 2) et un mois *multidisciplinaire d'experts du niveau national et/ou régional quant à la pertinence et aux modalités éventuelles d'une action locale de vaccination par le vaccin Bexsero. • grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas d'IIM B : - dans une même collectivité ou un même groupe social ; – dans un intervalle de temps $>$ à 4 semaines et $\leq$ à 3 mois ; – survenus et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin Bexsero ou ne pouvant être différenciées. • situations d'hyperendémie, correspondant à l'installation progressive et potentiellement durable d'un clone dans une zone géographique, le plus souvent infra-départementale : des critères d'alerte ont été proposés par l'InVS et devront faire l'objet d'une validation par la Direction générale de la santé, puis d'une intégration dans une version actualisée de l'instruction de la Direction générale de la santé. La version actualisée de l'instruction de la DGS devra également préciser la composition et les modalités de fonctionnement de l'expertise multidisciplinaire à mobiliser. La vaccination pourrait être également proposée dans d'autres situations inhabituelles (par exemple de par la gravité des cas) ne rentrant pas dans les critères ci-dessus, et après analyse par le groupe multidisciplinaire d'experts du niveau national et régional. La vaccination par le vaccin

Bexsero pour les sujets contacts autour des cas sporadiques d'IIM B n'est pas recommandée en sus de la chimioprophylaxie antibiotique qui représente le moyen le plus efficace de prévention des cas secondaires. Par contre, cette mesure pourrait être justifiée et recommandée dans les zones où la vaccination par le vaccin Bexsero serait éventuellement recommandée (épidémie et hyperendémie).**Instruction n° DGS/ RI 1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.*

MENTIONS LÉGALES

BEXSERO

Suspension injectable en seringue préremplie

Vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé)

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

Une dose (0,5 ml) contient :

Protéine de fusion recombinante NHBA de *Neisseria meningitidis* groupe B ^{1,2,3} : 50 microgrammes,
Protéine recombinante NadA de *Neisseria meningitidis* groupe B ^{1,2,3} : 50 microgrammes,
Protéine de fusion recombinante fHbp de *Neisseria meningitidis* groupe B ^{1,2,3} : 50 microgrammes,
Vésicules de membrane externe (OMV) de *Neisseria meningitidis* groupe B, souche NZ98/254 mesurée en tant que proportion de l'ensemble des protéines contenant l'antigène PorA P1.4 ² : 25 microgrammes.

¹ Produite dans des cellules d'*E. coli* par la technique de l'ADN recombinant,

² Adsorbée sur hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al³⁺),

³ NHBA (antigène de liaison à l'héparine de *Neisseria*), NadA (adhésine A de *Neisseria*), fHbp (protéine de liaison du facteur H).

Excipients : Chlorure de sodium, histidine, saccharose, eau pour préparations injectables.

FORME PHARMACEUTIQUE :

Suspension injectable.

Suspension liquide blanche opalescente.

DONNÉES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques :

Bexsero est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B. L'impact de l'infection invasive à différentes tranches d'âge ainsi que la variabilité épidémiologique des antigènes des souches du groupe B dans différentes zones géographiques doivent être pris en compte lors de la vaccination. Voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » pour plus d'informations sur la protection contre les souches spécifiques au groupe B. Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

Posologie et mode d'administration :

Posologie :

Tableau 1. Résumé de la posologie

Age lors de la première dose	Primovaccination	Intervalles entre les doses de primovaccination	Rappel
Nourrissons de 2 à 5 mois	Trois doses de 0,5 ml chacune,	1 mois minimum	Oui, une dose entre l'âge de 12 et 15 mois
Nourrissons de 3 à 5 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	avec un intervalle d'au moins 6 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ^{b, c}
Nourrissons de 6 à 11 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose au cours de la deuxième année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ^c
Enfants de 12 à 23 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel ^c
Enfants de 2 à 10 ans	Deux doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Besoin non établi ^d
Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes*	Deux doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Besoin non établi ^d

^a La première dose ne doit pas être administrée avant l'âge de 2 mois. La sécurité et l'efficacité de Bexsero chez les nourrissons de moins de 8 semaines n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

^b En cas de retard, la dose de rappel ne doit pas être administrée au-delà de l'âge de 24 mois.

^c Voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques ». La nécessité et le moment d'administration d'une dose de rappel n'ont pas encore été déterminés.

^d Voir rubrique. « Propriétés pharmacodynamiques ».

* Il n'existe aucune donnée chez les adultes de plus de 50 ans.

Coût de l'injection : 88,49 €.

Mode d'administration :

Le vaccin est administré par une injection intramusculaire profonde, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson ou dans la région du muscle deltoïde du haut du bras chez les sujets plus âgés.

Des sites d'injection distincts doivent être utilisés si plusieurs vaccins sont administrés simultanément. Le vaccin ne doit pas être injecté par voie intraveineuse, sous-cutanée ni intradermique et ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

Pour les instructions concernant la manipulation du vaccin avant administration, voir la rubrique « Précautions particulières d'élimination et manipulation ».

Contre-indications :

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin mentionnés à la rubrique « Composition qualitative et quantitative ».

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Comme pour les autres vaccins l'administration de Bexsero doit être reportée chez des sujets souffrant de maladie fébrile sévère aiguë. Toutefois, la présence d'une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas entraîner le report de la vaccination.

Ne pas injecter par voie intravasculaire.

Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié et une surveillance adéquate doivent toujours être disponibles en cas de réaction anaphylactique consécutive à l'administration du vaccin.

Des réactions en rapport avec l'anxiété, y compris des réactions vaso-vagales (syncope), de l'hyperventilation ou des réactions en rapport avec le stress peuvent survenir lors de la vaccination comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille (Voir rubrique « Effets Indésirables »). Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Ce vaccin ne doit pas être administré aux patients ayant une thrombocytopénie ou tout autre trouble de la coagulation qui serait une contre-indication à une injection par voie intramusculaire, à moins que le bénéfice potentiel ne soit clairement supérieur aux risques inhérents à l'administration.

Comme tout vaccin, la vaccination avec Bexsero peut ne pas protéger tous les sujets vaccinés. Il n'est pas attendu que Bexsero assure une protection contre la totalité des souches de méningocoque B en circulation (Voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).

Comme pour de nombreux vaccins, les professionnels de santé doivent savoir qu'une élévation de la température corporelle peut survenir suite à la vaccination des nourrissons et des enfants (de moins de 2 ans). L'administration d'antipyrétiques à titre prophylactique pendant et juste après la vaccination peut réduire l'incidence et la sévérité des réactions fébriles post-vaccinales. Un traitement antipyrétique doit être mis en place conformément aux recommandations locales chez les nourrissons et les enfants (de moins de 2 ans).

Les personnes dont la réponse immunitaire est altérée soit par la prise d'un traitement immunosuppresseur, une anomalie génétique ou par d'autres causes, peuvent avoir une réponse en anticorps réduite après vaccination.

Des données d'immunogénicité sont disponibles chez les patients présentant un déficit en complément, une asplénie ou une dysfonction splénique (Voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »).

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de Bexsero chez les sujets de plus de 50 ans et il existe des données limitées chez les patients atteints de maladies chroniques.

Le risque potentiel d'apnée et la nécessité d'une surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doivent soigneusement être pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez des grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins), en particulier chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

Le capuchon de la seringue peut contenir du latex de caoutchouc naturel. Bien que le risque de développer des réactions allergiques soit très faible, les professionnels de santé doivent évaluer le rapport bénéfices/risques avant d'administrer ce vaccin à des sujets présentant des antécédents connus d'hypersensibilité au latex.

La kanamycine est utilisée au début du procédé de fabrication et est éliminée au cours des étapes ultérieures de la fabrication. Les taux de kanamycine éventuellement détectables dans le vaccin final sont inférieurs à 0,01 microgramme par dose.

L'innocuité de Bexsero chez les sujets sensibles à la kanamycine n'a pas été établie.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

Utilisation avec d'autres vaccins :

Bexsero peut être administré de manière concomitante avec tous les antigènes vaccinaux suivants, qu'il s'agisse de vaccins monovalents ou combinés : diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, *Haemophilus influenzae* de type b, poliomyélite inactivée, hépatite B, pneumococcique heptavalent conjugué, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle et méningococcique du sérogroupe C conjugué à la CRM.

Des études cliniques ont démontré que les réponses immunitaires des vaccins de routine co-administrés n'étaient pas affectées par l'administration concomitante de Bexsero, leurs taux de réponse en anticorps étant non-inférieurs à ceux des vaccins de routine administrés seuls. Des résultats contradictoires ont été obtenus d'une étude à l'autre concernant les réponses au poliovirus inactivé de type 2 et au sérotype 6B du vaccin pneumococcique conjugué et des titres inférieurs d'anticorps contre un des antigènes de la coqueluche, la pertactine, ont également été constatés, mais ces données ne suggèrent pas une interférence cliniquement significative.

En raison d'un risque accru de fièvre, de sensibilité au niveau du site d'injection, de changements d'habitudes alimentaires et d'irritabilité lorsque Bexsero est co-administré avec les vaccins ci-dessus, des vaccinations séparées peuvent être envisagées lorsque cela est possible. L'utilisation prophylactique de paracétamol réduit l'incidence et la sévérité de la fièvre sans affecter l'immunogénicité de Bexsero ou des vaccins de routine. L'effet des antipyrétiques autres que le paracétamol sur la réponse immunitaire n'a pas été étudié.

L'administration concomitante de Bexsero avec des vaccins autres que ceux mentionnés ci-dessus n'a pas été étudiée.

En cas d'administration concomitante avec d'autres vaccins, Bexsero doit être injecté dans un site distinct (Voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Fertilité, grossesse et allaitement :

Grossesse :

Les données cliniques disponibles sur les grossesses exposées au vaccin sont insuffisantes.

Le risque potentiel pour les femmes enceintes est inconnu. Néanmoins, la vaccination ne doit pas être écartée en présence d'un risque manifeste d'exposition à une infection méningococcique.

Une étude au cours de laquelle des lapines ont reçu une dose de Bexsero environ 10 fois plus élevée que la dose humaine équivalente rapportée à la masse corporelle n'a montré aucun signe de toxicité maternelle ou fœtale et aucun effet sur la grossesse, le comportement maternel, la fécondité de la femelle ni sur le développement postnatal.

Allaitement :

Aucune information n'est disponible sur la sécurité du vaccin chez la femme et son enfant pendant

l'allaitement. Le rapport bénéfices/risques doit être examiné avant de prendre la décision de vacciner pendant l'allaitement.

Aucune réaction indésirable n'a été constatée chez les lapines vaccinées en gestation ni chez leur descendance jusqu'au 29^{ème} jour d'allaitement. Bexsero était immunogène chez les animaux en gestation vaccinés avant l'allaitement et des anticorps ont été détectés chez leur descendance, bien que les taux d'anticorps dans le lait n'aient pas été déterminés.

Fertilité :

Il n'existe aucune donnée sur la fécondité chez l'humain.

Aucun effet sur la fertilité des femelles n'a été constaté dans les études effectuées chez l'animal.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :

Bexsero n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Néanmoins, certains des effets mentionnés dans la rubrique « Effets indésirables » peuvent affecter temporairement la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Effets indésirables :

Résumé du profil de sécurité :

La sécurité de Bexsero a été évaluée lors de 17 études, dont 10 essais cliniques randomisés contrôlés portant sur 10 565 sujets (âgés de 2 mois minimum) ayant reçu au moins une dose de Bexsero. Parmi les sujets vaccinés par Bexsero, 6 837 étaient des nourrissons et des enfants (de moins de 2 ans), 1 051 étaient des enfants (entre 2 et 10 ans) et 2 677 étaient des adolescents et des adultes. Parmi les nourrissons ayant reçu les doses de primovaccination de Bexsero, 3 285 ont reçu une dose de rappel au cours de leur deuxième année de vie.

Chez les nourrissons et les enfants (de moins de 2 ans), les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées lors des essais cliniques étaient : sensibilité et érythème au site d'injection, fièvre et irritabilité.

Dans les études cliniques menées chez les nourrissons vaccinés à 2, 4 et 6 mois, la fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) était rapportée chez 69 % à 79 % des sujets lorsque Bexsero était co-administré avec des vaccins de routine (contenant les antigènes suivants : pneumococcique heptavalent conjugué, diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, hépatite B, poliomyélite inactivée et *Haemophilus influenzae* de type b), contre 44 % à 59 % des sujets recevant les vaccins de routine seuls. Une utilisation plus fréquente d'antipyrétiques était également rapportée chez les nourrissons vaccinés avec Bexsero et des vaccins de routine. Lorsque Bexsero était administré seul, la fréquence de la fièvre était similaire à celle associée aux vaccins de routine administrés aux nourrissons pendant les essais cliniques. Les cas de fièvre suivaient généralement un schéma prévisible, se résolvant généralement le lendemain de la vaccination.

Chez les adolescents et les adultes, les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées étaient : douleur au point d'injection, malaise et céphalée.

Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des réactions indésirables n'a été constatée avec les doses successives du schéma de vaccination.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables (consécutifs à la primovaccination ou à la dose de rappel) considérés comme étant au moins probablement liés à la vaccination ont été classés par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Outre les événements rapportés lors des essais cliniques, les réactions spontanées rapportées dans le monde pour Bexsero depuis sa commercialisation sont décrites dans la liste ci-dessous. Comme ces réactions ont été rapportées volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence. Ces réactions sont, en conséquence, listées avec une fréquence indéterminée.

Nourrissons et enfants (jusqu'à l'âge de 10 ans) :

Affections du système immunitaire :

Fréquence indéterminée : réactions allergiques (y compris réactions anaphylactiques).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très fréquent : troubles alimentaires.

Affections du système nerveux :

Très fréquent : somnolence, pleurs inhabituels, céphalée.

Peu fréquent : convulsions (y compris convulsions fébriles).

Fréquence indéterminée : épisode d'hypotonie-hyporéactivité.

Affections vasculaires :

Peu fréquent : pâleur (rare après le rappel).

Rare : syndrome de Kawasaki.

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent : diarrhée, vomissements (peu fréquents après le rappel).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très fréquent : rash (enfants âgés de 12 à 23 mois) (peu fréquent après le rappel).

Fréquent : rash (nourrissons et enfants âgés de 2 à 10 ans).

Peu fréquent : eczéma.

Rare : urticaire.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Très fréquent : arthralgies.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : fièvre ($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), sensibilité au niveau du site d'injection (y compris sensibilité sévère au site d'injection définie par des pleurs lors d'un mouvement du membre ayant reçu l'injection), érythème au site d'injection, gonflement du site d'injection, induration au site d'injection, irritabilité.

Peu fréquent : fièvre ($\geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Fréquence indéterminée : réactions au site d'injection (incluant un gonflement étendu du membre vacciné, vésicules au point d'injection ou autour du site d'injection, et nodule au site d'injection pouvant persister pendant plus d'un mois).

Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes :

Affections du système immunitaire :

Fréquence indéterminée : réactions allergiques (y compris réactions anaphylactiques).

Affections du système nerveux :

Très fréquent : céphalée.

Fréquence indéterminée : syncope ou réaction vaso-vagale à l'injection.

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent : nausées.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Très fréquent : myalgies, arthralgies.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : douleur au point d'injection (y compris douleur sévère au point d'injection définie par une incapacité à mener à bien des activités quotidiennes normales), gonflement du site d'injection, induration au point d'injection, érythème au site d'injection, malaise.

Fréquence indéterminée : fièvre, réactions au site d'injection (incluant un gonflement étendu du membre vacciné, vésicules au point d'injection ou autour du site d'injection, et nodule au site d'injection pouvant persister plus d'un mois).

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

Surdosage :

L'expérience concernant le surdosage est limitée. En cas de surdosage, le contrôle des fonctions vitales et un traitement symptomatique éventuel sont recommandés.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique : vaccins méningococciques, Code ATC : J07AH09

Mécanisme d'action :

L'immunisation avec Bexsero vise à stimuler la production d'anticorps bactéricides qui reconnaissent les antigènes vaccinaux NHBA, NadA, fHbp et PorA P1.4 (l'antigène immunodominant présent dans le composant OMV) et sont considérés comme protecteurs contre l'infection invasive à méningocoque (IIM). Comme ces antigènes sont exprimés différemment en fonction des souches, les méningocoques qui les expriment à des taux suffisants sont susceptibles d'être tués par les anticorps produits par le vaccin. Le MATS (Meningococcal Antigen Typing System) a été développé pour corréler les profils antigéniques de différentes souches de bactéries méningococciques B à la destruction de ces souches lors de l'étude de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain (hSBA). L'analyse d'environ 1 000 isolats de souches invasives de méningocoques B prélevés entre

2007 et 2008 dans 5 pays européens a montré que, selon le pays d'origine, entre 73 et 87 % des isolats de méningocoques B présentaient un profil antigénique MATS couvert par le vaccin. Dans l'ensemble, 78 % (intervalle de confiance à 95 % entre 63 et 90 %) du millier de souches étaient potentiellement sensibles aux anticorps induits par la vaccination.

Efficacité clinique :

L'efficacité de Bexsero n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques. L'efficacité du vaccin a été déduite en démontrant l'induction de réponses en anticorps bactéricides dans le sérum vis-à-vis de chacun des antigènes vaccinaux (voir rubrique Immunogénicité).

Immunogénicité :

Les réponses en anticorps bactéricides du sérum à chacun des antigènes vaccinaux NadA, fHbp, NHBA et PorA P1.4 ont été évaluées en utilisant quatre souches de référence de méningocoques B. Les anticorps bactéricides contre ces souches ont été mesurés par l'étude de l'activité bactéricide du sérum en utilisant du sérum humain comme source de complément (hSBA). Nous ne disposons pas de données pour tous les schémas vaccinaux utilisant la souche de référence pour le NHBA. La plupart des études principales d'immunogénicité étaient des essais cliniques randomisés, contrôlés et multicentriques. L'immunogénicité a été évaluée chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes.

Immunogénicité chez les nourrissons et les enfants :

Dans les études sur des nourrissons, les participants ont reçu trois doses de Bexsero à l'âge de 2, 4 et 6 mois ou de 2, 3 et 4 mois et une dose de rappel dans leur deuxième année de vie, dès l'âge de 12 mois. Du sérum a été prélevé avant la vaccination, un mois après la troisième dose de vaccin (voir tableau 2) et un mois après la dose de rappel (voir tableau 3). Dans une étude d'extension, la persistance de la réponse immunitaire a été évaluée un an après la dose de rappel (voir tableau 3). Les enfants non préalablement vaccinés ont également reçu deux doses dans leur deuxième année de vie, la persistance des anticorps étant mesurée un an après la deuxième dose (voir tableau 4). L'immunogénicité après deux doses a également été documentée dans une autre étude menée sur des nourrissons âgés de 6 à 8 mois à l'inclusion (voir tableau 4). Un schéma vaccinal en deux doses suivies d'un rappel a été évalué dans une étude clinique chez les nourrissons âgés de 3 à 5 mois.

Immunogénicité chez les nourrissons âgés entre 2 et 5 mois :

Primovaccination en 3 doses suivie d'une dose de rappel

Les résultats d'immunogénicité un mois après trois doses de Bexsero administrées à l'âge de 2, 3 et 4 mois et 2, 4 et 6 mois sont résumés dans le tableau 2. Les réponses en anticorps bactéricides un mois après la troisième dose de vaccin contre les souches méningococciques de référence étaient élevées contre les antigènes fHbp, NadA et PorA P1.4 dans les deux schémas vaccinaux de Bexsero. Les réponses bactéricides contre l'antigène NHBA étaient également élevées chez les nourrissons vaccinés selon le schéma à 2, 4, 6 mois, mais cet antigène semblait moins immunogène dans le schéma à 2, 3, 4 mois. Les conséquences cliniques de l'immunogénicité réduite de l'antigène NHBA dans ce schéma sont inconnues.

Tableau 2. Réponses en titres d'anticorps bactéricides sériques un mois après la troisième dose de Bexsero administrée selon le schéma à 2, 3, 4 mois ou à 2, 4, 6 mois

Antigène		Etude V72P13 2, 4, 6 mois	Etude V72P12 2, 3, 4 mois	Etude V72P16 2, 3, 4 mois
fHbp	% séropositifs* (IC à 95 %)	N = 1 149 100 % (99-100)	N = 273 99 % (97-100)	N = 170 100 % (98-100)
	MGT hSBA** (IC à 95 %)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% séropositifs* (IC à 95 %)	N = 1 152 100 % (99-100)	N = 275 100 % (99-100)	N = 165 99 % (97-100)
	MGT hSBA** (IC à 95 %)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% séropositifs* (IC à 95 %)	N = 1 152 84 % (82-86)	N = 274 81 % (76-86)	N = 171 78 % (71-84)
	MGT hSBA** (IC à 95 %)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% séropositifs* (IC à 95 %)	N = 100 84 % (75-91)	N = 112 37 % (28-46)	N = 35 43 % (26-61)
	MGT hSBA** (IC à 95 %)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA $\geq$ 1:5.

** MGT = moyenne géométrique des titres.

Les données sur la persistance des anticorps bactéricides 8 mois après la vaccination avec Bexsero à l'âge de 2, 3 et 4 mois et 6 mois après la vaccination avec Bexsero à l'âge de 2, 4 et 6 mois (avant le rappel), ainsi que les données de rappel après l'administration d'une quatrième dose de Bexsero à l'âge de 12 mois sont résumées dans le tableau 3. La persistance de la réponse immunitaire un an après la dose de rappel est également présentée dans le tableau 3.

Tableau 3. Réponses en titres d'anticorps bactéricides sériques après un rappel à 12 mois suivant une primovaccination administrée selon le schéma à 2, 3 et 4 mois ou à 2, 4 et 6 mois, et persistance des titres bactéricides un an après le rappel

Antigène		2, 3, 4, 12 mois	2, 4, 6, 12 mois
fHbp	avant le rappel*	N = 81	N = 426
	% séropositifs** (IC à 95 %)	58 % (47-69)	82 % (78-85)
	MGT hSBA*** (IC à 95 %)	5,79 (4,54-7,39)	10 (9,55-12)
	1 mois après le rappel	N = 83	N = 422
	% séropositifs (IC à 95 %)	100 % (96-100)	100 % (99-100)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	135 (108-170)	128 (118-139)
	12 mois après le rappel	-	N = 299
	% séropositifs (IC à 95 %)	-	62 % (56-67)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	-	6,5 (5,63-7,5)

NadA	avant le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 79 97 % (91-100) 63 (49-83)	N = 423 99 % (97-100) 81 (74-89)
	1 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 84 100 % (96-100) 1 558 (1 262-1 923)	N = 421 100 % (99-100) 1 465 (1 350-1 590)
	12 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 298 97 % (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	avant le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 83 19 % (11-29) 1,61 (1,32-1,96)	N = 426 22 % (18-26) 2,14 (1,94-2,36)
	1 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 86 97 % (90-99) 47 (36-62)	N = 424 95 % (93-97) 35 (31-39)
	12 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 300 17 % (13-22) 1,91 (1,7-2,15)
NHBA	avant le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 69 25 % (15-36) 2,36 (1,75-3,18)	N = 100 61 % (51-71) 8,4 (6,4-11)
	1 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 67 76 % (64-86) 12 (8,52-17)	N = 100 98 % (93-100) 42 (36-50)
	12 mois après le rappel % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 291 36 % (31-42 %) 3,35 (2,88-3,9)

* Les données précédant le rappel à 12 mois = persistance des anticorps bactéricides 8 mois (schéma 2-3-4 mois) ou 6 mois (schéma 2-4-6 mois) après la dernière dose de Bexsero;

** % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA $\geq$ 1:5.

*** MGT = moyenne géométrique des titres.

Une diminution des titres d'anticorps contre les antigènes PorA P1.4 et fHbp (atteignant respectivement 9 à 10 % et 12 à 20 % des sujets avec un hSBA $\geq$ 1:5) a été observée lors d'une étude supplémentaire chez des enfants de 4 ans qui avaient reçu toutes les doses de primovaccination et les doses de rappel lorsqu'ils étaient nourrissons. Dans la même étude, la réponse à une dose de rappel témoignait d'une mémoire immunitaire puisque 81 % à 95 % des sujets ont obtenu un hSBA $\geq$ 1:5 pour l'antigène PorA P1.4 et 97 % à 100 % pour l'antigène fHbp après une dose de rappel. La signification clinique de cette observation et la nécessité de doses de rappel supplémentaires afin de maintenir une protection immunitaire à plus long terme n'ont pas été établis.

Primovaccination en deux doses suivie d'une dose de rappel

L'immunogénicité après l'administration des deux premières doses (à l'âge de 3 mois et demi et 5 mois) ou des trois premières doses (à l'âge de 2 mois et demi, 3 mois et demi et 5 mois) de Bexsero, suivies d'une dose de rappel chez les nourrissons débutant la primovaccination entre l'âge de 2 et 5 mois a été évaluée au cours d'une étude clinique additionnelle de phase III. Les pourcentages de sujets séropositifs (c'est-à-dire atteignant un hSBA d'au moins 1:4) variaient de 44 % à 100 % un mois après la seconde dose et de 55 % à 100 % un mois après la troisième dose. Un mois après la dose de rappel administrée 6 mois après la dernière dose de primovaccination, les pourcentages de sujets séropositifs variaient de 87 % à 100 % pour le schéma vaccinal en 2 doses, et de 83 % à 100 % pour le schéma vaccinal en trois doses.

La persistance des anticorps a été évaluée dans une étude d'extension chez des enfants âgés de 3 à 4 ans. Des pourcentages comparables de sujets séropositifs 2 à 3 ans après vaccination par Bexsero ont été observés chez les sujets vaccinés avec 2 doses suivies d'une dose de rappel (de 35 à 91 %) et chez les sujets vaccinés avec 3 doses suivies d'une dose de rappel (de 36 à 84 %). Dans la même étude, la réponse à une dose supplémentaire, administrée 2 à 3 ans après la dose de rappel, indiquait une mémoire immunologique, reflétée par une forte réponse anticorps contre tous les antigènes de Bexsero, variant respectivement de 81 % à 100 % et de 70 % à 99 %. Ces observations concordent avec une vaccination du nourrisson selon un schéma vaccinal de primovaccination en 2 ou 3 doses suivi d'une dose de rappel de Bexsero.

Immunogénicité chez les nourrissons entre 6 et 11 mois, et les enfants entre 12 et 23 mois

L'immunogénicité après l'administration de deux doses à deux mois d'intervalle chez des enfants âgés de 6 à 23 mois a été documentée dans deux études dont les résultats sont résumés dans le tableau 4. Les taux de séroréponse et les MGT hSBA contre chacun des antigènes vaccinaux étaient élevés et similaires après le schéma à deux doses chez les nourrissons de 6 à 8 mois et chez les enfants de 13 à 15 mois. Les données sur la persistance des anticorps un an après les deux doses à l'âge de 13 et 15 mois sont également résumées dans le tableau 4.

Tableau 4. Réponses en anticorps bactéricides sériques après une vaccination avec Bexsero à l'âge de 6 et 8 mois ou 13 et 15 mois et persistance des anticorps bactéricides un an après les deux doses à 13 et 15 mois.

Antigène		Tranche d'âge	
		6 à 11 mois	12 à 23 mois
		Age de la vaccination	
		6, 8 mois	13, 15 mois
fHbp	1 mois après la 2 ^{ème} dose % séropositifs* (IC à 95 %) MGT hSBA** (IC à 95 %)	N = 23 100 % (85-100) 250 (173-361)	N = 163 100 % (98-100) 271 (237-310)
	12 mois après la 2 ^{ème} dose % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 68 74 % (61-83) 14 (9,4-20)
NadA	1 mois après la 2 ^{ème} dose % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 23 100 % (85-100) 534 (395-721)	N = 164 100 % (98-100) 599 (520-690)
	12 mois après la 2 ^{ème} dose % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 68 97 % (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	1 mois après la 2 ^{ème} dose % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 22 95 % (77-100) 27 (21-36)	N = 164 100 % (98-100) 43 (38-49)
	12 mois après la 2 ^{ème} dose % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 68 18 % (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
NHBA	1 mois après la 2 ^{ème} dose % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 46 63 % (48-77) 11 (7,07-16)
	12 mois après la 2 ^{ème} dose % séropositifs (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 65 38 % (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant atteint un hSBA $\geq 1:4$ (dans la tranche d'âge de 6 à 11 mois) et un hSBA $\geq 1:5$ (dans la tranche d'âge de 12 à 23 mois).

** MGT = moyenne géométrique des titres.

Immunogénicité chez les enfants âgés de 2 à 10 ans

L'immunogénicité après deux doses de Bexsero administrées soit à un ou deux mois d'intervalle chez les enfants de 2 à 10 ans a été évaluée dans deux études cliniques de phase III. Dans la première étude, dont les résultats sont résumés dans le tableau 5, les participants ont reçu deux doses de Bexsero à deux mois d'intervalle. Les taux de séropositivité et les MGT en hSBA contre chacun des antigènes du vaccin étaient élevés après un schéma vaccinal de deux doses chez les enfants (tableau 5).

Tableau 5. Réponses en anticorps bactéricides sériques 1 mois après administration de la deuxième dose de Bexsero chez les enfants âgés de 2 à 10 ans avec un intervalle de 2 mois entre les 2 doses.

Antigène		Age de 2 à 5 ans	Age de 6 à 10 ans
fHbp	% séropositif* (IC à 95 %)	N = 99 100 % (96-100)	N = 287 99 % (96-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	140 (112-175)	112 (96-130)
NadA	% séropositif* (IC à 95 %)	N = 99 99 % (95-100)	N = 291 100 % (98-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	584 (466-733)	457 (392-531)
PorA P1.4	% séropositif* (IC à 95 %)	N = 100 98 % (93-100)	N = 289 99 % (98-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	42 (33-55)	40 (34-48)
NHBA	% séropositif* (IC à 95 %)	N = 95 91 % (83-96)	N = 275 95 % (92-97)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	23 (18-30)	35 (29-41)

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant atteint un hSBA $\geq 1:4$ (contre les souches de référence pour les antigènes fHbp, NadA et PorA P1.4) et un hSBA $\geq 1:5$ (contre la souche de référence pour l'antigène NHBA)

** MGT = moyenne géométrique des titres.

Des pourcentages élevés de sujets étaient séropositifs dans la seconde étude, dans laquelle deux doses de Bexsero ont été administrées à un mois d'intervalle. Une réponse immunitaire précoce après la première dose a également été évaluée. Les pourcentages de sujets séropositifs (c'est-à-dire ayant un hSBA d'au moins 1:4) entre les souches variaient de 46 % à 95 % un mois après la première dose et de 69 % à 100 % un mois après la seconde dose (tableau 6).

Tableau 6. Réponses en anticorps bactéricides sériques 1 mois après administration de la deuxième dose de Bexsero chez des enfants âgés de 2 à 10 ans avec un intervalle d'un mois entre les 2 doses

Antigène		Age de 35 à 47 mois	Age de 4 à 7 ans	Age de 8 à 10 ans
fHbp	% séropositif* (IC à 95 %)	N = 98 100 % (96.3-100)	N = 54 98 % (90.1-99.95)	N = 34 100 % (89.7-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	107 (84-135)	76.62 (54-108)	52.32 (34-81)
NadA	% séropositif* (IC à 95 %)	N = 98 100 % (96.3-100)	N = 54 100 % (93.4-100)	N = 34 100 % (89.7-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	631 (503-792)	370.41 (264-519)	350.49 (228-540)
PorA P1.4	% séropositif* (IC à 95 %)	N = 98 100 % (96.3-100)	N = 54 100 % (93.4-100)	N = 33 100 % (89.4-100)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	34 (27-42)	30.99 (28-49)	30.75 (20-47)
NHBA	% séropositif* (IC à 95 %)	N = 91 75 % (64.5-83.3)	N = 52 69 % (54.9-81.3)	N = 34 76 % (58.8-89.3)
	hSBA MGT** (IC à 95 %)	12 (7.57-18)	9.33 (5.71-15)	12.35 (6.61-23)

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant atteint un hSBA $\geq$ 1:4 (contre les souches de référence pour les antigènes fHbp, NadA et PorA P1.4) et un hSBA $\geq$ 1:5 (contre la souche de référence pour l'antigène NHBA)

** MGT = moyenne géométrique des titres.

Immunogénicité chez les adolescents (à partir de 11 ans) et les adultes :

Des adolescents ont reçu deux doses de Bexsero avec des intervalles de un, deux ou six mois entre les doses ; ces données sont résumées dans les tableaux 7 et 8.

Dans des études chez les adultes, les données ont été recueillies après deux doses de Bexsero avec un intervalle d'un ou deux mois entre les doses (voir tableau 9).

Les schémas vaccinaux en deux doses administrées avec un intervalle d'un ou deux mois ont montré des réponses immunitaires similaires chez les adultes et les adolescents. Des réponses similaires ont également été observées chez les adolescents ayant reçu deux doses de Bexsero avec un intervalle de six mois.

Tableau 7. Réponses en anticorps bactéricides sériques chez les adolescents un mois après l'administration de deux doses de Bexsero selon des schémas différents en deux doses et persistance des anticorps bactéricides 18 à 23 mois après la deuxième dose

Antigène		0, 1 mois	0, 2 mois	0, 6 mois
fHbp	1 mois après la 2 ^{ème} dose	N = 638	N = 319	N = 86
	% séropositifs* (IC à 95 %)	100 % (99-100)	100 % (99-100)	100 % (99-100)
	MGT hSBA** (IC à 95 %)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)
	18-23 mois après la 2 ^{ème} dose	N = 102	N = 106	N = 49
	% séropositifs (IC à 95 %)	82 % (74-89)	81 % (72-88)	84 % (70-93)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	29 (20-42)	34 (24-49)	27 (16-45)
NadA	1 mois après la 2 ^{ème} dose	N = 639	N = 320	N = 86
	% séropositifs (IC à 95 %)	100 % (99-100)	99 % (98-100)	99 % (94-100)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1 147)
	18-23 mois après la 2 ^{ème} dose	N = 102	N = 106	N = 49
	% séropositifs (IC à 95 %)	93 % (86-97)	95 % (89-98)	94 % (83-99)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	40 (30-54)	43 (33-58)	65 (43-98)
PorA P1.4	1 mois après la 2 ^{ème} dose	N = 639	N = 319	N = 86
	% séropositifs (IC à 95 %)	100 % (99-100)	100 % (99-100)	100 % (96-100)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)
	18-23 mois après la 2 ^{ème} dose	N = 102	N = 106	N = 49
	% séropositifs (IC à 95 %)	75 % (65-83)	75 % (66-83)	86 % (73-94)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	17 (12-24)	19 (14-27)	27 (17-43)
NHBA	1 mois après la 2 ^{ème} dose	N = 46	N = 46	-
	% séropositifs (IC à 95 %)	100 % (92-100)	100 % (92-100)	-
	MGT hSBA (IC à 95 %)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA $\geq 1:4$.

** MGT = moyenne géométrique des titres.

Dans l'étude portant sur les adolescents, les réponses bactéricides après l'administration de deux doses de Bexsero ont été stratifiées selon que leurs titres hSBA initiaux étaient inférieurs ou égaux ou supérieurs à 1:4. Les taux de séroréponse et les pourcentages de sujets présentant au moins un titre hSBA multiplié par 4 par rapport au titre initial un mois après la deuxième dose de Bexsero sont résumés dans le tableau 8. Après la vaccination avec Bexsero, un pourcentage élevé de sujets étaient séropositifs et présentaient des titres hSBA multipliés par 4, indépendamment du statut avant la vaccination.

Tableau 8. Pourcentage d'adolescents présentant une séroréponse et des titres bactéricides au moins multipliés par 4 un mois après l'administration de deux doses de Bexsero selon des schémas différents en deux doses, stratifiés selon les titres pré-vaccinaux

Antigène			0, 1 mois	0, 2 mois	0, 6 mois
fHbp	% séropositifs* après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux < 1:4	N = 369 100 % (98-100)	N = 179 100 % (98-100)	N = 55 100 % (94-100)
		titres pré-vaccinaux $\geq 1:4$	N = 269 100 % (99-100)	N = 140 100 % (97-100)	N = 31 100 % (89-100)
	% sujets ayant un titre multiplié par 4 après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux < 1:4	N = 369 100 % (98-100)	N = 179 100 % (98-100)	N = 55 100 % (94-100)
		titres pré-vaccinaux $\geq 1:4$	N = 268 90 % (86-93)	N = 140 86 % (80-92)	N = 31 90 % (74-98)
NadA	% séropositifs après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux < 1:4	N = 427 100 % (99-100)	N = 211 99 % (97-100)	N = 64 98 % (92-100)
		titres pré-vaccinaux $\geq 1:4$	N = 212 100 % (98-100)	N = 109 100 % (97-100)	N = 22 100 % (85-100)
	% sujets ayant un titre multiplié par 4 après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux < 1:4	N = 426 99 % (98-100)	N = 211 99 % (97-100)	N = 64 98 % (92-100)
		titres pré-vaccinaux $\geq 1:4$	N = 212 96 % (93-98)	N = 109 95 % (90-98)	N = 22 95 % (77-100)

Antigène			0, 1 mois	0, 2 mois	0, 6 mois
PorA P1.4	% séropositifs après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux < 1:4	N = 427 100 % (98-100)	N = 208 100 % (98-100)	N = 64 100 % (94-100)
		titres pré-vaccinaux ≥ 1:4	N = 212 100 % (98-100)	N = 111 100 % (97-100)	N = 22 100 % (85-100)
	% sujets ayant un titre multiplié par 4 après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux < 1:4	N = 426 99 % (98-100)	N = 208 100 % (98-100)	N = 64 100 % (94-100)
		titres pré-vaccinaux ≥ 1:4	N = 211 81 % (75-86)	N = 111 77 % (68-84)	N = 22 82 % (60-95)
NHBA	% séropositifs après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux < 1:4	N = 2 100 % (16-100)	N = 9 100 % (66-100)	-
		titres pré-vaccinaux ≥ 1:4	N = 44 100 % (92-100)	N = 37 100 % (91-100)	-
	% sujets ayant un titre multiplié par 4 après la 2 ^e dose (IC à 95 %)	titres pré-vaccinaux < 1:4	N = 2 100 % (16-100)	N = 9 89 % (52-100)	-
		titres pré-vaccinaux ≥ 1:4	N = 44 30 % (17-45)	N = 37 19 % (8-35)	-

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA ≥ 1:4.

Tableau 9. Réponses en anticorps bactéricides sériques chez les adultes après l'administration de deux doses de Bexsero selon des schémas différents en deux doses

Antigène		0, 1 mois	0, 2 mois
fHbp	1 mois après la 2 ^e dose	N = 28	N = 46
	% séropositifs* (IC à 95 %)	100 % (88-100)	100 % (92-100)
	MGT hSBA** (IC à 95 %)	100 (75-133)	93 (71-121)

Antigène		0, 1 mois	0, 2 mois
NadA	1 mois après la 2 ^e dose	N = 28	N = 46
	% séropositifs (IC à 95 %)	100 % (88-100)	100 % (92-100)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	1 mois après la 2 ^e dose	N = 28	N = 46
	% séropositifs (IC à 95 %)	96 % (82-100)	91 % (79-98)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	47 (30-75)	32 (21-48)

* % séropositifs = pourcentage de sujets ayant obtenu un hSBA $\geq$ 1:4.

** MGT = moyenne géométrique des titres.

La réponse bactéricide sérique à l'antigène NHBA n'a pas été évaluée.

Immunogénicité dans les populations spéciales :

Enfants et adolescents avec un déficit en complément, une asplénie ou une dysfonction splénique :

Au cours d'une étude clinique de phase III, des enfants et adolescents de 2 à 17 ans avec un déficit en complément (40), une asplénie ou une dysfonction splénique (107), et des enfants sains du même âge (85) ont reçu 2 doses de Bexsero à 2 mois d'intervalle. Un mois après le schéma de vaccination en 2 doses, la proportion de sujets avec hSBA $\geq$ 1:5 chez les patients avec un déficit en complément et une asplénie ou une dysfonction splénique étaient respectivement de 87 % et 97 % pour l'antigène fHbp, 95 % et 100 % pour l'antigène NadA, 68 % et 86 % pour l'antigène PorA P1.4, 73 % et 94 % pour l'antigène NHBA, indiquant une réponse immunitaire chez ces sujets immunodéprimés. La proportion de sujets sains avec hSBA $\geq$ 1:5 étaient de 98 % pour l'antigène fHbp, 99 % pour l'antigène NadA, 83 % pour l'antigène PorA P1.4, et 99 % pour l'antigène NHBA.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Bexsero dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique sur la prévention de l'infection méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B (Voir rubrique « Posologie et mode d'administration » pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Données de sécurité préclinique :

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée, des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES :

Incompatibilités :

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Durée de conservation :

3 ans.

Précautions particulières de conservation :

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation :

Pendant la conservation, un léger dépôt blanchâtre peut être observé dans la seringue préremplie contenant la suspension.

Avant son utilisation, la seringue préremplie doit être bien agitée afin d'obtenir une suspension homogène.

Le vaccin doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et un changement de coloration avant administration. En présence de particules étrangères et/ou d'un changement de l'aspect physique, ne pas administrer le vaccin. Si l'emballage contient deux aiguilles de longueur différente, choisir l'aiguille adéquate qui permettra une administration en intramusculaire.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :

AMM EU/1/12/812/001 - CIP 34009 268 630 3 6 : 0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de Type I) munie d'un bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle de Type I) et d'un capuchon d'embout protecteur (caoutchouc de Type I ou de Type II) avec ou sans aiguilles - Boite de 1 seringue préremplie avec aiguille. Date d'AMM : 14 janvier 2013. Prix : 87,47 €.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :

Liste I.

Remb. Séc. Soc. 65 % pour les seules indications suivantes : prévention des infections invasives méningococciques (IIM) par *Neisseria meningitidis* de sérogroupe B dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique, à savoir : 1/ Personnes à risque élevé de contracter une IIM : ayant un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (SOLIRIS) ; ayant un déficit en properdine ; ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ou ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ; 2/ Populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques prévues dans l'instruction N° DGS/R1/DUS/2014/301 du 24 octobre 2014 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.
Agrée Collect.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

GSK Vaccines S.r.l. Via Fiorentina 1 – 53100 Sienne – Italie.

REPRÉSENTANT LOCAL :

**Laboratoire GlaxoSmithKline. 23, rue François Jacob – 92500 Rueil-Malmaison
– Tél. : 01.39.17.80.00. Information Médicale : Tél. : 01.39.17.84.44 – Fax :
01.39.17.84.45.**

DATE DE RÉVISION :

Juin 2018

Version n° BEXS1V1_18

Laboratoire GlaxoSmithKline, responsable de traitements, met en œuvre des traitements de données à caractère personnel ayant pour finalités la gestion des visites médicales, de ses clients et de la relation client. Ils permettent notamment de vous envoyer par email des informations scientifiques, médicales ou promotionnelles, ainsi que des offres de service telles que des invitations à des webinars et à des événements. Les données sont collectées à des fins commerciales légitimes et sont indispensables à ces traitements. Conformément à la réglementation applicable en matière de protection des données, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression, de portabilité et d'opposition pour motif légitime pour l'ensemble des données vous concernant. Vous pouvez retirer votre consentement au traitement de vos données à tout moment, lorsque nous traitons vos données personnelles sur la base de votre consentement. Ces droits s'exercent auprès du délégué à la protection des données par courrier électronique à fr.cpa@gsk.com ou par courrier postal à Laboratoire GlaxoSmithKline – Délégué à la protection des données – 23, rue François Jacob – 92500 Rueil-Malmaison. Vous pouvez en apprendre davantage sur les données que nous pouvons traiter à votre sujet, et comment nous les utilisons à l'adresse suivante <https://privacy.gsk.com/fr-fr/lhcp>.