

Vaccination des enfants de 2 à 11 ans présentant des facteurs de risque d'infections invasives à méningocoque

Mise au point

Novembre 2010

*Agence française
de sécurité sanitaire
des produits de santé*



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

143-147 boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex

www.afssaps.fr

Vaccination des enfants de 2 à 11 ans présentant des facteurs de risque d'infections invasives à méningocoque

Introduction

Menveo, vaccin oligosidique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 a obtenu une AMM le 15 mars 2010 pour l'immunisation active des adolescents (âgés de plus de 11 ans) et des adultes, à risque d'exposition à *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W135 et Y, pour prévenir les maladies invasives.

Dans l'attente d'une demande d'extension d'indication chez l'enfant de 2 à 11 ans, l'Afssaps recommande l'utilisation de ce vaccin chez les enfants de 2 à 11 ans ayant des facteurs favorisant la survenue d'infections invasives à méningocoque, c'est-à-dire souffrant de déficit en fraction terminale du complément (héréditaire ou acquise) ou en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle.

Les données disponibles concernant l'utilisation de Menveo chez l'enfant de moins de 11 ans reposent sur 3 études cliniques randomisées, contrôlées contre produit de référence (vaccin polysidique tétravalent non conjugué), l'une réalisée chez des enfants de 3 à 6 ans (étude V59P7), et deux réalisées chez des enfants de 2 à 10 ans (études V59P8 et V59P10). Les enfants recevaient une dose de 0,5 ml de vaccin (Menveo ou produit de référence) administrée par voie intramusculaire.

Etude	Age	Effectif
V59P7 N = 206	3-6 ans	Vaccin conjugué (Menveo) n = 125
		Vaccin non conjugué n = 81
V59P8 N = 619	2-5 ans	Vaccin conjugué (Menveo) n = 152 Vaccin non conjugué n = 153
	6-10 ans	Vaccin conjugué (Menveo) n = 157 Vaccin non conjugué n = 157
V59P10 N = 1500	2-10 ans	Vaccin conjugué (Menveo) n = 950
		Vaccin non conjugué n = 550

Bien que ces données ne soient pas suffisantes dans le cadre de l'obtention d'une AMM pour l'ensemble des enfants de moins de 11 ans, elles fournissent des éléments contributifs pour l'analyse du bénéfice/risque de Menveo dans cette population.

Rappel des recommandations concernant la vaccination anti-méningococcique chez l'enfant

Le calendrier vaccinal 2010 (BEH 14-15/22 avril 2010) recommande, chez les enfants souffrant de déficit en fraction terminale du complément ou en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle :

- soit un vaccin méningococcique C conjugué ;
- soit un vaccin polysidique (non conjugué) tétravalent A, C, W135, Y pour les enfants de plus de deux ans selon un schéma d'une dose tous les 3 ans.

Caractéristiques des vaccins non conjugués par rapport aux vaccins conjugués

Les vaccins non conjugués sont généralement peu immunogènes chez l'homme, en particulier avant l'âge de 2 ans. La réponse immune contre les polysides est thymo-indépendante et n'induit donc pas de mémoire immunologique. Les éventuelles injections ultérieures n'entraînent aucun effet rappel.

Les vaccins conjugués offrent l'avantage, par rapport aux vaccins non conjugués, d'une réponse immune de type thymo-dépendante, intense et prolongée, y compris chez le nourrisson, permettant la mise en place d'une immunité mémoire et ultérieurement d'un effet rappel.

Une hyporéactivité immunologique a été décrite lors d'injections successives de vaccin méningococcique polysidique non conjugué, particulièrement pour le méningocoque C, lors des vaccinations avec intervalles rapprochés (≤ 3 ans). Elle se manifeste par une moins bonne montée des anticorps par comparaison avec une population naïve de toute vaccination antérieure. L'explication de ce phénomène et sa signification clinique ne sont pas clairement établies à ce jour, néanmoins, l'immunité contre le méningocoque C induit par les vaccins polysidiques ne repose que sur la présence d'anticorps, induisant en présence de complément une activité bactéricide.

Cas particulier des enfants à risque d'infection invasive à méningocoque

Un déficit génétique (ou acquis) en fractions terminales du complément ou en properdine ou en cas d'asplénie prédispose à un risque élevé de méningococcémies dues aux cinq sérogroupes A, B, C, Y et W135 de *Neisseria meningitidis* majoritairement incriminés dans les infections invasives, mais également dues à des sérogroupes plus rares. Ces situations étant durables voire définitives, elles nécessitent, pour maintenir des taux d'anticorps protecteurs, des revaccinations régulières, le délai généralement retenu étant de 3 ans.

Une vaccination par un vaccin méningococcique conjugué, qui n'expose pas au risque d'hyporéactivité et qui de plus induit un effet « rappel », est donc souhaitable chez ces patients.

Données d'immunogénicité et de tolérance du vaccin méningococcique conjugué ACWY (Menveo) chez les enfants de 2 à 10 ans révolus

L'effet immunogène d'une dose de vaccin méningococcique conjugué ACWY (Menveo) a été évalué à partir de 2 études cliniques (V59P7 et V59P8). Au total, plus de 800 enfants âgés de 2 à 10 ans (environ 400 dans chaque groupe) ont été inclus dans ces études.

L'efficacité protectrice est estimée par l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain (titre hSBA $\geq 1:8$).

Un mois après l'administration du vaccin, le pourcentage de sujets ayant un titre bactéricide d'au moins 1:8 était plus important dans le groupe Menveo comparé à ceux ayant reçu un vaccin non conjugué, pour tous les sérogroupes.

% de sujets ayant un titre bactéricide $\geq 1:8$ à un mois

V59P7 et V59P8	Vaccin conjugué (Menveo)			Vaccin non conjugué		
	N	%	IC95%	N	%	IC95%
Sérogroupe A						
3-6 ans	101	61%	[51 ; 71]	80	39%	[28 ; 50]
2-10 ans	253	80%	[75 ; 85]	238	37%	[31 ; 44]
Sérogroupe C						
3-6 ans	99	54%	[43 ; 64]	79	39%	[28 ; 51]
2-10 ans	252	73%	[68 ; 79]	240	55%	[49 ; 62]
Sérogroupe W135						
3-6 ans	100	84%	[75 ; 91]	81	59%	[48 ; 70]
2-10 ans	249	92%	[88 ; 95]	237	65%	[58 ; 71]
Sérogroupe Y						
3-6 ans	100	67%	[57 ; 76]	79	57%	[45 ; 68]
2-10 ans	250	88%	[83 ; 92]	239	55%	[49 ; 62]

IC95% : intervalle de confiance à 95%

La persistance de la réponse immunitaire 12 mois après la vaccination (pourcentage de sujets ayant un titre bactéricide d'au moins 1:8) est également plus important dans le groupe ayant reçu Menveo comparé à celui ayant reçu le vaccin non conjugué.

Notons une forte diminution de la réponse immunitaire, chez les enfants qui ont reçu Menveo, pour le séro-groupe A (23% à 1 an versus 80% à 1 mois) et, à un moindre degré, pour le séro-groupe C (53% à 1 an versus 73 à 1 mois) et pour le séro-groupe Y (77% à 1 an versus 88% à 1 mois).

% de sujets ayant un titre bactéricide $\geq 1:8$ à un an

V59P8	Vaccin conjugué (Menveo)			Vaccin non conjugué		
	N	%	IC95%	N	%	IC95%
Séro-groupe A 2-10 ans	253	23%	[18 ; 29]	238	13%	[9 ; 18]
Séro-groupe C 2-10 ans	252	53%	[47 ; 59]	240	44%	[38 ; 51]
Séro-groupe W135 2-10 ans	249	90%	[86 ; 94]	237	45%	[38 ; 51]
Séro-groupe Y 2-10 ans	250	77%	[71 ; 82]	239	32%	[26 ; 38]

IC95% : intervalle de confiance à 95%

Notons que chez les enfants de 3-6 ans, pour le séro-groupe C, les résultats avec Menveo semblent plus bas que ceux observés avec les vaccins méningococciques C conjugués (79% à 98%).

Tolérance

Au total, plus de 1200 enfants âgés de 2 à 10 ans ont été exposés au vaccin conjugué Menveo.

Au cours de ces études, il n'a pas été mis en évidence de différence de tolérance du vaccin conjugué Menveo par rapport à un vaccin non conjugué et aucun décès n'a été rapporté. Un seul événement indésirable grave a été considéré comme possiblement imputable à la vaccination (convulsion fébrile dans le groupe Menveo).

❖ Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans

% d'effets indésirables Menveo versus un vaccin non conjugué chez les enfants de 2 à 5 ans

V59P10	Vaccin conjugué (Menveo) (n=452)	Vaccin non conjugué (n=264)
Survenue d'une réaction (locale ou systémique)	46%	52%
Survenue d'une réaction locale	31%	38%
douleur	20%	26%
érythème	17%	13%
induration	13%	9%
Survenue d'une réaction systémique	29%	28%
céphalées	10%	8%
modifications des habitudes alimentaires	8%	9%
irritabilité	8%	7%
diarrhées	7%	8%
arthralgies	6%	4%
sommolence	6%	5%

Dans l'étude V59P7 réalisée chez des enfants de 3-6 ans, l'incidence des réactions locales après une 1^{ère} dose était de 45% (56/125) dans le groupe Menveo et 53% (43/81) dans le groupe vaccin non conjugué. L'incidence des réactions systémiques était similaire dans les 2 groupes (respectivement 29% et 26%).

Dans l'étude V59P8, chez les enfants de 2-5 ans, l'incidence des réactions locales était de 37% (56/151) dans le groupe Menveo et 24% dans le groupe vaccin non conjugué. L'incidence des réactions systémiques était de 36% (55/151) dans le groupe Menveo et 17% dans le groupe vaccin non conjugué : céphalées (19%), frissons (8%), malaise (8%), myalgies (8%).

❖ Chez les enfants âgés de 6 à 10 ans

% d'effets indésirables versus un vaccin non conjugué chez les enfants de 6 à 10 ans

	Vaccin conjugué (Menveo) (n=498)	Vaccin non conjugué (n=286)
Survenue d'une réaction (locale ou systémique)	47%	52%
Survenue d'une réaction locale	38%	44%
douleur	27%	35%
érythème	18%	13%
induration	17%	13%
Survenue d'une réaction systémique	24%	24%
céphalées	15%	16%
modifications des habitudes alimentaires	8%	9%
malaise	10%	10%
myalgies	7%	9%

Dans l'étude V59P8, chez les enfants de 6-10 ans, l'incidence des réactions locales était de 45% (70/157) dans le groupe Menveo et 32% (50/157) dans le groupe vaccin non conjugué. L'incidence des réactions systémiques était similaire [respectivement 25% (39/157) et 29% (18/157)].

Conclusion

Les vaccins disponibles contre le meningocoque comportent des limites vis-à-vis de la protection de la population particulière des enfants à partir de 2 ans présentant des facteurs favorisant la survenue d'infection à *Neisseria meningitidis*, c'est-à-dire souffrant de déficit en fraction terminale du complément héréditaire ou acquis (exemple : traitement par éculizumab) ou en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle.

En effet,

- les vaccins non conjugués peuvent exposer au risque d'hyporéactivité immunologique, pouvant altérer la réponse immunologique de ces enfants nécessitant des injections répétées de vaccins contre le meningocoque.
- les vaccins conjugués disponibles ne couvrent que le sérotype C or d'autres sérotypes peuvent être impliqués dans les infections invasives, notamment les sérotypes A, W135 et Y.

Menveo est un vaccin conjugué offrant une protection vis-à-vis des sérotypes A, C, W135 et Y du *Neisseria meningitidis*.

Les données d'immunogénicité comparatives disponibles entre Menveo et un vaccin polysidique non conjugué chez l'enfant de moins de 11 ans sont en faveur du vaccin conjugué, avec un profil de tolérance comparable.

L'ensemble des éléments plaide en faveur d'une utilisation du Menveo hors AMM (une dose de 0,5 ml par voie musculaire) à titre exceptionnel, dans la population particulière des enfants de 2 à 11 ans ayant des facteurs favorisant la survenue d'infections invasives à meningocoque.

A ce jour, il n'existe aucune donnée pour modifier la stratégie de re-vaccination.

Bibliographie

Granoff et al *Ped Infect Dis J* 2007;26:716

L'Afssaps a élaboré cette mise au point à partir de l'évaluation du groupe de travail Anti-infectieux du 5 juillet 2010, présidé par le Docteur R. Cohen (Créteil).
Ce document a été validé par la Commission d'AMM du 22 juillet 2010 présidée par le Professeur D. Vittecoq.
Coordination technique et support Afssaps : Docteurs N. Dumarcet et I. Morer, Madame N. Morgensztejn.
Cette mise au point est disponible sur le site internet :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/106a4eed2e62814a553e5f161979df2d.pdf

Libellé d'AMM de Menveo

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Menveo, poudre et solution pour solution pour injection
Vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose (0,5 ml de vaccin reconstitué) contient :

(Initialement contenu dans la poudre)

• Oligoside de <i>Neisseria meningitidis</i> du groupe A	10 microgrammes
Conjugué à la protéine CRM-197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	16,7 - 33,3 microgrammes

(Initialement contenu dans le solvant)

• Oligoside de <i>Neisseria meningitidis</i> du groupe C	5 microgrammes
Conjugué à la protéine CRM-197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	7,1 - 12,5 microgrammes

• Oligoside de <i>Neisseria meningitidis</i> du groupe W135	5 microgrammes
Conjugué à la protéine CRM-197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	3,3 - 8,3 microgrammes

• Oligoside de <i>Neisseria meningitidis</i> du groupe Y	5 microgrammes
Conjugué à la protéine CRM-197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	5,6 - 10,0 microgrammes

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solution pour solution pour injection.
Poudre (flacon) : agglomérat blanc à blanc cassé.
Solution (seringue) : solution limpide incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Menveo est indiqué pour l'immunisation active des adolescents (âgés de plus de 11 ans) et les adultes à risque d'exposition à *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W135 et Y, pour prévenir la maladie invasive. L'utilisation de ce vaccin doit être effectuée en suivant les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Menveo doit être administré sous forme d'une injection unique de 0,5 ml.

Population pédiatrique

Menveo est indiqué dès l'âge de 11 ans et au-delà et doit être administré sous forme d'une injection unique de 0,5 ml.

Personnes âgées

Il existe peu de données chez les sujets âgés de 56 à 65 ans et il n'existe pas de données chez les sujets de plus de 65 ans.

La nécessité d'une dose de rappel de Menveo et la date d'administration de cette dose n'ont pas encore été déterminées.

Mode d'administration

Menveo est administré par injection intramusculaire de préférence dans le muscle deltoïde.

Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

Des sites d'injection distincts doivent être utilisés si plusieurs vaccins sont administrés en même temps.

Pour les instructions sur la préparation et la reconstitution du produit, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients, y compris l'anatoxine diphtérique (CRM-197), ou une réaction ayant menacé le pronostic vital après une injection d'un vaccin contenant des composants semblables (voir rubrique 4.4).

Comme pour les autres vaccins, l'administration de Menveo doit être différée chez les sujets présentant une maladie fébrile aiguë sévère. La présence d'une infection mineure n'est pas une contre-indication.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant l'injection de tout vaccin, la personne responsable de l'injection doit prendre toutes les précautions nécessaires pour la prévention d'une réaction allergique ou toute autre réaction notamment en évaluant de manière approfondie les antécédents médicaux et l'état de santé actuel. Comme pour tous les vaccins injectables, il est indispensable de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Menveo ne doit, en aucun cas, être administré par voie intraveineuse.

Menveo ne protège pas contre les infections causées par tout autre sérotype de *N. meningitidis* non présent dans le vaccin.

Comme pour tous les vaccins, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir rubrique 5.1).

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation du vaccin en prophylaxie postexposition.

Chez les sujets immunodéprimés, la vaccination pourrait ne pas entraîner une réponse en anticorps protecteurs suffisante. Bien que l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ne soit pas une contre-indication, Menveo n'a pas été évalué spécifiquement chez les personnes immunodéprimées. Les sujets présentant un déficit en fractions du complément et les sujets présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique pourraient ne pas développer une réponse immunitaire aux vaccins méningococciques conjugués des sérotypes A, C, W135 et Y.

Menveo n'a pas été évalué chez les personnes ayant une thrombocytopénie, des troubles de la coagulation ou sous traitement anticoagulant, en raison du risque d'hématome. Le rapport risque-bénéfice pour les personnes à risque d'hématome à la suite d'une injection intramusculaire doit être évalué par les professionnels de santé.

Le capuchon de la seringue contient 10 % de caoutchouc naturel sec. Bien que le risque de développer des réactions allergiques au latex soit très faible, les professionnels de santé sont encouragés à considérer le rapport bénéfice-risque avant d'administrer ce vaccin aux patients avec antécédent d'hypersensibilité au latex.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Deux études ont évalué la co-administration de Menveo avec le vaccin contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche à germe acellulaire adsorbé (Tdap) seul ou avec le vaccin Tdap et le vaccin quadrivalent contre le papillomavirus humain (Types 6, 11, 16 et 18), recombinant (HPV).

Aucune augmentation de la réactogénicité ou de modification du profil de sécurité des vaccins n'a été observée. L'administration simultanée de Menveo avec les vaccins Tdap ou HPV n'a pas réduit la réponse immunitaire à l'un des vaccins.

L'administration de Menveo un mois après le Tdap a montré des réponses immunitaires vis-à-vis du sérotype W135 significativement plus basse statistiquement. Comme il n'y avait pas d'impact sur le pourcentage de sujets séroprotégés, les conséquences cliniques ne sont actuellement pas connues.

Une légère diminution de la réponse immunitaire vis-à-vis de deux des trois antigènes de *B. pertussis* a été observée. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. Après la vaccination, plus de 97% des sujets avaient un titre de toxine pertussique détectable vis-à-vis des trois antigènes.

L'administration simultanée de Menveo avec d'autres vaccins que ceux énoncés ci-dessus n'a pas été étudiée. Il est recommandé de ne pas administrer Menveo en même temps que d'autres vaccins, en particulier les vaccins vivants, à moins que cela ne soit absolument nécessaire. Les vaccinations simultanées doivent toujours être administrées en des sites d'injection séparés et de préférence dans les deux bras. Il est nécessaire de contrôler si les réactions indésirables sont intensifiées par la coadministration.

La réponse immunologique peut être diminuée chez les personnes sous traitement immunosuppresseur.

4.6 Grossesse et allaitement

Les données cliniques sur la grossesse sont insuffisantes.

Dans des études non cliniques, Menveo n'a pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou foetal, l'accouchement ou le développement postnatal. Considérant la gravité des maladies méningococciques invasives dues aux sérogroupes A, C, W et Y de *Neisseria meningitidis*, une grossesse ne devrait pas empêcher la vaccination lorsque le risque d'exposition est clairement établi.

Bien que les données cliniques sur l'administration de Menveo durant l'allaitement soient insuffisantes, il est improbable que les anticorps sécrétés dans le lait maternel soient délétères pour le nourrisson allaité. Par conséquent, Menveo peut être utilisé durant l'allaitement.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire ou utiliser des machines n'a été effectuée. Des sensations vertigineuses ont très rarement été rapportées après vaccination.

Ceci peut temporairement affecter les capacités à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La sécurité de Menveo a été évaluée dans cinq essais cliniques randomisés contrôlés incluant 6185 sujets (âgés de 11 à 65 ans) qui ont reçu Menveo. Parmi les personnes qui ont reçu Menveo, 61 %, 17 %, 22 % et 3,4 % appartenaient respectivement aux groupes d'âge de 11 à 18 ans, de 19 à 34 ans, de 25 à 55 ans et de 56 à 65 ans. Les deux premières études de sécurité étaient randomisées, contrôlées contre produit de référence, qui incluaient respectivement des sujets âgés de 11 à 55 ans (N=2663) et de 19 à 65 ans (N=1606).

L'incidence et la gravité de toute réaction locale, systémique ou autres réactions étaient généralement semblables dans le groupe Menveo dans toutes les études et dans les groupes d'adolescents ou d'adultes. Le profil de réactogénicité et les taux d'événements indésirables parmi les sujets âgés de 56 à 65 ans qui ont reçu Menveo (N=216) étaient semblables à ceux observés dans le groupe de sujets âgés de 11 à 55 ans.

Les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées dans les essais cliniques étaient une douleur au site d'injection et des céphalées.

Les réactions indésirables rapportées dans trois études cliniques pivots et dans deux études cliniques complémentaires, sont énoncées par classe de systèmes d'organes ci-dessous. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant les essais cliniques ont duré généralement un ou deux jours et n'ont pas été graves.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquents : ($\geq 1/10$)

Fréquents : ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquents : ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rares : ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rares : ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

Affections du système nerveux :

Très fréquents : céphalées

Peu fréquents : sensation vertigineuse

Affections gastro-intestinales :

Très fréquents : nausée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquents : érythème

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquents : douleur au site d'injection, érythème au site d'injection (≤ 50 mm), induration au site d'injection (≤ 50 mm), prurit au site d'injection, malaise

Fréquents : érythème au site d'injection (> 50 mm), induration au site d'injection (> 50 mm), fièvre ≥ 38 C, frissons

Dans le groupe des adolescents, la sécurité et la tolérance du vaccin étaient meilleures par rapport au Tdap et ne changeaient pas de façon substantielle lors de l'administration concomitante ou séquentielle des vaccins.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins antiméningococciques, code ATC : Non encore assigné.

Immunogénicité.

L'efficacité de Menveo a été extrapolée en mesurant la production d'anticorps anti-capsulaire spécifiques de sérogroupes avec activité bactéricide. L'activité bactéricide du sérum (SBA) a été mesurée en utilisant le sérum humain comme source de complément exogène (hSBA). Le hSBA a été considéré comme le marqueur de protection contre les infections à méningocoques.

L'immunogénicité a été évaluée dans des essais cliniques contrôlés contre produit de référence, randomisés, multicentriques qui ont inclus des adolescents (âgés de 11 à 18 ans), des adultes (âgés de 19 à 55 ans) et des personnes plus âgées (56-65 ans).

Dans l'étude pivot (V59P13), les sujets ont reçu une dose de Menveo (N=2649) ou le vaccin méningococcique quadrivalent, conjugué à l'anatoxine diphtérique comme comparateur (ACWY-D) (N=875). Les sérums étaient prélevés avant la vaccination et 28 jours après la vaccination.

Dans une autre étude (V59P6) conduite chez 524 adolescents, l'immunogénicité de Menveo a été comparée à celle d'ACWY-PS.

Immunogénicité chez les adolescents

Dans le groupe âgé de 11 à 18 ans de l'étude pivot V59P13, l'immunogénicité d'une dose unique de Menveo un mois après la vaccination a été comparée à celle du vaccin méningococcique quadrivalent, conjugué à l'anatoxine diphtérique-ACWY (ACWY-D). Les résultats d'immunogénicité un mois après Menveo sont résumés ci-dessous dans le tableau 1.

Dans le sous-groupe de sujets âgés de 11 à 18 ans qui étaient séronégatifs à l'inclusion, la proportion de sujets qui présentaient un titre $\geq 1:8$ après une dose de Menveo était :

Séro groupe A 75 % (780/1039) ; séro groupe C 79 % (771/977) ; séro groupe W135 94 % (570/609) ; séro groupe Y 81 % (510/630).

Tableau 1: Réponses en anticorps bactéricides du sérum un mois après la vaccination avec Menveo chez les sujets âgés de 11 à 18 ans.

Sérogroupe	N	GMT	% > 1:8
A	1075	29 (24, 35)	75 (73, 78)
C	1483	59 (48, 73)	84 (82, 86)
W135	1024	87 (74, 102)	96 (95, 97)
Y	1036	51 (42, 61)	88 (85, 90)

La persistance de la réponse immunitaire 21 mois après vaccination avec Menveo chez les sujets âgés de 11 à 18 ans est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Persistance de la réponse immunitaire environ 21 mois après la vaccination avec Menveo (sujets âgés de 11 à 18 ans au moment de la vaccination).

Sérogroupe	MGT (95 % IC)	% $\geq 1:8$ (95 % IC)
A	5.29 (4.63-6.05)	36 % (30-42)
C	10 (9.02-12)	62 % (56-68)
W135	18 (15-20)	84 % (79-88)
Y	12 (10-14)	67 % (61-72)

Dans l'étude de non-infériorité V59P6, l'immunogénicité a été évaluée chez des adolescents âgés de 11 à 17 ans qui ont été randomisés pour recevoir Menveo ou le vaccin méningococcique polysaccharidique quadrivalent (ACWY-PS). Fondée sur la réponse immunitaire, la proportion atteignant des titres d'hSBA $\geq 1:8$, et la moyenne géométrique des titres (MGT), la non infériorité de Menveo par rapport au vaccin ACWY-PS a été démontrée pour les quatre sérogroupes (A, C, W et Y).

Tableau 3. Immunogénicité d'une dose de Menveo ou d'ACWY-PS chez les adolescents, mesurée un mois après la vaccination.

Sérogroupe	Titres d'hSBA ≥1:8		MGT d'hSBA	
	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS
A	N=140	N=149	N=140	N=149
	81 % (74, 87)	41% (33, 49)	33 (25, 44)	7.31 (5.64, 9.47)
C	N=140	N=147	N=140	N=147
	84 % (77, 90)	61 % (53, 69)	59 (39, 89)	28 (19, 41)
W	N=138	N=141	N=138	N=141
	91 % (84, 95)	84 % (77, 89)	48 (37, 62)	28 (22, 36)
Y	N=139	N=147	N=139	N=147
	95 % (90, 98)	82 % (75, 88)	92 (68, 124)	35 (27, 47)

Un an après la vaccination, chez ces mêmes sujets, comparés au vaccin ACWY-PS, une proportion plus élevée de sujets vaccinés avec Menveo avaient des titres d'hSBA ≥1:8 pour les sérogroupe C, W et Y, avec des niveaux comparables pour le sérogroupe A. Des données identiques étaient observées pour les comparaisons des MGT d'hSBA.

Immunogénicité chez les adultes

Dans l'étude pivot d'immunogénicité, V59P13, les réponses immunitaire Menveo ont été mesurées chez les adultes âgés de 19 à 55 ans. Les résultats sont présentés dans le tableau 4. Dans le sous-groupe de sujets âgés de 19 à 55 ans qui étaient séronégatifs à l'inclusion, la proportion de sujets qui présentaient un titre ≥1:8 après une dose de Menveo était :Sérogroupe A 67 % (582/875) ; sérogroupe C 71 % (425/596) ; sérogroupe W135 82 % (131/160) ; sérogroupe Y 66 % (173/263).

Tableau 4 : Réponses en anticorps bactéricides du sérum humain (hSBA) un mois après la vaccination avec Menveo chez les sujets âgés de 19 à 55 ans.

Sérogroupe	N	MGT (95 % IC)	hSBA % ≥ 1:8 (95 % IC)
A	963	31 (27, 36)	69 (66, 72)
C	961	52 (44, 60)	80 (77, 83)
W135	484	111 (93, 132)	94 (91, 96)
Y	503	44 (37, 52)	79 (76, 83)

Immunogénicité chez les personnes âgées

L'immunogénicité de Menveo comparée à celle de ACWY-PS a été évaluée chez des sujets âgés de 56 à 65 ans dans l'étude V95P17. La proportion de sujets ayant des titres d'hSBA ≥1:8 n'était pas inférieure à celle d'ACWY-PS pour les quatre sérogroupe et statistiquement supérieure pour les sérogroupe A et Y.

Tableau 5: Immunogénicité de Menveo et d'ACWY-PS un mois après la vaccination chez les sujets âgés de 56 à 65 ans.

	Menveo	hSBA % ≥ 1:8 (95 % IC)	ACWY-PS	hSBA % ≥ 1:8 (95 % IC)
A	N=83	87% (78, 93)	N=41	63% (47, 78)
C	N=84	90% (82, 96)	N=41	83% (68, 93)
W	N=82	94% (86, 98)	N=39	95% (83, 99)
Y	N=84	88% (79, 94)	N=41	68% (52, 82)

L'Agence européenne du médicament (EMA) a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Menveo dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de méningite méningococcique. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Chez les animaux de laboratoire, aucune réaction indésirable n'a été observée chez les lapines vaccinées ou sur leur descendance jusqu'à 29 jours post-partum.
Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les lapines qui ont reçu Menveo avant l'accouplement et durant la grossesse.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Saccharose
Phosphate monopotassique

Solution

Phosphate monosodique monohydraté
Phosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement. Toutefois, la stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée jusqu'à 8 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du produit reconstitué, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Menveo se présente sous la forme d'un flacon de poudre (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc halobutyle) et d'une solution en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un capuchon (fermeture en élastomère de type I contenant 10 % de latex).

Chaque emballage extérieur contient un flacon et une seringue préremplie pour usage unique.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Menveo doit être préparé pour l'administration en reconstituant la poudre (en flacon) avec la solution (en seringue préremplie).

Les composants de ce vaccin doivent être inspectés visuellement avant et après la reconstitution.

Retirer le capuchon de la seringue et attacher une aiguille appropriée au prélèvement (21G, 1 1/2"). Utiliser tout le contenu de la seringue (0,6 ml) pour reconstituer la poudre.

Agiter délicatement le flacon jusqu'à ce que la poudre soit dissoute. Prélever tout le contenu du flacon dans la seringue. Bien vouloir noter qu'il est normal qu'une petite quantité de liquide reste dans le flacon après le prélèvement de la dose.

Après reconstitution, le vaccin est une solution transparente, incolore à jaune clair, sans particules étrangères visibles. En cas de présence de particules étrangères et/ou de changement de l'aspect physique, jeter le vaccin.

Avant l'injection, changer l'aiguille en la remplaçant par une aiguille appropriée à l'injection (25G, 1"). S'assurer qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la seringue avant d'injecter le vaccin.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina 1
53100 Sienne
ITALIE