
RAPPORT

**Stratégie de vaccination pour
la prévention des infections
invasives à méningocoques :
Le séro groupe B et la place
de TRUMENBA®**


Annexes à la recommandation
adoptée le 3 juin 2021

3 juin 2021

Annexes

Les annexes comportent des informations complémentaires concernant :

- La **soumission du dossier** en mars 2017 (**Annexe 1** Soumission de dossier, **page 3**) ;
- Les termes de recherche utilisés dans **la recherche documentaire** (**Annexe 2** Recherche documentaire, **page 4**) ;
- **Les méthodes et les résultats de l'analyse coût-efficacité** (**Annexe 3** Analyse coût/efficacité de la vaccination par le vaccin TRUMENBA® contre les infections invasives à méningocoques de séro-groupe B, **page 6**) ;

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juin 2021 – ISBN :

Annexe 1. Le compte-rendu d'audition du Centre national de référence des méningocoques et *Haemophilus influenzae* à l'Institut Pasteur (Annexe 4 Analyse coût/efficacité de la vaccination par le vaccin TRUMENBA® contre les infections invasives à méningocoques de sérogroupe B

Une explication de la modélisation mathématique pour l'économie de la santé et la politique de vaccination

Introduction

La modélisation mathématique est une technique utilisée pour estimer la charge de morbidité et l'impact potentiel des traitements ou des interventions possibles. Elle est utilisée lorsque les données empiriques disponibles ne permettent pas de quantifier le poids d'une maladie ou l'impact d'une intervention, et qu'il serait infaisable d'obtenir de telles données empiriques dans les délais impartis pour une décision. Ainsi, pour déterminer l'impact potentiel d'une modification de la stratégie vaccinale existante, en l'absence d'observations transférables d'autres pays, il est plus rapide et moins coûteux d'utiliser des modèles mathématiques pour estimer l'impact attendu, que de mener une étude interventionnelle. Dans la modélisation, comme dans les études de cohortes, on compare les critères de jugement entre groupes vacciné et non vacciné, c'est-à-dire les changements en termes de morbidité, de mortalité ou de mesures composites telles que les QALY pour l'impact sur la santé; et tous les coûts et bénéfices économiques associés à la vaccination pour l'impact économique.

En fonction des approches, l'objectif de la modélisation épidémiologique est d'estimer la charge de morbidité dans la population cible, avec et sans modification éventuelle de la politique de vaccination, tandis que la modélisation économique sert à comparer les coûts et les avantages de la modification proposée de la politique de vaccination. Les types de modélisation sont résumés ci-dessous avant une introduction à la modélisation mathématique qui a été réalisée pour évaluer l'impact de BEXSERO® pour la Commission technique des vaccinations.

Situation et objectifs

La recommandation du HCSP sur le vaccin BEXSERO® publiée en 2013 a utilisé une analyse coût-efficacité pour déterminer l'impact médico-économique d'un programme de vaccination contre les IIM causées par le méningocoque de sérogroupe B utilisant BEXSERO® pour les nourrissons, les enfants et les adolescents.

Cette analyse a été un facteur déterminant dans la décision finale de limiter la recommandation de vaccination aux personnes à risque des IIM, plutôt qu'à la population générale. Le rapport coûts/bénéfices d'une vaccination générale était trop élevé, avec un RDCR de plus de 380 000 € par QALY en supposant que le vaccin n'a pas d'impact sur le portage du méningocoque et un coût conservateur par dose de 40 €, actualisé sur 100 ans.

Afin de prendre en compte la nouvelle autorisation de mise sur le marché avec des schémas de vaccination modifiés, une nouvelle analyse coût-efficacité a été menée par la HAS en partenariat avec Santé Publique France.

Modélisation épidémiologique

Choix du modèle et des données épidémiologiques

Il existe différents types de modèles épidémiologiques :

- Les modèles de transmission estiment la charge de morbidité en simulant la transmission de la maladie dans une population définie. Dans ce cas, le modèle doit inclure des données

démographiques et des informations sur les contacts sociaux pour simuler la transmission d'individus infectés à des individus susceptibles d'être infectés, avant que les individus infectés ne soient retirés de la population, soit par la guérison de la maladie, soit par le décès. La simulation de la vaccination porte ici sur la réduction du nombre d'individus susceptibles de tomber malade ou de s'infecter dans la population, ce qui peut réduire la morbidité et mortalité.

- D'autres modèles, tels que les modèles Monte Carlo par chaîne de Markov, utilisent les probabilités d'infection pour les individus de la population sur des intervalles de temps définis afin d'estimer le nombre total de cas dans la population au fur et à mesure que le temps passe. Après chaque intervalle de temps (jour, semaine, mois, etc.), le modèle estime le nombre de nouveaux cas de maladie ou d'infections et le nombre d'individus retirés de la population sans simuler la dynamique de transmission de la maladie. L'utilisation de la vaccination dans le modèle devrait réduire la probabilité de la maladie ou de l'infection, ce qui pourrait réduire la morbidité et mortalité. Ces modèles ont la limite de ne pas pouvoir intégrer des événements de protection indirecte apportés par certains vaccins aux vaccinés et non vaccinés, et donc de sous-estimer l'impact global d'une stratégie vaccinale.

Dans les deux types de modélisation épidémiologique, le nombre total de cas peut être utilisé pour estimer d'autres résultats sanitaires nécessaires pour décrire l'impact sanitaire et économique de la maladie, comme le nombre de consultations médicales, d'hospitalisations, d'admissions en réanimation et de décès – des événements qui peuvent eux-mêmes être inclus dans l'évaluation économique. Lors de l'évaluation de l'impact potentiel d'une modification de la politique de vaccination, le modèle devra être exécuté deux fois : une fois avec la modification proposée mise en œuvre dans le modèle et une fois sans, afin que l'impact de la modification sur la santé puisse être estimé.

Chaque type de modèle a ses propres exigences en matière de données pour permettre au modèle d'estimer avec précision le poids de la maladie. Lors de l'identification des données pour le modèle, il est important de prendre en compte l'incertitude autour des paramètres utilisés (variance, intervalles de confiance, etc.), de représenter les estimations issues des modèles avec les marges d'incertitude résultantes et en tenir compte dans l'interprétation des résultats.

Résultats

Avec une série de résultats issus du modèle où une nouvelle stratégie vaccinale a été mise en œuvre et une deuxième série de résultats issus du contrefactuel (donc les mêmes scénarios juste sans changement de stratégie), les décideurs peuvent apprécier l'impact sanitaire potentiel de la modification de la politique vaccinale. L'utilisation d'un nouveau vaccin devrait réduire l'incidence de la maladie dans la population modélisée, réduisant ainsi la charge de morbidité en termes d'épisodes de maladie, de consultations médicales, d'hospitalisations et d'autres résultats sanitaires. Ces résultats peuvent être utilisés dans le modèle économique pour déterminer les coûts et avantages potentiels de la modification proposée de la politique de vaccination.

Modélisation économique

Lorsque les ressources en santé sont limitées, il est essentiel de s'assurer que ces ressources sont utilisées de façon efficace et efficiente. Si la modélisation épidémiologique peut être utilisée pour déterminer si une modification de la politique de vaccination est bénéfique au niveau sanitaire, elle ne peut pas déterminer si la modification proposée constitue une utilisation appropriée de ressources limitées en termes de santé publique. Pour cela, la modélisation économique peut être utilisée pour comparer les coûts et les bénéfices des différentes stratégies vaccinales.

Identification des données appropriées pour le modèle économique

La modélisation économique attribue des valeurs monétaires aux épisodes de soins observés dans les modèles épidémiologiques. Ces coûts peuvent porter sur les consultations, le traitement, l'hospitalisation, mais aussi la perte de revenu ou, au niveau sociétal, les indemnités de l'arrêt de maladie. En utilisant les coûts estimés pour les événements sanitaires, y compris les coûts du programme vaccinal, les décideurs politiques peuvent déterminer si la stratégie vaccinale proposée permet de réaliser des économies ou quel est le coût additionnel de cette stratégie.

Les résultats des analyses économiques des recommandations en matière de vaccination sont présentés sous forme de coût par unité de bénéfice apportée par la modification proposée de la stratégie vaccinale existante. Cette mesure est généralement présentée comme le coût monétaire par année de vie sauvée ou le coût monétaire par année de vie gagnée, ajustée par la qualité de vie.

L'année de vie ajustée par la qualité (QALY) est une mesure qui attribue à chaque année de vie un poids en fonction de la qualité de vie (entre 0 pour la mort et 1 pour en état de parfaite santé), qui dépend de l'état de santé, la présence d'un handicap et de l'âge et additionne les années de vie gagnées ainsi pondérées. Cette approche tient donc compte de la durée de la maladie et de sa gravité. Un QALY est l'équivalent d'une année de vie en parfaite santé.

Dans une évaluation médico-économique, on compare toujours une nouvelle stratégie à une stratégie existante. Ainsi, on prend en compte les QALYs supplémentaires obtenus par la nouvelle stratégie, rapportées aux coûts totaux supplémentaires imposés par la nouvelle stratégie. Le résultat sont les coûts moyens associés au gain d'un QALY. Si des économies sont réalisées, ce « ratio » peut être négatif. La plupart du temps, le ratio incrémental coût/QALY s'élève à quelques milliers d'euros par QALY gagné. En comparant plusieurs stratégies, on peut optimiser le nombre de QALYs gagnés avec un budget monétaire disponible. Aucun seuil de coût/QALY gagné n'est défini pour l'acceptation de nouvelles stratégies en France.

Tous les coûts et bénéfices d'une évaluation économique sont actualisés s'ils sont réalisés au-delà d'un an. Étant donné que les individus accordent une plus grande valeur aux coûts ou aux bénéfices qui se produisent dans l'immédiat plutôt que dans plusieurs années, les coûts et les bénéfices futurs ont un poids inférieur aux coûts et aux bénéfices plus proches du moment présent. En France, les coûts et les bénéfices sont actualisés (donc réduits) à un taux de 2,5 % par an pendant les 30 premières années d'une évaluation économique, ce taux étant ramené à 1,5 % par an pour les années suivantes.

Résultats et interprétation pour les décideurs politiques

L'interprétation des résultats d'une évaluation économique implique d'évaluer la robustesse des coûts et des bénéfices estimés tout en tenant compte de l'incertitude des données utilisées dans la modélisation. Les analyses de sensibilité permettent aux décideurs d'évaluer la robustesse des résultats du modèle étant donné l'incertitude inhérente à certains paramètres clés. L'incertitude concernant l'incidence estimée de la maladie dans une population, l'efficacité estimée du vaccin, le coût estimé de l'hospitalisation, etc. peut modifier les coûts et les bénéfices estimés d'une nouvelle recommandation de vaccination. Une trop grande incertitude dans les paramètres utilisés dans le modèle peut rendre les décideurs moins confiants dans la robustesse des résultats, ce qui peut affecter leur capacité à déterminer les coûts et bénéfices globaux de la recommandation de vaccination proposée.

Comme pour tout modèle mathématique, la validité d'un modèle épidémiologique et économique dépend entièrement de la validité des hypothèses prises et des paramètres inclus dans sa construction (réalité résumée par l'expression « garbage in, garbage out »).

Mortalité imputable aux IIM B

Des taux de mortalité par âge ont été estimés pour différents niveaux d'incidence des IIM B (élevée, faible et moyenne (Tableau 1). Plus précisément, lorsque nous avons utilisé les estimations élevées de l'incidence des IIM B, nous avons utilisé les estimations correspondantes de la mortalité par âge pour la même période. Il en a été de même pour les estimations basses de l'incidence et la moyenne.

Tableau 1. Taux de létalité imputables aux IIM B.

Tranche d'âge	Taux de létalité utilisé dans l'analyse du HCSP	Taux de létalité (période d'incidence élevée)	Taux de létalité (période d'incidence faible)	Taux de létalité (période d'incidence moyenne)
0 ans	9,7 %	9,6 %	5,3 %	8,0 %
1 à 4 ans	10,7 %	9,9 %	4,7 %	8,2 %
5 à 14 ans	5,7 %	6,2 %	4,4 %	4,9 %
15 à 24 ans	7,8 %	8,6 %	3,9 %	7,4 %
25 à 59 ans	6,6 %	6,5 %	8,7 %	7,0 %
60 ans et plus	21,3 %	22,0 %	21,7 %	19,6 %

Santé publique France

Paramètres actualisés pour le modèle

Le Tableau 2 présente les principaux paramètres de la modélisation épidémiologique et économique.

Tableau 2. Paramètres utilisés dans le modèle épidémiologique et économique.

Paramètre	Valeur	Source
Paramètres épidémiologiques		
Incidence annuelle de la maladie	Paragraphe Erreur ! Source du renvoi introuvable.	Santé publique France
Taux de létalité	Tableau 1	Santé publique France
Séquelles de l'infection (prévalences)		(46)
Perte auditive grave	2,1 %	
Perte auditive légère	2,5 %	
Cécité	0,4 %	
QI < 85	6,5 %	
Epilepsie	1,8 %	
Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité	9,7 %	
Amputation avec handicap important	1,3 %	
Paramètres du vaccin		
Couverture des souches	Variable	Hypothèse
Taux de séroconversion	Première dose : 99 % Deuxième dose : 100 %	Hypothèse
Taux annuels moyens de diminution de protection	0 %	Hypothèse
Couverture vaccinale	75 %	Hypothèse

Paramètres économiques		
Taux d'actualisation	Les 30 premières années : 2,5 % Par la suite : 1,5%	
Coût des vaccins par dose	€ 40	Hypothèse
Frais d'hospitalisation	Variable	(46)
Coûts liés aux handicaps		(46)
< 20 ans	€ 22 500	
≥ 20 ans	€ 8 000	
Coûts des visites médicales		(46)
0 ans	€ 27,82	
1 an	€ 25,88	
2 ans	€ 26,01	
6 à 10 ans	€ 24,62	
11 ans et plus	€ 23,61	
Coût des événements indésirables par dose		(46)
3 mois	€ 7,75	
5 mois	€ 4,96	
6 mois	€ 3,67	
11 à 17 ans	€ 1,29	
18 ans et plus	€ 0,00	
Utilités attachées aux états de santé		(46)
Perte auditive grave	0,67	
Perte auditive légère	0,82	
Cécité	0,34	
QI < 85	0,84	
Epilepsie	0,82	
Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité	0,84	
Amputation avec handicap important	0,83	
Méningite bactérienne aiguë	-0,40	
Septicémie aiguë	-0,50	

Tableau 3 montre les différentes séquelles qui ont été prises en compte dans cette analyse, ainsi que toutes les séquelles prises en compte dans d'autres analyses économiques du vaccin

Tableau 3. Liste des séquelles incluses dans les analyses économiques de BEXSERO®.

Séquelles	Cette analyse	Chris-tensen (48)	Chris-tensen (49)	Gaspa-rini (50)	Gins-berg (51)	Hanquet (52)	Iz-quierdo (53)	Pouwels (54)	Ruiz-Montero (55)	Tirani (56)	Tu (57)
Amputation	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Anxiété				✓					✓	✓	
Arthrite				✓					✓	✓	
Cécité	✓	✓	✓	✓					✓	✓	✓
Cicatrices cutanées	✓		✓	✓		✓		✓		✓	
Déficit motor	✓		✓	✓				✓	✓	✓	
Dépression				✓					✓	✓	
Epilepsie	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
Insuffisance rénale			✓	✓	✓	✓			✓	✓	
Migraine chronique				✓					✓	✓	
Nécrose de la peau				✓			✓		✓	✓	
Paralysie							✓				
Perte auditive	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Problèmes de communication		✓	✓	✓					✓	✓	✓
Réduction du QI ou de la fonction cognitive	✓	✓	✓				✓				✓
Retard mental	✓			✓					✓	✓	
TDAH	✓		✓								
Troubles neurologiques		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Résultats

Le scénario le plus optimiste

Le Tableau 4 présente les principaux résultats de la modélisation épidémiologique et économique.

Tableau 4. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de TRUMENBA® chez des adolescents de différents groupes d'âge pour différents niveaux d'incidence des IIM B en France, en supposant une couverture vaccinale de 75 % et en utilisant l'ensemble de paramètres le plus optimal pour le vaccin

Tranche d'âge pour vaccination	Incidence élevé	Incidence faible	Incidence moyenne
Total des cas en l'absence de vaccination contre les IIM B pendant 100 ans			
	40 713	23 583	33 036
Total des cas avec vaccination contre les IIM B pendant 100 ans			
10 ans	26 942	15 601	21 663
15 ans	27 249	15 895	21 975
20 ans	30 609	17 162	24 431
Réduction des cas pendant 100 ans			
10 ans	13 771	7 982	11 373
15 ans	13 465	7 688	11 061
20 ans	10 104	6 421	8 605
QALYs gagnés			
10 ans	13 312	5 888	9 984
15 ans	13 824	5 888	10 240
20 ans	8 192	4 864	6 656
Coûts additionnels			
10 ans	€ 2 367 846 080	€ 2 420 252 768	€ 2 389 359 200
15 ans	€ 2 427 821 760	€ 2 482 343 616	€ 2 450 467 648
20 ans	€ 2 459 525 568	€ 2 482 005 248	€ 2 468 313 792
RDCR (€ par QALY)			
10 ans	€ 177 873	€ 411 048	€ 239 319
15 ans	€ 175 624	€ 421 594	€ 239 303
20 ans	€ 300 235	€ 510 281	€ 370 840

Les analyses de sensibilité

Réduction du coût du vaccin

Le tableau ci-dessous présente les résultats décrits dans la section **Erreur ! Source du renvoi introuvable. Erreur ! Source du renvoi introuvable..**

Tableau 5. Le RDCR pour l'utilisation de TRUMENBA® chez les adolescents, en utilisant les valeurs optimales des paramètres avec une couverture de vaccination de 75 % des adolescents et un coût par dose de 10 €.

RDCR € par QALY	Incidence élevé		Incidence faible		Incidence moyenne	
	Prix par dose 40 €	Prix par dose 10 €	Prix par dose 40 €	Prix par dose 10 €	Prix par dose 40 €	Prix par dose 10 €
10 ans	€ 177 873	€ 91 143	€ 411 048	€ 214 963	€ 239 319	€ 123 678
15 ans	€ 175 624	€ 90 554	€ 421 594	€ 221 865	€ 239 303	€ 124 459
20 ans	€ 300 235	€ 154 998	€ 510 281	€ 265 670	€ 370 840	€ 192 086

Couverture des souches moins qu'optimale

Le tableau ci-dessous présente les résultats décrits dans la section **Erreur ! Source du renvoi introuvable. Erreur ! Source du renvoi introuvable..**

Tableau 6. Le RDCR pour l'utilisation de TRUMENBA® chez les adolescents, en utilisant les valeurs optimales des paramètres (mais couverture de la souche de 89,5 % au lieu de 100 %) avec une couverture vaccinale de 75 % des adolescents.

RDCR € par QALY	Incidence élevé		Incidence faible		Incidence moyenne	
	Couverture 100 %	Couverture 89,5 %	Couverture 100 %	Couverture 89,5 %	Couverture 100 %	Couverture 89,5 %
10 ans	€ 177 873	€ 197 835	€ 411 048	€ 451 498	€ 239 319	€ 267 813
15 ans	€ 175 624	€ 198 569	€ 421 594	€ 462 949	€ 239 303	€ 266 958
20 ans	€ 300 235	€ 332 188	€ 510 281	€ 571 297	€ 370 840	€ 420 182

Taux de séroconversion et taux de diminution inférieur à l'optimum

Ce tableau ci-dessous présente les résultats décrits dans la section **Erreur ! Source du renvoi introuvable. Erreur ! Source du renvoi introuvable..**

Tableau 7. Le RDCR pour l'utilisation de TRUMENBA® avec les adolescents, en utilisant les valeurs optimales des paramètres (mais avec un taux de séroconversion et un taux de diminution de la protection équivalents aux valeurs utilisées dans l'évaluation économique HCSP 2013 de BEXSERO®) avec une couverture vaccinale de 75 % des adolescents.

RDCR € par QALY	Incidence élevé		Incidence faible		Incidence moyenne	
	Séroconversion : 99 % après la 1ère dose, 100 % après le 2ème dose Diminution de la protection : 0 % par an	Séroconversion : 54,7 % après la 1ère dose, 99,8 % après le 2ème dose Diminution de la protection : 16,4 % par an	Séroconversion : 99 % après la 1ère dose, 100 % après le 2ème dose Diminution de la protection : 0 % par an	Séroconversion : 54,7 % après la 1ère dose, 99,8 % après le 2ème dose Diminution de la protection : 16,4 % par an	Séroconversion : 99 % après la 1ère dose, 100 % après le 2ème dose Diminution de la protection : 0 % par an	Séroconversion : 54,7 % après la 1ère dose, 99,8 % après le 2ème dose Diminution de la protection : 16,4 % par an
10 ans	€ 177 873	€ 961 043	€ 411 048	€ 2 414 118	€ 239 319	€ 1 375 610
15 ans	€ 175 624	€ 514 203	€ 421 594	€ 1 972 696	€ 239 303	€ 754 593
20 ans	€ 300 235	€ 813 263	€ 510 281	€ 1 960 660	€ 370 840	€ 1 086 386

- Compte rendu : Audition du Monsieur Muhamed-Kheir Taha, Directeur du Centre national de référence des méningocoques et *Haemophilus influenzae* à l'Institut Pasteur, **page 15**) ;
- Les détails de **la consultation publique** et ses résultats (**Annexe 6** La consultation publique, **page 18**).

Annexe 2. Soumission de dossier



Pfizer
23-25, avenue du Docteur Lannelongue
F-75668 Paris Cedex 14
Tél. : (+33) 1 58 07 30 00
Fax : (+33) 1 58 07 30 01

HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS)
Madame Catherine RUMEAL-PICHON
5, avenue du Stade de France
93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX

Paris, le 29 mars 2017

Objet : **TRUMENBA®**
Dossier CTV suite à avis favorable du CHMP en date du 23 mars 2017

Madame,

Faisant suite à la mise en place du nouveau Comité Technique de Vaccination, Madame France DACREMONT, du Haut Conseil de la Santé Publique, nous a suggéré de vous soumettre à nouveau le dossier TRUMENBA® adressé le 27 juillet 2016.

Vous trouverez ainsi, en annexe, copie du dossier déjà présenté à l'HAS et aux Hautes Autorités de Santé, ainsi qu'en complément, la version définitive du RCP en anglais et l'avis favorable du CHMP, en date du 23 mars 2017. La version française du RCP est en cours d'évaluation à l'ANSM, l'indication retenue dans le RCP en anglais étant la suivante :

4.1 - Therapeutic indications

Trumenba is indicated for active immunisation of individuals 10 years and older to prevent invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* serogroup B.

Je vous souhaite bonne réception et vous prie de croire, Madame, à l'assurance de ma considération distinguée.

Docteur Luca MOLLO
Directeur Médical France

PJ :

- ✓ Courrier + dossier d'AMM adressé le 27/07/2016 à la HAS
- ✓ Nouveau RCP en anglais
- ✓ Avis favorable AMM du CHMP en date du 23/03/2017

www.pfizer.fr

Société par Actions Simplifiée au capital de 38 200,00 € - R. ZEN SAS (société gérant de Pfizer Holding France et de Wyeth Pharmaceuticals France)
RCS Paris 433 623 550 - Siren 433 623 550 - N° TVA Intra communautaire : FR 73 433 623 550 - Code APE 21 20Z

Annexe 3. Recherche documentaire

SECURITE/EFFICACITE/ACCEPTABILITE

Pubmed

("Meningococcal Vaccines"[Mesh] OR "meningococcal serogroup B vaccine"[tiab] OR rLP2086[tiab] OR MenB-FHbp[tiab] OR Trumenba[tiab] OR "MenB vaccine" [tiab] OR 4CMenB[tiab] OR 2CMenB[tiab] OR "meningococcal group B vaccine" [tiab] OR bexsero[tiab] OR "Meningococcal B Vaccine"[tiab] OR "4 component Meningococcal B"[tiab])

AND

("Neisseria meningitidis, Serogroup B"[Mesh] OR "group B meningococcus"[tiab] OR "Neisseria meningitidis serotype B"[tiab] OR "Neisseria meningitidis serogroup B"[tiab] OR "meningococcal serogroup B"[tiab] OR "serogroup B meningococcal disease"[tiab])

AND

("Meningococcal Vaccines/adverse effects"[Mesh] OR "Meningococcal Vaccines/therapeutic use"[Mesh] OR "Vaccination/adverse effects"[Mesh] OR "Product Surveillance, Postmarket-ing"[Mesh] OR "Meningococcal Vaccines/toxicity"[Mesh] OR "Long Term Adverse Effects"[Mesh] OR "Immunogenicity, Vaccine"[Mesh] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR "Drug Tolerance"[Mesh] OR "Immune Tolerance"[Mesh] OR "Safety-Based Drug Withdrawals"[Mesh] OR "Drug Evaluation"[Mesh] OR "immunogenicity"[tiab] OR "safety"[tiab] OR "Evaluation Studies as Topic"[Mesh] OR "Evaluation Studies" [Publication Type])

Embase

("Meningococcal Vaccines"/ OR meningococcal serogroup B vaccine.ab,ti. OR rLP2086.ab,ti. OR MenB-FHbp.ab,ti. OR Trumenba.ab,ti. OR MenB vaccine.ab,ti. OR 4CMenB.ab,ti. OR 2CMenB.ab,ti. OR meningococcal group B vaccine.ab,ti. OR bexsero.ab,ti. OR Meningococcal B Vaccine.ab,ti. OR 4 component Meningococcal B.ab,ti.)

AND

("neisseria meningitidis, serogroup b"/ OR group B meningococcus.ab,ti. OR Neisseria meningitidis serotype B.ab,ti. OR Neisseria meningitidis serogroup B.ab,ti. OR meningococcal serogroup B.ab,ti. OR serogroup B meningococcal disease.ab,ti.)

AND

("evaluation study"/ OR "drug screening"/ OR "child safety"/ or "drug safety"/ or "patient safety"/ or "safety"/ OR "adverse drug reaction"/ or "drug tolerability"/ or "drug efficacy"/ OR "vaccine immunogenicity"/ OR "adverse event"/ OR "vaccination"/ae, co OR "Meningococcal Vaccines"/ad, ae, im, me, pk, pd, tu, to OR "mass immunization"/ae OR immunogenicity.ab, ti. OR safety.ab,ti. OR efficacy.ab,ti.)

COUT/EFFICACITE

Pubmed

("Meningococcal Vaccines"[Mesh] OR "meningococcal serogroup B vaccine"[tiab] OR rLP2086[tiab] OR MenB-FHbp[tiab] OR Trumenba[tiab] OR "MenB vaccine" [tiab] OR 4CMenB[tiab] OR

2CMenB[tiab] OR "meningococcal group B vaccine" [tiab] OR bexsero[tiab] OR "Meningococcal B Vaccine"[tiab] OR "4 component Meningococcal B"[tiab])

AND

("Neisseria meningitidis, Serogroup B"[Mesh] OR "group B meningococcus"[tiab] OR "Neisseria meningitidis serotype B"[tiab] OR "Neisseria meningitidis serogroup B"[tiab] OR "meningococcal serogroup B"[tiab] OR "serogroup B meningococcal disease"[tiab])

AND

("Meningococcal Vaccines/adverse effects"[Mesh] OR "Meningococcal Vaccines/therapeutic use"[Mesh] OR "Vaccination/adverse effects"[Mesh] OR "Product Surveillance, Postmarket-ing"[Mesh] OR "Meningococcal Vaccines/toxicity"[Mesh] OR "Long Term Adverse Effects"[Mesh] OR "Immunogenicity, Vaccine"[Mesh] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR "Drug Tolerance"[Mesh] OR "Immune Tolerance"[Mesh] OR "Safety-Based Drug Withdrawals"[Mesh] OR "Drug Evaluation"[Mesh] OR "immunogenicity"[tiab] OR "safety"[tiab] OR "Evaluation Studies as Topic"[Mesh] OR "Evaluation Studies" [Publication Type])

Embase

("Meningococcal Vaccines"/ OR meningococcal serogroup B vaccine.ab,ti. OR rLP2086.ab,ti. OR MenB-FHbp.ab,ti. OR Trumenba.ab,ti. OR MenB vaccine.ab,ti. OR 4CMenB.ab,ti. OR 2CMenB.ab,ti. OR meningococcal group B vaccine.ab,ti. OR bexsero.ab,ti. OR Meningococcal B Vaccine.ab,ti. OR 4 component Meningococcal B.ab,ti.)

AND

("neisseria meningitidis, serogroup b"/ OR group B meningococcus.ab,ti. OR Neisseria meningitidis serotype B.ab,ti. OR Neisseria meningitidis serogroup B.ab,ti. OR meningococcal serogroup B.ab,ti. OR serogroup B meningococcal disease.ab,ti.)

AND

("evaluation study"/ OR "drug screening"/ OR "child safety"/ or "drug safety"/ or "patient safety"/ or "safety"/ OR "adverse drug reaction"/ or "drug tolerability"/ or "drug efficacy"/ OR "vaccine immunogenicity"/ OR "adverse event"/ OR "vaccination"/ae, co OR "Meningococcal Vaccines"/ad, ae, im, me, pk, pd, tu, to OR "mass immunization"/ae OR immunogenicity.ab, ti. OR safety.ab,ti. OR efficacy.ab,ti.)

Annexe 4. Analyse coût/efficacité de la vaccination par le vaccin TRUMENBA® contre les infections invasives à méningocoques de séro groupe B

Une explication de la modélisation mathématique pour l'économie de la santé et la politique de vaccination

Introduction

La modélisation mathématique est une technique utilisée pour estimer la charge de morbidité et l'impact potentiel des traitements ou des interventions possibles. Elle est utilisée lorsque les données empiriques disponibles ne permettent pas de quantifier le poids d'une maladie ou l'impact d'une intervention, et qu'il serait infaisable d'obtenir de telles données empiriques dans les délais impartis pour une décision. Ainsi, pour déterminer l'impact potentiel d'une modification de la stratégie vaccinale existante, en l'absence d'observations transférables d'autres pays, il est plus rapide et moins coûteux d'utiliser des modèles mathématiques pour estimer l'impact attendu, que de mener une étude interventionnelle. Dans la modélisation, comme dans les études de cohortes, on compare les critères de jugement entre groupes vacciné et non vacciné, c'est-à-dire les changements en termes de morbidité, de mortalité ou de mesures composites telles que les QALY pour l'impact sur la santé; et tous les coûts et bénéfices économiques associés à la vaccination pour l'impact économique.

En fonction des approches, l'objectif de la modélisation épidémiologique est d'estimer la charge de morbidité dans la population cible, avec et sans modification éventuelle de la politique de vaccination, tandis que la modélisation économique sert à comparer les coûts et les avantages de la modification proposée de la politique de vaccination. Les types de modélisation sont résumés ci-dessous avant une introduction à la modélisation mathématique qui a été réalisée pour évaluer l'impact de BEXSERO® pour la Commission technique des vaccinations.

Situation et objectifs

La recommandation du HCSP sur le vaccin BEXSERO® publiée en 2013 a utilisé une analyse coût-efficacité pour déterminer l'impact médico-économique d'un programme de vaccination contre les IIM causées par le méningocoque de séro groupe B utilisant BEXSERO® pour les nourrissons, les enfants et les adolescents.

Cette analyse a été un facteur déterminant dans la décision finale de limiter la recommandation de vaccination aux personnes à risque des IIM, plutôt qu'à la population générale. Le rapport coûts/bénéfices d'une vaccination générale était trop élevé, avec un RDCR de plus de 380 000 € par QALY en supposant que le vaccin n'a pas d'impact sur le portage du méningocoque et un coût conservateur par dose de 40 €, actualisé sur 100 ans.

Afin de prendre en compte la nouvelle autorisation de mise sur le marché avec des schémas de vaccination modifiés, une nouvelle analyse coût-efficacité a été menée par la HAS en partenariat avec Santé Publique France.

Modélisation épidémiologique

Choix du modèle et des données épidémiologiques

Il existe différents types de modèles épidémiologiques :

- Les modèles de transmission estiment la charge de morbidité en simulant la transmission de la maladie dans une population définie. Dans ce cas, le modèle doit inclure des données démographiques et des informations sur les contacts sociaux pour simuler la transmission d'individus infectés à des individus susceptibles d'être infectés, avant que les individus infectés ne soient retirés de

la population, soit par la guérison de la maladie, soit par le décès. La simulation de la vaccination porte ici sur la réduction du nombre d'individus susceptibles de tomber malade ou de s'infecter dans la population, ce qui peut réduire la morbidité et mortalité.

- D'autres modèles, tels que les modèles Monte Carlo par chaîne de Markov, utilisent les probabilités d'infection pour les individus de la population sur des intervalles de temps définis afin d'estimer le nombre total de cas dans la population au fur et à mesure que le temps passe. Après chaque intervalle de temps (jour, semaine, mois, etc.), le modèle estime le nombre de nouveaux cas de maladie ou d'infections et le nombre d'individus retirés de la population sans simuler la dynamique de transmission de la maladie. L'utilisation de la vaccination dans le modèle devrait réduire la probabilité de la maladie ou de l'infection, ce qui pourrait réduire la morbidité et mortalité. Ces modèles ont la limite de ne pas pouvoir intégrer des événements de protection indirecte apportés par certains vaccins aux vaccinés et non vaccinés, et donc de sous-estimer l'impact global d'une stratégie vaccinale.

Dans les deux types de modélisation épidémiologique, le nombre total de cas peut être utilisé pour estimer d'autres résultats sanitaires nécessaires pour décrire l'impact sanitaire et économique de la maladie, comme le nombre de consultations médicales, d'hospitalisations, d'admissions en réanimation et de décès – des événements qui peuvent eux-mêmes être inclus dans l'évaluation économique. Lors de l'évaluation de l'impact potentiel d'une modification de la politique de vaccination, le modèle devra être exécuté deux fois : une fois avec la modification proposée mise en œuvre dans le modèle et une fois sans, afin que l'impact de la modification sur la santé puisse être estimé.

Chaque type de modèle a ses propres exigences en matière de données pour permettre au modèle d'estimer avec précision le poids de la maladie. Lors de l'identification des données pour le modèle, il est important de prendre en compte l'incertitude autour des paramètres utilisés (variance, intervalles de confiance, etc.), de représenter les estimations issues des modèles avec les marges d'incertitude résultantes et en tenir compte dans l'interprétation des résultats.

Résultats

Avec une série de résultats issus du modèle où une nouvelle stratégie vaccinale a été mise en œuvre et une deuxième série de résultats issus du contrefactuel (donc les mêmes scénarios juste sans changement de stratégie), les décideurs peuvent apprécier l'impact sanitaire potentiel de la modification de la politique vaccinale. L'utilisation d'un nouveau vaccin devrait réduire l'incidence de la maladie dans la population modélisée, réduisant ainsi la charge de morbidité en termes d'épisodes de maladie, de consultations médicales, d'hospitalisations et d'autres résultats sanitaires. Ces résultats peuvent être utilisés dans le modèle économique pour déterminer les coûts et avantages potentiels de la modification proposée de la politique de vaccination.

Modélisation économique

Lorsque les ressources en santé sont limitées, il est essentiel de s'assurer que ces ressources sont utilisées de façon efficace et efficiente. Si la modélisation épidémiologique peut être utilisée pour déterminer si une modification de la politique de vaccination est bénéfique au niveau sanitaire, elle ne peut pas déterminer si la modification proposée constitue une utilisation appropriée de ressources limitées en termes de santé publique. Pour cela, la modélisation économique peut être utilisée pour comparer les coûts et les bénéfices des différentes stratégies vaccinales.

Identification des données appropriées pour le modèle économique

La modélisation économique attribue des valeurs monétaires aux épisodes de soins observés dans les modèles épidémiologiques. Ces coûts peuvent porter sur les consultations, le traitement, l'hospitalisation, mais aussi la perte de revenu ou, au niveau sociétal, les indemnités de l'arrêt de maladie. En

utilisant les coûts estimés pour les événements sanitaires, y compris les coûts du programme vaccinal, les décideurs politiques peuvent déterminer si la stratégie vaccinale proposée permet de réaliser des économies ou quel est le coût additionnel de cette stratégie.

Les résultats des analyses économiques des recommandations en matière de vaccination sont présentés sous forme de coût par unité de bénéfice apportée par la modification proposée de la stratégie vaccinale existante. Cette mesure est généralement présentée comme le coût monétaire par année de vie sauvée ou le coût monétaire par année de vie gagnée, ajustée par la qualité de vie.

L'année de vie ajustée par la qualité (QALY) est une mesure qui attribue à chaque année de vie un poids en fonction de la qualité de vie (entre 0 pour la mort et 1 pour en état de parfaite santé), qui dépend de l'état de santé, la présence d'un handicap et de l'âge et additionne les années de vie gagnées ainsi pondérées. Cette approche tient donc compte de la durée de la maladie et de sa gravité. Un QALY est l'équivalent d'une année de vie en parfaite santé.

Dans une évaluation médico-économique, on compare toujours une nouvelle stratégie à une stratégie existante. Ainsi, on prend en compte les QALYs supplémentaires obtenus par la nouvelle stratégie, rapportées aux coûts totaux supplémentaires imposés par la nouvelle stratégie. Le résultat sont les coûts moyens associés au gain d'un QALY. Si des économies sont réalisées, ce « ratio » peut être négatif. La plupart du temps, le ratio incrémental coût/QALY s'élève à quelques milliers d'euros par QALY gagné. En comparant plusieurs stratégies, on peut optimiser le nombre de QALYs gagnés avec un budget monétaire disponible. Aucun seuil de coût/QALY gagné n'est défini pour l'acceptation de nouvelles stratégies en France.

Tous les coûts et bénéfices d'une évaluation économique sont actualisés s'ils sont réalisés au-delà d'un an. Étant donné que les individus accordent une plus grande valeur aux coûts ou aux bénéfices qui se produisent dans l'immédiat plutôt que dans plusieurs années, les coûts et les bénéfices futurs ont un poids inférieur aux coûts et aux bénéfices plus proches du moment présent. En France, les coûts et les bénéfices sont actualisés (donc réduits) à un taux de 2,5 % par an pendant les 30 premières années d'une évaluation économique, ce taux étant ramené à 1,5 % par an pour les années suivantes.

Résultats et interprétation pour les décideurs politiques

L'interprétation des résultats d'une évaluation économique implique d'évaluer la robustesse des coûts et des bénéfices estimés tout en tenant compte de l'incertitude des données utilisées dans la modélisation. Les analyses de sensibilité permettent aux décideurs d'évaluer la robustesse des résultats du modèle étant donné l'incertitude inhérente à certains paramètres clés. L'incertitude concernant l'incidence estimée de la maladie dans une population, l'efficacité estimée du vaccin, le coût estimé de l'hospitalisation, etc. peut modifier les coûts et les bénéfices estimés d'une nouvelle recommandation de vaccination. Une trop grande incertitude dans les paramètres utilisés dans le modèle peut rendre les décideurs moins confiants dans la robustesse des résultats, ce qui peut affecter leur capacité à déterminer les coûts et bénéfices globaux de la recommandation de vaccination proposée.

Comme pour tout modèle mathématique, la validité d'un modèle épidémiologique et économique dépend entièrement de la validité des hypothèses prises et des paramètres inclus dans sa construction (réalité résumée par l'expression « garbage in, garbage out »).

Mortalité imputable aux IIM B

Des taux de mortalité par âge ont été estimés pour différents niveaux d'incidence des IIM B (élevée, faible et moyenne (Tableau 1). Plus précisément, lorsque nous avons utilisé les estimations élevées

de l'incidence des IIM B, nous avons utilisé les estimations correspondantes de la mortalité par âge pour la même période. Il en a été de même pour les estimations basses de l'incidence et la moyenne.

Tableau 1. Taux de létalité imputables aux IIM B.

Tranche d'âge	Taux de létalité utilisé dans l'analyse du HCSP	Taux de létalité (période d'incidence élevée)	Taux de létalité (période d'incidence faible)	Taux de létalité (période d'incidence moyenne)
0 ans	9,7 %	9,6 %	5,3 %	8,0 %
1 à 4 ans	10,7 %	9,9 %	4,7 %	8,2 %
5 à 14 ans	5,7 %	6,2 %	4,4 %	4,9 %
15 à 24 ans	7,8 %	8,6 %	3,9 %	7,4 %
25 à 59 ans	6,6 %	6,5 %	8,7 %	7,0 %
60 ans et plus	21,3 %	22,0 %	21,7 %	19,6 %

Santé publique France

Paramètres actualisés pour le modèle

Le Tableau 2 présente les principaux paramètres de la modélisation épidémiologique et économique.

Tableau 2. Paramètres utilisés dans le modèle épidémiologique et économique.

Paramètre	Valeur	Source
Paramètres épidémiologiques		
Incidence annuelle de la maladie	Paragraphe Erreur ! Source du renvoi introuvable.	Santé publique France
Taux de létalité	Tableau 1	Santé publique France
Séquelles de l'infection (prévalences)		(46)
Perte auditive grave	2,1 %	
Perte auditive légère	2,5 %	
Cécité	0,4 %	
QI < 85	6,5 %	
Epilepsie	1,8 %	
Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité	9,7 %	
Amputation avec handicap important	1,3 %	
Paramètres du vaccin		
Couverture des souches	Variable	Hypothèse
Taux de séroconversion	Première dose : 99 % Deuxième dose : 100 %	Hypothèse
Taux annuels moyens de diminution de protection	0 %	Hypothèse
Couverture vaccinale	75 %	Hypothèse
Paramètres économiques		
Taux d'actualisation	Les 30 premières années : 2,5 % Par la suite : 1,5%	

Coût des vaccins par dose	€ 40	Hypothèse
Frais d'hospitalisation	Variable	(46)
Coûts liés aux handicaps		(46)
< 20 ans	€ 22 500	
≥ 20 ans	€ 8 000	
Coûts des visites médicales		(46)
0 ans	€ 27,82	
1 an	€ 25,88	
2 ans	€ 26,01	
6 à 10 ans	€ 24,62	
11 ans et plus	€ 23,61	
Coût des événements indésirables par dose		(46)
3 mois	€ 7,75	
5 mois	€ 4,96	
6 mois	€ 3,67	
11 à 17 ans	€ 1,29	
18 ans et plus	€ 0,00	
Utilités attachées aux états de santé		(46)
Perte auditive grave	0,67	
Perte auditive légère	0,82	
Cécité	0,34	
QI < 85	0,84	
Epilepsie	0,82	
Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité	0,84	
Amputation avec handicap important	0,83	
Méningite bactérienne aiguë	-0,40	
Septicémie aiguë	-0,50	

Tableau 3 montre les différentes séquelles qui ont été prises en compte dans cette analyse, ainsi que toutes les séquelles prises en compte dans d'autres analyses économiques du vaccin

Tableau 3. Liste des séquelles incluses dans les analyses économiques de BEXSERO®.

Séquelles	Cette analyse	Chris-tensen (48)	Chris-tensen (49)	Gaspa-rini (50)	Gins-berg (51)	Hanquet (52)	Iz-quierdo (53)	Pouwels (54)	Ruiz-Montero (55)	Tirani (56)	Tu (57)
Amputation	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Anxiété				✓					✓	✓	
Arthrite				✓					✓	✓	
Cécité	✓	✓	✓	✓					✓	✓	✓
Cicatrices cutanées	✓		✓	✓		✓		✓		✓	
Déficit motor	✓		✓	✓				✓	✓	✓	
Dépression				✓					✓	✓	
Epilepsie	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
Insuffisance rénale			✓	✓	✓	✓			✓	✓	
Migraine chronique				✓					✓	✓	
Nécrose de la peau				✓			✓		✓	✓	
Paralysie							✓				
Perte auditive	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Problèmes de communication		✓	✓	✓					✓	✓	✓
Réduction du QI ou de la fonction cognitive	✓	✓	✓				✓				✓
Retard mental	✓			✓					✓	✓	
TDAH	✓		✓								
Troubles neurologiques		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Résultats

Le scénario le plus optimiste

Le Tableau 4 présente les principaux résultats de la modélisation épidémiologique et économique.

Tableau 4. Résultats de l'analyse économique concernant l'utilisation de TRUMENBA® chez des adolescents de différents groupes d'âge pour différents niveaux d'incidence des IIM B en France, en supposant une couverture vaccinale de 75 % et en utilisant l'ensemble de paramètres le plus optimal pour le vaccin

Tranche d'âge pour vaccination	Incidence élevé	Incidence faible	Incidence moyenne
Total des cas en l'absence de vaccination contre les IIM B pendant 100 ans			
	40 713	23 583	33 036
Total des cas avec vaccination contre les IIM B pendant 100 ans			
10 ans	26 942	15 601	21 663
15 ans	27 249	15 895	21 975
20 ans	30 609	17 162	24 431
Réduction des cas pendant 100 ans			
10 ans	13 771	7 982	11 373
15 ans	13 465	7 688	11 061
20 ans	10 104	6 421	8 605
QALYs gagnés			
10 ans	13 312	5 888	9 984
15 ans	13 824	5 888	10 240
20 ans	8 192	4 864	6 656
Coûts additionnels			
10 ans	€ 2 367 846 080	€ 2 420 252 768	€ 2 389 359 200
15 ans	€ 2 427 821 760	€ 2 482 343 616	€ 2 450 467 648
20 ans	€ 2 459 525 568	€ 2 482 005 248	€ 2 468 313 792
RDCR (€ par QALY)			
10 ans	€ 177 873	€ 411 048	€ 239 319
15 ans	€ 175 624	€ 421 594	€ 239 303
20 ans	€ 300 235	€ 510 281	€ 370 840

Les analyses de sensibilité

Réduction du coût du vaccin

Le tableau ci-dessous présente les résultats décrits dans la section **Erreur ! Source du renvoi introuvable. Erreur ! Source du renvoi introuvable..**

Tableau 5. Le RDCR pour l'utilisation de TRUMENBA® chez les adolescents, en utilisant les valeurs optimales des paramètres avec une couverture de vaccination de 75 % des adolescents et un coût par dose de 10 €.

RDCR € par QALY	Incidence élevé		Incidence faible		Incidence moyenne	
	Prix par dose 40 €	Prix par dose 10 €	Prix par dose 40 €	Prix par dose 10 €	Prix par dose 40 €	Prix par dose 10 €
10 ans	€ 177 873	€ 91 143	€ 411 048	€ 214 963	€ 239 319	€ 123 678
15 ans	€ 175 624	€ 90 554	€ 421 594	€ 221 865	€ 239 303	€ 124 459
20 ans	€ 300 235	€ 154 998	€ 510 281	€ 265 670	€ 370 840	€ 192 086

Couverture des souches moins qu'optimale

Le tableau ci-dessous présente les résultats décrits dans la section **Erreur ! Source du renvoi introuvable. Erreur ! Source du renvoi introuvable..**

Tableau 6. Le RDCR pour l'utilisation de TRUMENBA® chez les adolescents, en utilisant les valeurs optimales des paramètres (mais couverture de la souche de 89,5 % au lieu de 100 %) avec une couverture vaccinale de 75 % des adolescents.

RDCR € par QALY	Incidence élevé		Incidence faible		Incidence moyenne	
	Couverture 100 %	Couverture 89,5 %	Couverture 100 %	Couverture 89,5 %	Couverture 100 %	Couverture 89,5 %
10 ans	€ 177 873	€ 197 835	€ 411 048	€ 451 498	€ 239 319	€ 267 813
15 ans	€ 175 624	€ 198 569	€ 421 594	€ 462 949	€ 239 303	€ 266 958
20 ans	€ 300 235	€ 332 188	€ 510 281	€ 571 297	€ 370 840	€ 420 182

Taux de séroconversion et taux de diminution inférieur à l'optimum

Ce tableau ci-dessous présente les résultats décrits dans la section **Erreur ! Source du renvoi introuvable. Erreur ! Source du renvoi introuvable..**

Tableau 7. Le RDCR pour l'utilisation de TRUMENBA® avec les adolescents, en utilisant les valeurs optimales des paramètres (mais avec un taux de séroconversion et un taux de diminution de la protection équivalents aux valeurs utilisées dans l'évaluation économique HCSP 2013 de BEXSERO®) avec une couverture vaccinale de 75 % des adolescents.

RDCR € par QALY	Incidence élevé		Incidence faible		Incidence moyenne	
	Séroconversion : 99 % après la 1ère dose, 100 % après le 2ème dose Diminution de la protection : 0 % par an	Séroconversion : 54,7 % après la 1ère dose, 99,8 % après le 2ème dose Diminution de la protection : 16,4 % par an	Séroconversion : 99 % après la 1ère dose, 100 % après le 2ème dose Diminution de la protection : 0 % par an	Séroconversion : 54,7 % après la 1ère dose, 99,8 % après le 2ème dose Diminution de la protection : 16,4 % par an	Séroconversion : 99 % après la 1ère dose, 100 % après le 2ème dose Diminution de la protection : 0 % par an	Séroconversion : 54,7 % après la 1ère dose, 99,8 % après le 2ème dose Diminution de la protection : 16,4 % par an
10 ans	€ 177 873	€ 961 043	€ 411 048	€ 2 414 118	€ 239 319	€ 1 375 610
15 ans	€ 175 624	€ 514 203	€ 421 594	€ 1 972 696	€ 239 303	€ 754 593
20 ans	€ 300 235	€ 813 263	€ 510 281	€ 1 960 660	€ 370 840	€ 1 086 386

Annexe 5. Compte rendu : Audition du Monsieur Muhamed-Kheir Taha, Directeur du Centre national de référence des méningocoques et *Haemophilus influenzae* à l'Institut Pasteur

Date : 17 avril 2020

Invité : Monsieur Muhamed-Kheir Taha, Directeur du Centre national de référence des méningocoques et *Haemophilus influenzae* à l'Institut Pasteur

Groupe de travail : Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de séro groupe B

1. Est-ce que la couverture de la souche pour le méningocoque de séro groupe B en France a changé depuis la recommandation du HCSP en 2013, pour BEXSERO® ?

M. Muhamed-Kheir Taha a indiqué que la proportion de souches du séro groupe B couvertes par le vaccin BEXSERO® a diminué depuis 2013.

Les test SBA reste le gold standard pour déterminer la couverture des souches par le BEXSERO®, mais cela n'est pas réalisable pour toutes les souches. Deux techniques (MATS phénotypique et MATS génotypique) ont été ensuite développées pour prédire si une souche est couverte par le vaccin. La phénotypique est en train d'être arrêtée (taux de couverture estimé par MATS est passé de 85% en 2007-2008 à environ 67% en 2013-2014). La génotypique consiste à prédire la couverture en analysant les séquences des peptides correspondant aux composants du vaccin (taux de couverture estimé par gMATS est passé de 80% en 2007-2008 à 78% en 2013-2014 et à 74% en 2019).

Entre 2013 et 2020, il y a une tendance à la baisse du taux de couverture. La proportion des souches qui n'ont aucun antigène qui coïncide avec le vaccin augmente. La baisse du taux de couverture est principalement observée avec les souches recueillies chez les moins de 1 an.

En résumé, en 2013-2014, si on avait eu le BEXSERO®, environ 50% des souches chez les <1 an auraient été ciblées par le vaccin contre environ 90% en 2007-2008.

Une grande partie de ces données ne sont pas publiées.

2. Quelle est la couverture de la souche du méningocoque de séro groupe B en France pour TRUMENBA® ?

M. Muhamed-Kheir Taha a indiqué que le fabricant a développé une technique pour estimer le taux de couverture des vaccins (MEASURE). De son côté, le CNR a mis au point sa propre méthode ELISA.

En utilisant la méthode indépendante du fabricant, le taux de couverture a été estimé à plus de 89,5% pour la France, mais il n'y a pas de données pour les enfants de moins de 10 ans (compte tenu de l'AMM de ce vaccin).

En résumé, TRUMENBA® semble obtenir un taux de couverture légèrement supérieur à BEXSERO® mais les intervalles de confiance se chevauchent et les taux de couverture de ces deux vaccins restent toutefois très difficilement comparables car ces vaccins et les mécanismes immunologiques impliqués sont très différents.

Par ailleurs, si la vaccination en France est recommandée en situations épidémiques, le CNR aurait la capacité de donner pour chaque souche le vaccin qui convient le mieux. La question majeure est d'avoir les souches (et dans environ 20% des cas diagnostiqués seulement par PCR, cela n'est pas possible en l'absence de souche cultivable). De nouvelles méthodes génomiques sont développées pour la prédiction de la couverture des souches par les deux vaccins.

3. Quel est l'impact de BEXSERO® sur l'épidémiologie des IIM à l'étranger ?

M. Muhamed-Kheir Taha a indiqué que les données les plus avancées sont celles publiées en début d'année dans le NEJM¹, démontrant un impact positif chez les enfants vaccinés en Angleterre, avec une « effectiveness » d'environ 88%. Toutefois, dans les pays à forte couverture vaccinale, l'impact est une mesure plus fiable que « l'effectiveness ». Ces données montrent impact sur l'incidence jusqu'à l'âge de 3 ans (mais l'intervalle de confiance est très large).

Les italiens préparent des données mais elles ne sont pas encore publiées. En résumé, il y a un impact positif important sur l'immunité directe mais des questions demeurent sur la durée de l'effet sur l'impact qui serait court et sur l'immunité de groupe).

En France, on a utilisé le BEXSERO® autour des cas groupés dans 2 régions et on n'a pas eu d'autres cas mais on ne peut pas en tirer de conclusions sur l'impact à ce stade.

4. Quel est l'impact de TRUMENBA® sur l'épidémiologie des IIM à l'étranger ?

M. Muhamed-Kheir Taha a indiqué qu'il n'y a pas de pays à ce stade avec des données connues. Il est uniquement possible de regarder les impacts lors des vaccinations autour des cas, mais il n'y a pas encore de données plus informatives.

5. Quelles sont les données disponibles qui montrent un impact du vaccin BEXSERO® / TRUMENBA® sur la souche W ou les autres souches, et sur le portage ?

M. Muhamed-Kheir Taha a indiqué que l'effet de BEXSERO® sur les autres sérogroupes est le sujet d'un travail en cours de rédaction, à partir des données d'Angleterre, du Pays de Galles, de France et d'Allemagne). Il s'agit des méthodes d'analyses des souches :

Avec la méthode MATS (autour de 80% pour le C, autour de 80% pour le W, 22% pour le Y) ;

Avec la méthode SBA (autour de 66% pour le C, autour de 75% pour le W, 91% pour le Y).

En résumé, BEXSERO® conférerait une protection croisée limitée contre les sérogroupes C, W et Y. Il pourrait donc y avoir un impact sur les autres sérogroupes si le BEXSERO® était utilisé, mais le niveau de protection n'a rien de comparable avec celui conféré par les vaccins polysidiques.

Il semble effectivement qu'il y ait un impact. Une équipe anglaise va le publier prochainement².

L'effet de TRUMENBA® sur les autres sérogroupes : pas de données.

En résumé : on peut s'attendre à un impact de BEXSERO® et TRUMENBA® sur les autres souches car ce ne sont pas des vaccins contre le MenB mais plus largement contre les méningocoques. Toutefois, les impacts attendus avec ces vaccins sont inférieurs à ceux attendus avec les vaccins polysidiques ACWY.

6. L'absence d'immunité de groupe est-elle confirmée, pour les deux vaccins ?

M. Muhamed-Kheir Taha a indiqué que, pour BEXSERO®, il y a l'étude australienne publiée récemment dans le NEJM³.

En résumé, il n'y a pas d'impact de BEXSERO® sur le portage donc il ne faut pas s'attendre à une immunité de groupe avec ce vaccin. Une deuxième étude britannique, publiée en 2014 par Read et al⁴, a fait état d'une réduction du portage pour plusieurs sérogroupes, mais lorsque les résultats ont été présentés séparément pour le séro groupe B, il n'y avait pas de preuve d'une réduction. Les deux études ont fait état de taux de portage très différents dans les populations étudiées.

Pour TRUMENBA®, il n'y a pas beaucoup de données. Une étude⁵ dans laquelle TRUMENBA® a été utilisé pendant une flambée dans une université aux États-Unis n'a pas montré d'impact sur le portage.

En résumé, à la différence des vaccins polysidiques conjugués, les vaccins protéiques semblent ne pas conférer de protection indirecte. L'absence d'immunité de groupe semble donc confirmée pour ces deux vaccins.

7. Que sait-on de la durée de protection (pas seulement la persistance des anticorps) pour une vaccination du nourrisson (BEXSERO®) ou de l'adolescent (TRUMENBA® ou BEXSERO®) ?

M. Muhamed-Kheir Taha a rappelé qu'il n'y a pas beaucoup de données et qu'il semblerait qu'après environ 3 ans, il n'y a plus d'impact du vaccin.

Concernant l'intérêt éventuel d'une dose de rappel, il semblerait que la réponse soit identique (donc même réponse et même durée de réponse donc il faudrait répéter la vaccination tous les 3 ans).

8. Selon vous quelle stratégie faudrait-il mettre en place en France ?

M. Muhamed-Kheir Taha a indiqué qu'il serait justifié de revoir l'ensemble des recommandations méningococciques, en particulier pour les enfants de <1 à 4 ans, pour lesquels les besoins de vaccination sont les plus importants. Pourtant, la diversité des souches est malheureusement la plus importante dans ces tranches d'âge.

Par ailleurs, il y a une augmentation importante de la souche W dans toutes les tranches d'âge qui incite à ne pas limiter la révision des recommandations de vaccination au séro groupe B, mais à réviser également la stratégie pour les sérogroupes W et Y. Il serait également important de considérer la vaccination au-delà de 65 ans.

1. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M, Bai X, Lucidarme J, Borrow R, Ramsay ME. Vaccination of infants with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in England. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jan 23;382(4):309-17.

2. Ladhani SN, Campbell H, Andrews N, Parikh SR, White J, Edelstein M, Clark SA, Lucidarme J, Borrow R, Ramsay ME. First Real-world Evidence of Meningococcal Group B Vaccine, 4CMenB, Protection Against Meningococcal Group W Disease: Prospective Enhanced National Surveillance, England. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Aug 26.

3. Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM, Maiden MC, Ladhani SN, Ramsay ME, Trotter C, Borrow R. Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in adolescents in Australia. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jan 23;382(4):318-27.

4. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB, Heath PT, Lewis DJ, Pollard AJ, Turner DP, Bazaz R. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *The Lancet*. 2014 Dec 13;384(9960):2123-31.

5. Soeters HM, Whaley M, Alexander-Scott N, Kanadanian KV, MacNeil JR, Martin SW, McNamara LA, Sicard K, Vanner C, Vuong J, Wang X. Meningococcal carriage evaluation in response to a serogroup B meningococcal disease outbreak and mass vaccination campaign at a college—Rhode Island, 2015–2016. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Apr 15;64(8):1115-22.

Annexe 6. La consultation publique

Objectifs de la consultation publique

La HAS a souhaité recueillir l'avis des principales organisations du champ de la vaccination sur son projet de recommandations. Il s'agissait en particulier d'obtenir des propositions et des éléments nouveaux pour enrichir, compléter et finaliser les travaux proposés à la consultation et de mesurer la lisibilité, l'acceptabilité et l'applicabilité des projets de recommandations. L'objectif était également de confronter les réflexions des experts de la HAS aux avis des associations de patients, d'usagers et de professionnels.

Profil du public dont l'avis était attendu

Seules les associations agréées ou non agréées de patients et d'usagers du système de santé, de professionnels de santé, les collèges professionnels nationaux et les sociétés savantes, les établissements publics, les syndicats, les industriels, les centres de vaccination (centres de protection maternelle et infantile, centres de vaccination internationale) pouvaient contribuer.

Un seul avis par organisation, association ou institution était attendu et a été pris en compte. Les particuliers ne pouvaient pas répondre individuellement et étaient donc invités à contacter leur association ou organisation professionnelle.

Format de la consultation publique

Les réponses à la consultation publique ont été envoyées au moyen du formulaire en ligne prévu à cet effet. Les réponses conjointes de plusieurs associations ont été acceptées.

Résultats de la consultation publique

Cinq contributions ont été reçues entre le 29 janvier 2021 et le 28 février 2021.

Parmi elles, quatre contributions ont été prises en compte et analysées conformément aux modalités définies de la consultation publique et une réponse a été exclue (une réponse en double).

Parmi les contributions prises en compte, celles-ci émanent de :

- (T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques ;
- (T3) Pfizer ;
- (T4) Ecole Supérieure des Sciences Économiques et Commerciales ;
- (T5) Les Entreprises du Médicament, Comité vaccins.
-
- Leurs contributions sont présentées ci-après.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information

5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juin 2021 – ISBN :

Numéro	Section	Questions	Commentaires
1	Le rapport	<p>Votre niveau d'accord avec l'ensemble du document ?</p> <p>Score moyen : 6,00</p>	<p>(T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques</p> <p>Le document est très explicite, il relate toutes les informations et données nécessaires à émettre un avis éclairé sur le mode d'administration du vaccin, la fréquence de vaccination, ainsi que l'efficacité.</p> <p>(T3) Pfizer</p> <p>Pfizer salue le projet de recommandation vaccinale contre les infections invasives à méningocoques B et prend note du délai de 4 ans entre l'AMM de TRUMENBA et sa publication.</p> <p>La CTV a considéré qu'une stratégie de vaccination ciblant les adolescents ne serait pas coût-efficace, élément qui semble avoir influencé la décision de recommandation vaccinale, avant même la sollicitation de l'inscription au remboursement. Pour un médicament « classique » disposant d'une évaluation de l'efficacité, l'évaluation de l'efficacité ne détermine pas l'inscription ou non d'un produit ou d'une indication sur la liste des spécialités remboursables, mais constitue un outil d'aide à la décision pour les parties prenantes. Il nous semble ainsi qu'à ce titre il existe une différence majeure dans les critères d'accès au marché des vaccins et des médicaments classiques qui pourrait se faire au détriment de la prévention de pathologies graves et peu fréquentes.</p> <p>(T4) Ecole Supérieure des Sciences Économiques et Commerciales</p> <p>Commentaire sur l'étude d'efficacité. Contrairement à Bexsero, je n'ai pas de lien d'intérêt avec Pfizer, et les remarques que je vais faire sont assez semblables à celles faites sur Bexsero.</p> <p>(T5) Les Entreprises du Médicament, Comité vaccins</p> <p>Le Comité vaccins des Entreprises du Médicament marque son étonnement quant à cet avis négatif d'autant plus que de nombreux experts et les autorités de santé marquent leur volonté d'améliorer la prévention mais aussi de réduire les inégalités sociales dans un contexte de crise sanitaire. Le fort déficit de la vaccination en France huit mois après le début de l'épidémie fait craindre une reprise accentuée des phénomènes épidémiques à la reprise de la vie sociale normale. Dès maintenant il faut prendre des mesures et agir pour prévenir le rebond des maladies infectieuses.</p> <p>Le Comité Vaccins du LEEM encourage la CTV à continuer l'ensemble des travaux déjà en cours sur l'ensemble des stratégies vaccinales, malgré la période de pandémie, afin d'anticiper la reprise épidémique et ne pas retarder l'accès à la vaccination, ce qui serait susceptible de constituer sur le moyen long-terme une perte de chance pour tous les usagers de la santé.</p>

2	Synthèse	<p>Votre niveau d'accord avec cette partie ?</p> <p>Score moyen : 5,75</p>	<p>(T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques</p> <p>le vaccin TRUMEMBA® est le second vaccin indiqué dans la prévention des IIM B. Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en 2017. Cependant, Les trois recommandations estiment que TRUMENBA® n'est pas interchangeable avec BEXSERO®</p> <p>(T3) Pfizer</p> <p>P10 : Les EI mentionnés les plus fréquents ne coïncident pas exactement avec ceux du RCP : « les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les suivants : céphalées, diarrhée, nausées, douleurs musculaires, douleurs articulaires, fatigue, frissons, ainsi que douleurs, gonflements et rougeurs au site d'injection »</p> <p>P10 : analyse médico-économique : dans un résumé, il aurait été pertinent de préciser à partir de quelle valeur seuil une stratégie vaccinale contre les IIM B ciblant tous les adolescents pourrait être considérée comme coût-efficace.</p> <p>(T4) Ecole Supérieure des Sciences Économiques et Commerciales</p> <p>Mêmes réserves que pour Bexsero sur l'étude d'efficience.</p> <p>(T5) Les Entreprises du Médicament, Comité vaccins</p> <p>Même si l'on peut se féliciter du recul global de l'incidence de nombreuses infections, le retour à une vie sociale normale (post-COVID) marquera une augmentation rapide du niveau de ces infections. Il nous semble important de préparer dès à présent, les stratégies vaccinales de sortie de crise. Compte-tenu des décalages temporels entre la publication des données épidémiologiques par Santé Publique France et le calendrier de travail de la CTV, l'anticipation des stratégies de prévention est attendue par les professionnels de Santé et les patients.</p> <p>Dans le rapport publié par EPI-PHARE Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19, la vaccination accuse « un fort déficit au 22 novembre huit mois après le début de l'épidémie : vaccins penta/hexavalents pour nourrissons (-70 000 doses), vaccins anti-HPV (-230 000 doses), vaccin ROR [Rougeole-Oreillons-Rubéole] (-150 000 doses), vaccin antitétanique (-720 000 doses). » Ces données montrent l'importance pendant la période de pandémie de ne pas focaliser tous les efforts de santé publique sur la Covid-19, mais au contraire de continuer à souligner l'importance des vaccinations de routine en place, ainsi que de continuer l'évolution du calendrier vaccinal français et de la prévention vaccinale.</p> <p>Il est décrit dans le projet de recommandation que la « reprise épidémique est à ce jour inconnue » : en effet il est nécessaire de prévoir dès aujourd'hui un retour à la vie sociale normale et de ne pas délaissier les vaccinations pendant cette période de pandémie. Il paraît d'autant plus nécessaire aujourd'hui de préparer les stratégies vaccinales qui seront appliquées en sortie de pandémie.</p>
---	----------	--	---

			<p>L'OMS considère « la vaccination comme un contributeur clé au droit fondamental de chacun à la possession du meilleur état de santé physique et mental qu'il est capable d'atteindre » dans le Programme pour la vaccination à l'horizon 2030 et alerte sur les inégalités d'accès aux vaccins.</p> <p>Le fort déficit de la vaccination en France huit mois après le début de l'épidémie fait craindre une reprise accentuée des phénomènes épidémiques à la reprise de la vie sociale normale. Dès maintenant il faut prendre des mesures et agir pour prévenir le rebond des maladies infectieuses.</p> <p>Le Comité vaccins du LEEM encourage la CTV à continuer l'ensemble des travaux déjà en cours sur l'ensemble des stratégies vaccinales, malgré la période de pandémie, afin d'anticiper la reprise épidémique et ne pas retarder l'accès à la vaccination, ce qui serait susceptible de constituer sur le moyen long-terme une perte de chance pour tous les usagers de la santé.</p> <p>Enfin, à la lecture du paragraphe « Analyse médico-économique », la CTV laisse entendre que l'introduction de toute nouvelle stratégie vaccinale doit être coût-efficace. Or, en France, aucun seuil n'a été défini. En conséquence, il conviendrait d'une part que la rédaction de ce paragraphe ne vise qu'à éclairer la décision du prix par les instances dédiées, et d'autre part, que les résultats de cette analyse ne soient pas pris en compte pour la décision d'élargir, ou non, la vaccination à la population générale.</p>
3	Introduction	<p>Votre niveau d'accord avec cette partie ?</p> <p>Score moyen : 8,00</p>	<p>(T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques</p> <p>Les infections invasives à méningocoques sont dominées par les méningites et les méningococcémies (bactériémies à méningocoques) aiguës, dont le purpura fulminans. Elles sont associées à des taux élevés de séquelles et de létalité. La fréquence des IIM est plus élevée chez les nourrissons (liés au déclin des anticorps d'origine maternelle) ainsi que chez les adolescents et jeunes adultes. Les deux vaccins, de composition différente, ont le potentiel de réduire le fardeau de la maladie causée par les méningocoques de sérogroupe B. Le vaccin TRUMENBA® a sa place dans le calendrier vaccinal français.</p>
4	Rationnel et objectifs	<p>Votre niveau d'accord avec cette partie ?</p> <p>Score moyen : 6,00</p>	<p>(T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques</p> <p>pour la protection contre la même souche de méningococcie, Les recommandations pour la vaccination par BEXSERO® ont ciblé les personnes âgées d'au moins 2 mois à risque élevé d'IIM. Le schéma en cours d'évaluation fait double emploi avec le schéma proposé pour TRUMENBA® chez les adolescents et les jeunes adultes.</p> <p>(T3) Pfizer</p> <p>P14 : La date d'AMM de TRUMENBA est le 24 mai 2017, la date du 23 mars 2017 correspondant au CHMP opinion.</p>

5	Contexte	<p>Votre niveau d'accord avec cette partie ?</p> <p>Score moyen : 6,00</p>	<p>(T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques</p> <p>afin d'éviter des réactions auto-immunes des précédents vaccins, des vaccins de nature protéique ont été élaborés. Il existe en outre une quantité variable de lipopolysaccharide (pro-inflammatoire) . Récemment, des vaccins protéiques composés d'un choix de protéines sélectionnées pour leurs qualités d'expression, d'immunogénicité et d'induction de protection potentielle vis-à-vis des principales souches virulentes de séro-groupe B ont été développés. Ces protéines sont exprimées par de nombreuses souches, indépendamment du séro-groupe capsulaire, ce qui permet d'envisager une protection vaccinale non seulement contre plusieurs souches invasives de séro-groupe B, mais également d'autres sérogroupes. TRUMENBA® est le second vaccin autorisé de ce type.</p> <p>(T3) Pfizer</p> <p>P17 : TRUMENBA ne contient pas de cellules d'E . Coli, mais la lipoprotéine fHbp est produite dans des cellules d'Escherichia coli par la technique de l'ADN recombinant. Le Polysorbate 80 correspond à E433 et non E422. P18 : La date d'AMM de TRUMENBA est le 24 mai 2017. Il conviendrait dans la partie 2.2, de rappeler que la vaccination est également recommandée chez les personnels de laboratoires de recherche travaillant spécifiquement contre le méningocoque, les sujets à haut risque (personnes souffrant de déficit en fraction terminale du complément, recevant un traitement anti-C5, porteuses d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle et chez les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Pour ces personnes, un rappel de vaccin tétravalent ACYW est recommandé tous les 5 ans.). La vaccination est également recommandée pour les sujets contacts d'un cas d'IIM de séro-groupe A, C, Y, ou W, dans les conditions prévues par l'instruction relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.</p>
6	Recommandations internationales	<p>Votre niveau d'accord avec cette partie ?</p> <p>Score moyen : 6,00</p>	<p>(T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques</p> <p>L'ACIP estime que TRUMENBA® n'est pas interchangeable avec un autre vaccin méningococcique du séro-groupe B, BEXSERO®. Si un programme de vaccination a commencé avec TRUMENBA®, il doit être complété avec le même vaccin .</p>
7	Immunogénicité et persistance des anticorps	<p>Votre niveau d'accord avec cette partie ?</p> <p>Score moyen : 6,00</p>	<p>(T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques</p> <p>pour certaines souches de méningite du séro-groupe B, il peut y avoir une co-administration avec d'autres vaccins.</p> <p>(T3) Pfizer</p> <p>P 33: l'étude B1971016, a été menée uniquement chez les jeunes adultes âgés de 18 à 25 ans (et non chez les sujets de 10-25 ans). L'étude B1971012 a quant à elle été menée chez les sujets âgés de 11 à 18 ans (et non chez les sujets de 10-18 ans). P43: la figure 3 référencée par la publication N°34 fait référence à</p>

			l'étude B1971033 et non l'étude B1971005, une figure pourrait être ajoutée issue de la référence 32. P43: l'étude B1971033 est une extension de l'étude B197101012 (et non de l'étude B1971005).
8	Efficacité en vie réelle (effectiveness)	Votre niveau d'accord avec cette partie ? Score moyen : 5,00	<p>(T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques</p> <p>Aucune étude sur l'efficacité en vie réelle n'a été incluse dans le dossier. En raison de la faible incidence des infections invasives à méningocoques causées par le sérotype B, les études d'efficacité ne sont pas réalisables.</p>
9	L'impact sur le portage	Votre niveau d'accord avec cette partie ? Score moyen : 5,00	<p>(T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques</p> <p>Au total, on ne dispose pas de données actuellement en faveur d'un impact sur le portage de la vaccination par BEXSERO® et TRUMENBA®</p>
10	Sécurité et tolérance	Votre niveau d'accord avec cette partie ? Score moyen : 6,00	<p>(T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques</p> <p>Les pourcentages d'événements indésirables graves, d'événements indésirables sans gravité ayant fait l'objet d'une assistance médicale et de nouveaux diagnostics de maladies chroniques étaient identiques après la première dose et les doses suivantes. Aucun des 5 décès signalés n'a été considéré comme lié à TRUMENBA® (4 étaient des accidents de la route, 1 était un suicide 6 mois après que le participant s'était retiré de l'étude). Les événements systémiques qui ont le plus souvent mené au retrait des essais cliniques ont été les céphalées et la pyrexie.</p> <p>(T3) Pfizer</p> <p>P49 : étude B1971014, il conviendrait peut-être de revoir la formulation des événements indésirables qui mentionnent l'ensemble des EI puis les EI reliés à la vaccination. Proposition: Les participants qui ont reçu TRUMENBA® ont signalé plus d'événements indésirables pendant la phase de vaccination par rapport au groupe de contrôle (51,08 % vs 42,51 %, et 28,9% vs 12,74% reliés au traitement au cours de la vaccination) ; cette augmentation était attribuable à une plus grande proportion d'événements déclarés par les sujets ayant reçu TRUMENBA®, notamment une douleur au point d'injection (18,76% vs 7,81%), une fièvre (4,90% vs 0,84%) et un érythème au point d'injection (3,69% vs 0,31%). Parmi les événements indésirables reliés au traitement excluant les événements de réactogénicité, cette augmentation était liée aux nausées (1,16 % vs 0,42 %), une douleur aux extrémités (1,21 % vs 0,52 %), la chaleur du point d'injection (0,32 % vs 0 %) et la douleur (0,26 % vs 0 %). P51: étude B1971005: remplacer le terme de doses par microgrammes: . Proposition de formulation « Au cours de la phase de vaccination, la fréquence des événements indésirables était semblable chez les participants ayant reçu TRUMENBA® à la dose de 120 µg (38,9 %), à la dose de 200 µg (47,2 %) ou un placebo (44,6 %). » P52: partie 3.5.11: s'il peut être pertinent d'identifier les EI les plus fréquents, quelles sont les sources bibliographiques correspondantes aux valeurs numériques chiffrées, qui ne semblent pas correspondre au tableau figurant juste au-dessus, au regard notamment de certains intervalles de confiance? Par ailleurs, cela ne correspond pas exactement au RCP: « les effets indésirables</p>

			les plus fréquemment observés étaient les suivants : céphalées, diarrhée, nausées, douleurs musculaires, douleurs articulaires, fatigue, frissons, ainsi que douleurs, gonflements et rougeurs au site d'injection ».
11	Couverture des souches	Votre niveau d'accord avec cette partie ? Score moyen : 8,00	(T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques Il n'a pas été observé d'aggravation des manifestations lors de l'administration de doses successives de TRUMENBA®. Les profils de sécurité et de tolérance étaient semblables chez les sujets âgés de 11 à 18 ans ayant reçu soit 2 ou 3 doses de TRUMENBA® Les études de suivi 48 mois après l'administration de la dose finale d'un schéma à 3 doses n'ont révélé aucun autre problème de sécurité.
12	Interchangeabilité avec BEXSERO®	Votre niveau d'accord avec cette partie ? Score moyen : 7,00	(T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques TRUMENBA®a une bonne couverture des souches de méningocoques du sérogroupe B circulant en France. La composition des deux vaccins étant différente, il convient d'utiliser le même produit vaccinal pour compléter un schéma de vaccination.
13	Acceptabilité	Votre niveau d'accord avec cette partie ? Score moyen : 6,00	(T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques Aucune donnée n'a été collectée à ce jour sur l'acceptabilité d'un programme de vaccination en France utilisant TRUMENBA®.
14	Rapport coût-efficacité	Votre niveau d'accord avec cette partie ? Score moyen : 6,00	(T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques TRUMENBA®a une bonne couverture des souches de méningocoques du sérogroupe B circulant en France. La composition des deux vaccins étant différente, il convient d'utiliser le même produit vaccinal pour compléter un schéma de vaccination. (T4) Ecole Supérieure des Sciences Économiques et Commerciales Même remarque que pour Bexsero: les modèles dynamiques semblent conduire à des RDCR plus faibles.
15	Analyse coût-efficacité	Votre niveau d'accord avec cette partie ? Score moyen : 5,00	(T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques une analyse a été un facteur déterminant dans la décision finale de limiter la recommandation de vaccination aux personnes à risque d'IIM, plutôt qu'à la population générale. Le rapport coûts/bénéfices du vaccin était trop élevé, avec un RDCR de plus de 380000 € par QALY en supposant qu'il n'y ait pas d'impact sur le portage du méningocoque et un coût conservateur par dose de 40 €, actualisé sur 100 ans. (T4) Ecole Supérieure des Sciences Économiques et Commerciales En addition du précédent commentaire: les données de coût sont les mêmes que celles du rapport au HCSP 2013, donc pas actualisés. Or les données sont facilement accessibles. Pas de détail sur les données d'utilité, on suppose que ce sont les mêmes que pour Bexsero, donc même remarque: données anciennes Idem pour les données de séquelles, en fréquence et en coût, sous-estimation des dépenses de médico-social.

16	Recommandations	<p>Votre niveau d'accord avec cette partie ?</p> <p>Score moyen : 5,50</p>	<p>(T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques</p> <p>Concernant le vaccin, outre les hypothèses sur son efficacité et sur l'étendue de sa couverture des souches circulantes en France, un paramètre crucial de notre modèle sur le rapport coût-efficacité est son coût. Une analyse montre qu'une recommandation de vaccination généralisée des adolescents avec TRUMENBA® dans la situation actuelle épidémiologique et relative aux caractéristiques du vaccin ne peut être considérée comme coût-efficace.</p> <p>(T4) Ecole Supérieure des Sciences Économiques et Commerciales</p> <p>Dans le statut actuel de l'évaluation économique en France, il me paraît contestable de conclure que la vaccination des nourrissons, des enfants et des adolescents n'est pas coût-efficace, car ceci suppose de disposer d'une référence (le seuil) qui n'existe pas encore. On peut dire que le RDCR est élevé, sans nul doute. Sinon, cela supposerait que la HAS utilise un seuil implicite pour la vaccination. Dans ce cas, il faudrait expliquer pourquoi la vaccination et pas pour les autres aires thérapeutiques. En particulier, dans le cas des maladies rares ou de certaines lignes de traitement des cancers, la CEESP a publié des avis avec des RDCR du même ordre de grandeur que ceux calculés pour Bexsero. Ne serait-il pas dans ce cas plus honnête de dire que c'est l'impact budgétaire attendu (compte tenu du grand nombre de personnes à vacciner) qui conduit à la recommandation finale? Cette recommandation inclut d'ailleurs par ailleurs une identification des cas où cette vaccination est recommandée. Ne faut-il pas aussi estimer le RDCR de ces stratégies?</p>
17	Annexe 1	<p>Votre niveau d'accord avec cette partie ?</p> <p>Score moyen : 8,00</p>	<p>(T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques</p> <p>Une analyse a également supposé que la vaccination par TRUMENBA® réduisait de 26,6 % le taux de portage du méningocoque de sérogroupe B. En comparaison avec les résultats de l'évaluation économique réalisée au Canada, nos résultats sont plus favorables au vaccin.</p>
18	Annexe 2	<p>Votre niveau d'accord avec cette partie ?</p> <p>Score moyen : 8,00</p>	<p>(T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques</p> <p>La HAS considère que le vaccin TRUMENBA® doit être intégré à la stratégie de vaccination dans le cadre de son AMM, pour des groupes de population et des circonstances spécifiques. La HAS recommande également que la vaccination soit envisagée par un groupe multidisciplinaire d'experts au niveau national ou local dans certaines situations. La HAS recommande aux personnes qui ont commencé un programme de vaccination avec TRUMENBA® de le poursuivre avec TRUMENBA®, les vaccins BEXSERO® et TRUMEMBA® n'étant pas interchangeables.</p>
19	Annexe 3	<p>Votre niveau d'accord avec cette partie ?</p> <p>Score moyen : 8,00</p>	<p>(T1) Fédération des Associations de Malades Drépanocytaires et Thalassémiques</p> <p>Le vaccin TRUMENBA® a toute sa place dans la stratégie vaccinale Française.</p>

Abréviations et acronymes

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
ATAGI	Australian Technical Advisory Group on Immunisation
BAST	BEXSERO® Antigen Sequence Type
cc	Les complexes clonaux
CHMP	Le comité des médicaments à usage humain
COVID-19	La maladie à coronavirus 2019
CNR	Centre National de Référence
CTV	Commission Technique des vaccinations
DGS	Direction générale de la santé
DO	Déclaration obligatoire
DOM	Départements et régions d'outre-mer
DTCoq	Vaccin diphtérie, tétanos, coqueluche
ELISA	La méthode immuno-enzymatique
EMA	Agence européenne des médicaments
fHbp	La protéine liant le facteur H à surface méningocoque
gMAST	Genetic Meningococcal Antigen Typing System
HAS	Haute Autorité de santé
HAV	Vaccin contre l'hépatite A
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HPV	Le virus du papillome humain
hSBA	Le titre d'anticorps bactéricides sériques
IC	L'intervalle de confiance
ID	Le numéro d'identification
IgA	Les immunoglobulines A
IgG	Les immunoglobulines G
IIM	Les infections invasives à méningocoques
IIM B	Les infections invasives à méningocoques causées par le sérotype
IIM C	Les infections invasives à méningocoques causées par le sérotype C
IIM W	Les infections invasives à méningocoques causées par le sérotype W
IIM Y	Les infections invasives à méningocoques causées par le sérotype Y
LLOQ	La limite inférieure de quantification
LOD	La limite de détection
MATS	Meningococcal Antigen Typing System
MEASURE	Flow cytometric meningococcal antigen surface expression assay

MGT	Moyenne géométrique du titre
MLST	Multilocus Sequencing Typing
NACI	Le Comité consultatif national de l'immunisation du Canada
NadA	Adhésion recombinante de Neisseria A
NHBA	L'antigène de liaison à l'héparine
OMV	Les vésicules de membrane externe
OPC	Protéine membranaire externe
OR	Le rapport de cotes
PACA	La région Provence-Alpes-Côte d'Azur
PCR	Réaction en chaîne par polymérase
PorA	Les protéines contenant l'antigène
QALY	L'année de vie ajustée par la qualité
QI	Quotient intellectuel
RC	Rapport de cotes
RDCR	Ratio Différentiel Coût/Résultat
RT-PCR	Reverse transcriptase réaction de polymérisation en chaîne
SARS-CoV-2	Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
SBA	Anticorps bactéricide sérique
SEESP	Le service d'évaluation économique et de santé publique

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

