

Vaccin 4CMenB (*Bexsero; Novartis*)



Groupe de travail CIQ
Présenté par Vladimir Gilca

9 avril 2014

Conflits d'intérêt

- Membre du comité scientifique d'une étude pancanadienne sur le vaccin 4CMenB supportée par Novartis (aucun honoraire)



Pour les parents et les cliniciens qui soignent les patients, les bénéfices attendus de la vaccination contre le méningocoque B dépassent les incertitudes existantes dans l'éventualité où des cas peuvent être prévenus, mais...

*Andrews SM., Pollard A. Lancet Infect. Dis., March 25
2014; s1473-3099(13)70341-4*

Technologie & Composition du Vaccin

Vaccinologie inverse = développement des cibles potentielles à inclure dans le vaccin au moyen du séquençage du génome

1 dose (0,5 ml) du vaccin contient :

- 50 mcg de NHBA - *antigène de liaison à l'héparine de Neisseria*
- 50 mcg de NadA - *adhésine A de Neisseria*
- 50 mcg de fHbp - *protéine de liaison au facteur H*
- 25 mcg de **protéines de vésicules** de membrane externe (OMV)

Composantes actives du vaccin adsorbées sur hydroxyde d'aluminium
(**0,5 mg Al³⁺**)

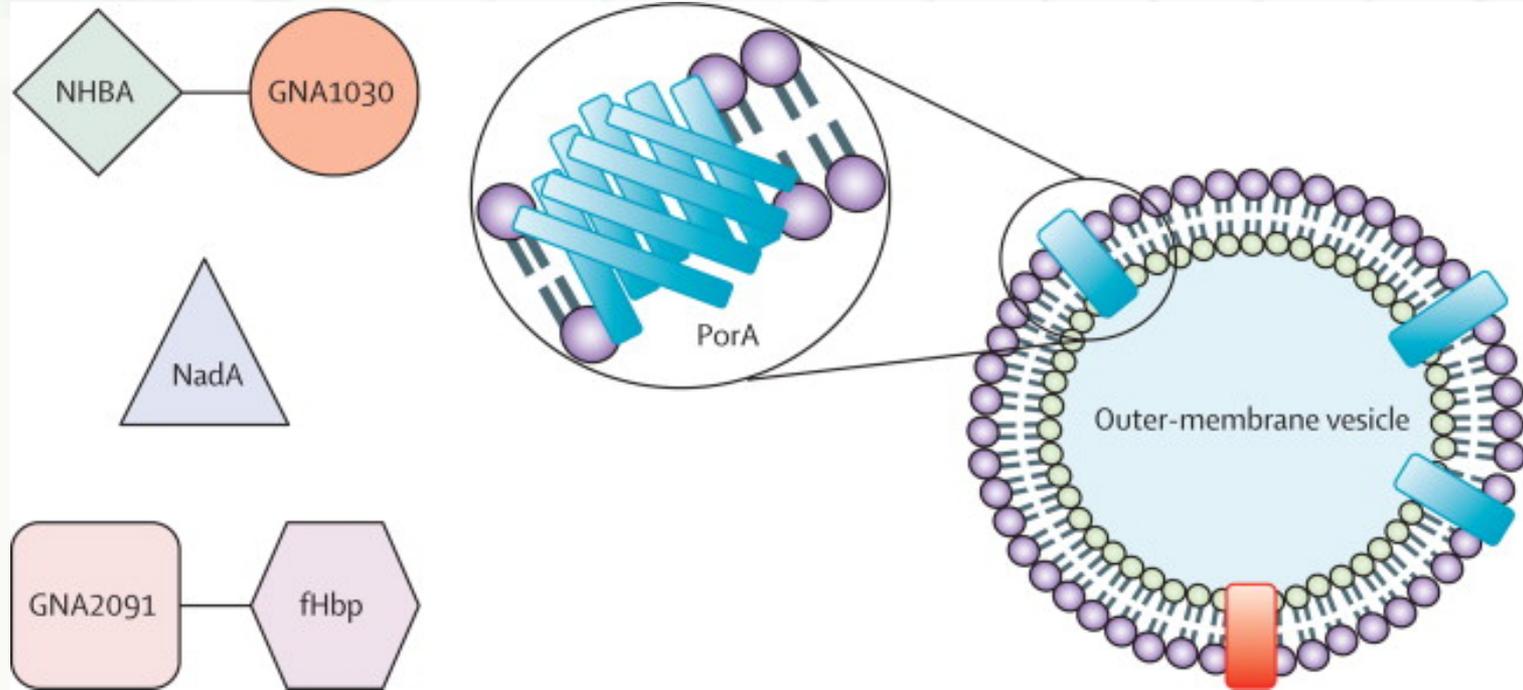


Figure 2 Composition of the 4CMenB vaccine Outer-membrane vesicles containing the PorA serosubtype P1.4 are combined with NadA and the recombinant proteins NHBA-GNA1030 and GNA2091-fHBP. 4CMenB=four component meningococcal serogroup B. PorA=transmembrane ...

Sophie M Andrews , Andrew J Pollard

A vaccine against serogroup B *Neisseria meningitidis* : dealing with uncertainty

The Lancet Infectious Diseases, 2014

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70341-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70341-4)

Questions concernant le vaccin 4CMenB

- 1) Immunogénicité?
- 2) Sécurité?
- 3) Efficacité?
- 4) Immunité de groupe?

Études cliniques

16 études cliniques \approx 9 400 participants:

\approx 6 400 enfants de 2 mois à 5 ans

\approx 3 000 adolescents ou adultes âgés de 11 à 55 ans

Réponse immunitaire pour chacun des quatre antigènes –
ABSh de $\geq 1:4$ ou de $\geq 1:5$ contre les souches de référence:

- H44/76 (sous-variant 1.1 de fHbp)
- N5/99 (sous-variant 2.2 de NadA)
- NZ98/254 (PorA P1.7-2.4)
- M10713 (2 études chez les <12 mois)

Primovaccination: réponse immunitaire

Âge/Vaccination	PorA	NadA	NHBA	fHbp
Nourrissons				
2, 3, 4 mois	78%	100%	37-43%	99%
2, 4, 6 mois	84%	100%	84%	100%
Enfants 6-26 mois				
0, 2 mois	95-100%	99-100%	97-100%	100%
Enfants 40-60 mois				
0, 2 mois	90-94%	100%	72-89%	100%
Adolescents				
0,1 mois				
0, 2 mois				
0, 6 mois =	99-100%	99-100%	99-100%	99-100%
Adultes				
0, 2 mois	91-96%	100%	Non mesurée	100%



Persistance des anticorps et l'effet de la dose de rappel

Âge/Vaccination	PorA	NadA	NHBA	fHbp
<p>Avant rappel à 12 mois</p> <p>2, 3, 4 mois</p> <p>2, 4, 6 mois</p>	<p>19%</p> <p>22%</p>	<p>97%</p> <p>99%</p>	<p>25%</p> <p>61%</p>	<p>58%</p> <p>82%</p>
<p>Un mois après rappel</p> <p>2, 4, 6 et 12 mois</p>	<p>97%</p>	<p>100%</p>	<p>98%</p>	<p>100%</p>
<p>12 mois après rappel</p> <p>2, 4, 6 et 12 mois</p>	<p>17%</p>	<p>97%</p>	<p>36%</p>	<p>62%</p>

Coadministration du vaccin 4CMenB avec d'autres vaccins (*Gossger et colab.*)

- Ratio des titres moyens géométriques (RTMG), groupe coadministration (4CMenB + vaccins de routine) versus groupe témoins (vaccins de routine) :
 - 0,68 (IC à 95% 0,53-0,89) polio de type 1
 - 0,70 : (IC à 95% 0,52-0,94) polio de type 2 et 3
 - 0,85 (IC à 95% 0,75-0,95) la diphtérie
 - 0,77 (IC à 95% 0,65-0,91) le pertactine
 - 0,74 (IC à 95% 0,55-1,00) le pneumocoque de sérotype 6B
 - 0,76 (IC à 95% 0,58-1,01) les anti-HBs



Il n'y a pas de données sur la coadministration de 4CMenB avec le Prevnar-13 et le MenC

Sommaire : immunogénicité du vaccin 4CMenB



- **La primovaccination** induit des anticorps bactéricides chez la grande majorité des vaccinés
- **6 mois après la primovaccination**, une proportion importante des vaccinés n'avaient pas un titre séroprotecteur d'anticorps
- **1 mois après la dose de rappel**, virtuellement tous avaient un titre séroprotecteur d'anticorps
- **12 mois après la dose de rappel**, plusieurs n'avaient pas un titre séroprotecteur d'anticorps

Effacité clinique

- **L'efficacité** de 4CMenB **n'a pas été évaluée** dans le cadre des essais cliniques
 - *Immunogénicité*
 - *Expérience avec OMV*
- Le vaccin monovalent NZ-OMV utilisé en Nouvelle-Zélande a montré une **efficacité qui variait entre 33% et 84 %**

Couverture potentielle du vaccin pour les souches circulantes au Québec

- Au Québec 2006-2013, 63% des souches appartenaient au complexe clonal ST-269
 - 71% *Chaudière-Appalaches*
 - 79% *Capitale Nationale*
 - 93% *Saguenay-Lac-Saint-Jean*
- Le complexe clonal ST-269 isolé au Québec:
 - n'exprime pas l'antigène PorAP1.4 et ne contient pas la protéine NadA présents dans le 4CMenB
 - possède les antigènes fHbp et NHBA inclus dans le vaccin
 - Couverture pour le type de séquence ST269: 95%-100%

Immunité de groupe

- Démontrée pour le **vaccin conjugué contre le méningocoque C**:
 - réduction dans le portage
 - diminution de l'incidence des cas invasifs chez les non-vaccinés
- Normandie (**OMV**): portage de *Neisseria meningitidis*; enfants âgés de 1 à 7 ans:
 - vaccinés avec OMV: 0,3%
 - enfants non vaccinés: 2,1%
- Angleterre: 9 323 étudiants universitaires après la vaccination avec deux doses du **4CMenB** réduction du portage de **16,5 %** (95 % IC : 1,5-29,2)

Immunité de groupe: incertitudes

- On ne connaît pas la **couverture vaccinale minimale** ni combien de cohortes de naissance doivent être rejoints
- Si durée courte de la protection, l'immunité de groupe **pourrait disparaître rapidement**
- L'impact pourrait être **négligeable en dehors des régions vaccinées**
- Antigènes des **souches des porteurs asymptomatiques pourraient être différents** de ceux du vaccin:
 - fHbp appartenant à la **sous-famille A** chez les porteurs
 - fHbp de la **sous- famille B** dans le vaccin

Sécurité du vaccin chez les nourrissons et les enfants de <60 mois

- **Les effets indésirables rapportés très fréquemment ($\geq 1/10$ vaccinés) :**
 - troubles alimentaires
 - troubles du sommeil
 - pleurs inhabituels
 - irritabilité
 - vomissement, diarrhée
 - rash
 - fièvre de $\geq 38^{\circ}\text{C}$
 - **Site d'injection:**
 - érythème au site d'injection
 - gonflement du site d'injection
 - induration au site d'injection
 - sensibilité au site d'injection
 - arthralgie sévères transitoire

Étude chez les nourrissons: sécurité

- Vesikari et collab.: 3630 nourrissons ont participé
 - 2481 ont reçu 4CMenB en coadministration avec les vaccins de routine
 - 1149 ont reçu les vaccins de routine seulement (groupe témoin)
 - Fièvre de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ chez 61 % sujets en coadministration (38% de ceux ayant reçu le 4CMenB seul et 33% de ceux ayant reçu les vaccins de routine)
 - Fièvre de $\geq 40^{\circ}\text{C}$ chez 1,2 % et 0,2 % de nourrissons vaccinés respectivement avec 4CMenB ou les vaccins de routine

Étude chez les nourrissons: Convulsions

Vesikari et collab.

6 mois suivant la vaccination (n=3630 X 3 doses):

8 cas de convulsions dans le cas de coadministration

4 / 8 cas rapportés dans le 24 heures suivant la vaccination

4 autres cas de convulsions sont survenus 2, 6, 8 et 25 semaines après la 3^e dose

Le risque de convulsions?... 1 / 450 ou 1/900?

2-5% des enfants <15 ans

Dose de rappel: sécurité

- 1555 enfants ont reçu:
 - une dose de rappel de 4CMenB seule (n=766)
 - 4CMenB en coadministration avec le RROV (n=789)
- **9 cas de convulsions ont été rapportés: 9 jours - 6 mois après la vaccination**
- Risque de convulsions? ...1 / 173 enfants vaccinés ?
- Antipyrétiques reçus par:
 - 93% durant/après la primovaccination
 - 51-57% durant/après la dose de rappel

Kawasaki



?

- 7 cas de maladie Kawasaki (MK) rapportés:
 - 6 cas chez les sujets vaccinés avec 4CMenB (N=6 403)
 - 1 cas chez un sujet témoin (N=1 694)
- Risque de MK estimé à:
 - ≈ **1 cas / 1070** sujets ayant reçu le vaccin 4CMenB
 - ≈ **1 cas / 1690** sujets ayant reçu les vaccins de routine
 - Tous les cas: octobre-mars
 - Début de la maladie: **1 jour? 3 semaines? 3 semaines? 7 semaines; 3^{1/2}, 4^{1/2}** mois après le 4CMenB (témoin 5^{1/2} mois)
 - ≈ **1 cas / 2150** sujets ayant reçu le vaccin 4CMenB?
 - ≈ **0 cas / 1690** sujets ayant reçu les vaccins de routine





Absentéisme suite à la vaccination avec 4CMenB

- 12-16 % des adolescents
- 9% des adultes
- *Absentéisme des élèves en dehors des études cliniques: 2-12%...*
- ***Le vendredi 14 février 2014 tempête: taux d'absentéisme près de 40 % des élèves de la Commission scolaire de la région...***

Sommaire : Sécurité de 4CMenB



- Le 4CMenB semble être **plus réactogène** que les vaccins de routine, surtout chez les nourrissons
- **La coadministration** de 4CMenB avec certains vaccins **semble augmenter la fréquence des effets indésirables**, surtout la fièvre
- La majorité des **effets indésirables** étaient de **courte durée** et ne nécessitaient pas de consultation médicale
- Cependant, une **proportion non négligeable** des vaccinés ont rapporté de la fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ($\leq 5\%$)
- **L'acétaminophène** semble **réduire le risque** des effets indésirables

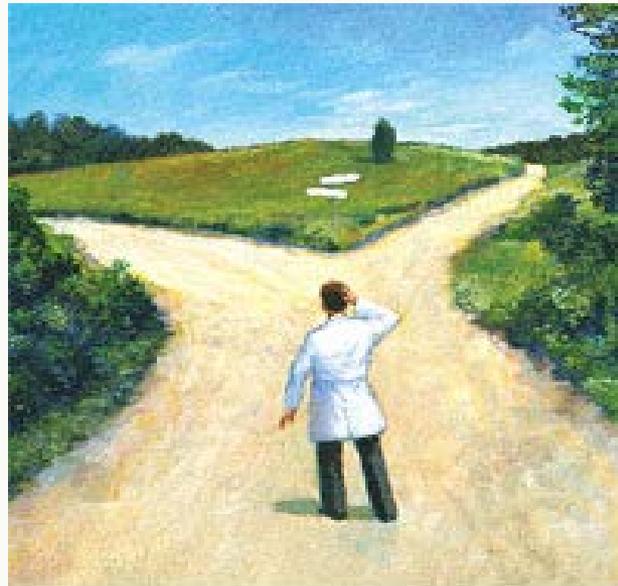


Pour les parents et les cliniciens qui soignent les patients, les bénéfices attendus de la vaccination contre le méningocoque B dépassent les incertitudes existantes dans l'éventualité où des cas peuvent être prévenus, mais

l'utilisation future de ce vaccin doit être suivie d'une surveillance rigoureuse post-implantation pour mesurer sa valeur pour le système de santé...

Merci

?



recherche

**Institut national
de santé publique**

Québec 

Bexsero Étapes au Canada

- 6 décembre 2013: autorisé par la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques du Canada
- 21 mars 2014 : Avis du Comité sur l'Immunisation du Québec
- 26 mars 2014: Recommandations du Comité Consultatif National en Immunisation

Kawasaki disease

- Kawasaki disease is a condition that causes inflammation in the walls of small- and medium-sized arteries throughout the body, including the coronary arteries, which supply blood to the heart muscle. Kawasaki disease is also called mucocutaneous lymph node syndrome because it also affects lymph nodes, skin, and the mucous membranes inside the mouth, nose and throat.
- Signs of Kawasaki disease, such as a high fever and peeling skin, can be frightening. The good news is that Kawasaki disease is usually treatable, and most children recover from Kawasaki disease without serious problems.

Kawasaki Disease

- The disease happens most often in the late winter and early spring.
- **What are the symptoms?**
- Symptoms of Kawasaki disease include:
 - A fever lasting at least 5 days.
 - Red eyes.
 - A body rash.
 - Swollen, red, cracked lips and tongue.
 - Swollen, red feet and hands.
 - Swollen lymph nodes in the neck.
- Some children will have damage to the coronary arteries. An artery may get too large and form an aneurysm. Or the arteries may narrow or be at risk for blood clots. A child who has damaged coronary arteries may be more likely to have a heart attack as a young adult.

Précautions d'emploi de 4CMenB

- **La fièvre** peut survenir suite à la vaccination, surtout chez les nourrissons et les enfants de moins de 2 ans
- Il n'y a pas de données sur l'utilisation de 4CMenB chez les sujets **immunodéprimés ou souffrants d'une maladie chronique**
- Lors de primovaccination **chez des grands prématurés** (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) il existe un **risque potentiel d'apnée**. Dans le cas de vaccination des nourrissons prématurés, une **surveillance respiratoire** pendant 48 à 72 heures devrait être envisagée
- Le risque potentiel du vaccin pour les femmes enceintes reste inconnu