

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NIMENRIX^{MD}

Vaccin polysaccharidique conjugué contre le méningocoque
des groupes A, C, W-135 et Y

Poudre et diluant pour solution injectable

Agent d'immunisation active

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

M.D. de GlaxoSmithKline Biologicals SA
Pfizer Canada SRI, licencié
© Pfizer Canada SRI 2020

Date de l'approbation initiale :
5 mars 2013

Date de révision :
25 septembre 2020

Numéro de contrôle : 232784

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	16
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	20
TOXICOLOGIE	38
RÉFÉRENCES	39
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	41

NIMENRIX^{MD}

Vaccin polysaccharidique conjugué contre le méningocoque
des groupes A, C, W-135 et Y

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Injection intramusculaire	Poudre et diluant pour solution injectable 5 mcg de polysaccharide ¹ de <i>Neisseria meningitidis</i> du groupe A 5 mcg de polysaccharide ¹ de <i>Neisseria meningitidis</i> du groupe C 5 mcg de polysaccharide ¹ de <i>Neisseria meningitidis</i> du groupe W-135 5 mcg de polysaccharide ¹ de <i>Neisseria meningitidis</i> du groupe Y	Saccharose Trométamol Chlorure de sodium <i>Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section Présentation, composition et conditionnement.</i>

¹ Conjugué à 44 mcg d'anatoxine tétanique (vecteur protéique).

DESCRIPTION

NIMENRIX (vaccin polysaccharidique conjugué contre le méningocoque des groupes A, C, W-135 et Y) est un vaccin tétravalent composé de polysaccharides capsulaires de *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W-135 et Y (MenA, MenC, MenW, MenY), couplés individuellement à un vecteur protéique, l'anatoxine tétanique. Les polysaccharides MenA et MenC sont conjugués indirectement à l'anatoxine tétanique par un groupe espaceur dihydrazide d'acide adipique (ADH), tandis que les polysaccharides MenW et MenY sont conjugués directement à l'anatoxine tétanique.

Ce vaccin ne contient aucun agent de conservation ni adjuvant.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

NIMENRIX est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 6 semaines à 55 ans contre les méningocoques invasives causées par les sérogroupes A, C, W-135 et Y de *Neisseria meningitidis*.

CONTRE-INDICATIONS

NIMENRIX ne doit pas être administré en présence d'hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin. Pour obtenir une liste complète des ingrédients du vaccin, consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

NIMENRIX ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire, intradermique ou sous-cutanée.

Conformément aux bonnes pratiques cliniques, la vaccination doit être précédée d'une évaluation des antécédents médicaux (surtout en ce qui concerne les vaccins et l'éventuelle apparition d'effets indésirables) et d'un examen clinique.

Comme celle de tout vaccin injectable, l'administration de NIMENRIX peut dans de rares cas entraîner une réaction anaphylactique, et il convient en tout temps d'assurer une surveillance et d'avoir le matériel nécessaire au traitement médical à portée de la main.

Même s'il contient l'anatoxine tétanique, NIMENRIX ne remplace pas la vaccination contre le tétanos.

Maladie intercurrente

Comme celle de tout vaccin, l'administration de NIMENRIX doit être différée chez les personnes atteintes d'une maladie fébrile aiguë sévère. Toutefois, la présence d'une infection sans gravité comme un rhume ne justifie pas le report de la vaccination.

Syncope

En réaction à l'injection à l'aiguille, une syncope psychogène (évanouissement) peut survenir après, voire avant la vaccination. Il importe de prendre les mesures nécessaires pour éviter les blessures en cas d'évanouissement.

Thrombopénie et troubles de la coagulation

Comme tout vaccin administré par voie intramusculaire, NIMENRIX doit être administré avec précaution en présence de thrombopénie ou d'un trouble de la coagulation en raison du risque de saignement lié à l'injection intramusculaire.

Immunodéficience

La réponse immunitaire à ce vaccin pourrait ne pas être satisfaisante chez les personnes recevant un traitement immunosuppresseur ou atteintes d'un déficit immunitaire.

Les personnes qui présentent certaines déficiences du complément et celles qui reçoivent un traitement qui inhibe l'activation du complément terminal (par exemple l'éculizumab) courent un risque accru d'infections invasives causées par les polysaccharides des méningocoques des sérogroupes A, C, W-135 ou Y, même si elles produisent des anticorps après avoir été vaccinées par NIMENRIX.

Protection contre la méningococcie

NIMENRIX ne confèrera de protection que contre les groupes A, C, W-135 et Y de *Neisseria meningitidis*. Ce vaccin ne protège pas contre les autres groupes de *Neisseria meningitidis*.

Comme n'importe quel vaccin, NIMENRIX pourrait ne pas conférer de protection à toutes les personnes vaccinées.

Réponse immunitaire déclenchée chez les nourrissons âgés de 6 mois à moins de 12 mois

L'administration d'une dose unique de NIMENRIX au 6^e mois de vie a été associée à de plus faibles titres d'anticorps bactéricides dans le sérum humain (hSBA) dirigés contre les méningocoques des groupes W-135 et Y, comparativement à l'administration de 3 doses de ce vaccin, administrées à 2, 4 et 6 mois de vie (*voir* ESSAIS CLINIQUES, Immunogénicité chez les nourrissons). La portée clinique de cette observation n'a pas été établie. Chez un nourrisson âgé de 6 mois à moins de 12 mois dont on croit qu'il présente un risque immédiat de méningococcie invasive du fait d'avoir été exposé à un méningocoque du groupe W-135 ou Y, il faut envisager l'administration d'une deuxième dose de primovaccination par NIMENRIX 2 mois après celle de la première dose.

Réponse immunitaire déclenchée chez les bambins âgés de 12 à 14 mois

Un mois après l'administration d'une dose unique de NIMENRIX ou de la 2^e dose de ce vaccin (chez les sujets qui ont reçu 2 doses à 2 mois d'intervalle), les réponses immunitaires dirigées contre les méningocoques des groupes A, C, W-135 et Y étaient comparables chez les bambins âgés de 12 à 14 mois, d'après le dosage des anticorps bactéricides utilisant le sérum de lapin (rSBA) comme source de complément. Un an après la vaccination, 63,5 %, 49,1 %, 65,3 % et 73,1 % des sujets dans le groupe ayant reçu 1 dose ont obtenu des titres rSBA \geq 1:8 pour les groupes A, C, W-135 et Y respectivement, contre 70,6 %, 55,2 %, 77,6 % et 79,7 % des sujets dans le groupe ayant reçu 2 doses (*voir* ESSAIS CLINIQUES, Immunogénicité chez des bambins de 12 à 23 mois).

Un mois après la vaccination, l'administration d'une dose unique de NIMENRIX a été associée à de plus faibles titres d'anticorps bactéricides dans le sérum humain (hSBA) dirigés contre les méningocoques des groupes W-135 et Y, comparativement à l'administration de 2 doses de ce vaccin à 2 mois d'intervalle, alors que les réponses immunitaires dirigées contre les groupes A et C étaient plus fortes dans les deux groupes. La portée clinique de ces observations n'a pas été établie. Chez un bambin dont on croit qu'il présente un risque particulier de méningococcie du

fait d'avoir été exposé à un méningocoque du groupe W-135 ou Y, il faut envisager l'administration d'une deuxième dose de primovaccination par NIMENRIX 2 mois après celle de la première dose. Un an après la vaccination, 35,7 %, 80,3 %, 95,8 % et 91,9 % des sujets dans le groupe ayant reçu 1 dose ont obtenu des titres hSBA \geq 1:8 pour les groupes A, C, W-135 et Y respectivement, contre 35,5 %, 90,5 %, 98,5 % et 87,9 % des sujets dans le groupe ayant reçu 2 doses. Pour en savoir plus sur la diminution des titres d'anticorps antiMenA et antiMenC après l'administration de la première dose de NIMENRIX chez les bambins âgés de 12 à 23 mois, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Persistance des titres d'anticorps sériques bactéricides.

Persistance des titres d'anticorps sériques bactéricides

La persistance des anticorps a été évaluée pendant une période atteignant 5 ans suivant la vaccination. Les études menées sur la persistance des anticorps dont la production a été déclenchée par NIMENRIX ont mis en évidence une diminution des titres d'anticorps sériques bactéricides dirigés contre le MenA lorsque le complément humain est employé pour effectuer le dosage (hSBA; voir ESSAIS CLINIQUES, Persistance de la réponse immunitaire). La pertinence clinique de la diminution des titres d'anticorps antiMenA dans le sérum humain (hSBA) n'a pas été établie. À l'heure actuelle, on possède peu d'information sur l'innocuité d'une dose de rappel de NIMENRIX. Cela dit, pour les personnes qui présentent un risque particulier d'exposition au méningocoque A et qui ont reçu une première dose de NIMENRIX plus de 1 an auparavant environ, l'administration d'une dose de rappel de NIMENRIX peut être prise en considération.

À l'instar de l'agent de comparaison monovalent Men C, un déclin des titres d'anticorps a été observé avec le temps. La pertinence clinique de ce déclin des titres d'anticorps n'a pas été établie. L'administration d'une dose de rappel pourrait être envisagée chez les personnes qui demeurent à risque élevé d'exposition à la méningococcie causée par les sérogroupes A, C, W-135 et Y (voir ESSAIS CLINIQUES, Réponse à une dose de rappel).

Populations particulières

Femmes enceintes : On a peu d'expérience d'emploi de NIMENRIX chez la femme enceinte.

Dans le cadre des essais menés chez l'animal, NIMENRIX n'a pas eu d'effets délétères directs ou indirects sur la fécondité, la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal (voir TOXICOLOGIE).

NIMENRIX ne doit être administré à la femme enceinte qu'en cas de nécessité manifeste, à condition que les bienfaits possibles l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : L'innocuité de NIMENRIX n'a pas été évaluée chez la femme qui allaite. On ne sait pas si les anticorps produits en réponse au vaccin passent dans le lait maternel.

NIMENRIX ne doit être utilisé durant l'allaitement que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le profil d'innocuité de NIMENRIX est fondé sur deux ensembles de données :

- les données d'une analyse regroupant 9621 sujets qui ont reçu 1 dose de ce vaccin dans le cadre d'études cliniques. L'analyse des données groupées a porté sur 3079 bambins (âgés de 12 à 23 mois), 1899 enfants (de 2 à 10 ans), 2317 adolescents (de 11 à 17 ans) et 2326 adultes (de 18 à 55 ans). En outre, une étude descriptive fournit des données sur l'innocuité portant sur 274 sujets âgés de 56 ans et plus ayant reçu une dose de NIMENRIX.
- les données recueillies auprès de quelque 1000 nourrissons (âgés de 6 semaines à 12 mois) qui ont reçu une primovaccination par NIMENRIX ainsi qu'une dose de rappel de ce vaccin.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Effets indésirables mentionnés sur demande

Nourrissons âgés de 6 semaines à 12 mois

Dans le cadre de l'étude MenACWY-TT-083, des nourrissons en bonne santé ont reçu une primovaccination consistant en 2 doses (administrées à 2 et à 4 mois) de NIMENRIX ou du vaccin témoin (vaccin contre les méningocoques du groupe C conjugué à CRM₁₉₇ [MenC-CRM] ou vaccin contre les méningocoques du groupe C conjugué à l'anatoxine tétanique [MenC-TT]). La première dose leur a été inoculée quand ils avaient de 6 à 12 semaines, et la dose de rappel leur a été administrée à l'âge de 12 mois. Ils ont reçu en concomitance des vaccins qui sont systématiquement administrés aux nourrissons, sous la forme du vaccin combiné DCaT-VHB-Polio-Hib, et un vaccin antipneumococcique décavalent conjugué (VPC10). Les taux des symptômes mentionnés sur demande au cours des 4 jours suivant la vaccination sont présentés au tableau 1.

Tableau 1 Étude MenACWY-TT-083 : Pourcentage de sujets ayant mentionné – sur demande – des symptômes locaux et généraux au cours des 4 jours (jours 0 à 3) suivant la vaccination (cohortes totales ayant reçu la primovaccination et la dose de rappel)

	Type	NIMENRIX			MenC-CRM			MenC-TT		
		1 ^{re} dose N = 523	2 ^e dose N = 516	Dose de rappel N = 510	1 ^{re} dose N = 509	2 ^e dose N = 507	Dose de rappel N = 496	1 ^{re} dose N = 517	2 ^e dose N = 508	Dose de rappel N = 503
Symptômes locaux, %										
Douleur	Tous	29,6	24,0	39,8	31,0	25,4	40,9	30,4	28,1	36,0
	Grade 3	3,3	2,1	4,5	2,4	1,8	6,3	4,6	2,4	3,6
Rougeur	Tous	24,5	32,6	43,3	27,1	42,2	42,9	27,1	38,8	45,3
	> 30 mm	0,2	0,0	1,2	0,4	0,0	1,0	0,2	0,2	0,8
Enflure	Tous	11,9	22,3	29,8	17,1	27,0	31,7	15,7	25,6	32,4
	> 30 mm	0,0	0,2	0,4	0,6	0,0	0,4	0,0	0,8	1,0
Symptômes généraux, %*										
	Type	NIMENRIX			MenC-CRM			MenC-TT		
		1 ^{re} dose N = 523	2 ^e dose N = 516	Dose de rappel N = 510	1 ^{re} dose N = 508	2 ^e dose N = 505	Dose de rappel N = 496	1 ^{re} dose N = 517	2 ^e dose N = 507	Dose de rappel N = 504
Somnolence	Tous	52,8	36,0	39,2	55,9	38,8	40,3	57,3	37,5	38,5
	Grade 3	4,2	1,4	1,8	3,1	2,2	3,6	6,2	2,6	2,6
Irritabilité	Tous	62,9	52,3	56,7	68,3	52,9	56,9	68,5	50,7	57,5
	Grade 3	7,6	5,4	6,3	7,7	6,3	7,1	9,7	7,5	7,7
Perte d'appétit	Tous	38,4	33,1	36,3	37,4	29,7	38,1	41,4	29,6	37,3
	Grade 3	1,9	1,9	3,5	1,6	1,8	3,6	1,4	1,8	4,4
Fièvre (température rectale)	Tous (> 38°C)	30,6	22,7	32,4	32,9	19,8	35,5	34,6	20,9	31,0
	> 40°C	0	0,2	0,4	0	0,2	0,4	0	0,2	1,0

N = nombre de sujets pour lesquels la prise d'au moins une dose a été enregistrée. La première dose et la deuxième dose ont respectivement été administrées à l'âge de 2 mois et à l'âge de 4 mois. La dose de rappel a été administrée à l'âge de 12 mois.

% = pourcentage de sujets chez qui le symptôme a été signalé au moins 1 fois.

* Fréquence des symptômes généraux signalés chez les sujets qui ont reçu un vaccin antiméningococcique (NIMENRIX, MenC-CRM ou MenC-TT) en concomitance avec le vaccin DCaT-VHB-Polio-Hib et le VPC10.

Bambins de 12 à 23 mois

Dans le cadre de l'étude MenACWY-TT-039, des bambins en bonne santé âgés de 12 à 23 mois ont reçu 1 dose de NIMENRIX (soit seule soit en concomitance avec une première dose de PRIORIX-TETRA[®]), 1 dose de PRIORIX-TETRA ou 1 dose d'un vaccin MenC-CRM homologué (MenC-CRM₁₉₇).

Les taux des symptômes mentionnés sur demande au cours des 4 jours suivant la vaccination dans les 4 groupes – soit vaccins concomitants (NIMENRIX et PRIORIX-TETRA), NIMENRIX, PRIORIX-TETRA et MenC-CRM – sont présentés au tableau 2.

Tableau 2 Étude MenACWY-TT-039 : Pourcentage de sujets ayant mentionné – sur demande – des symptômes locaux et généraux au cours des 4 jours (jours 0 à 3) suivant la vaccination (toute la cohorte vaccinée)

	Type	NIMENRIX + PRIORIX- TETRA N = 375	NIMENRIX N = 367	PRIORIX- TETRA N = 124	MenC-CRM N = 123
Symptômes locaux, %					
Douleur	Tous	24,3	29,2	17,7	25,2
	Grade 3	0,3	0,8	0,0	0,0
Rougeur	Tous	35,5	37,1	38,7	31,7
	> 30 mm	1,9	4,4	0,0	0,0
Enflure	Tous	13,9	18,8	5,6	8,1
	> 30 mm	2,4	4,1	0,0	0,0
Symptômes généraux, %					
	Type	NIMENRIX + PRIORIX- TETRA N = 375	NIMENRIX N = 367	PRIORIX- TETRA N = 124	MenC-CRM N = 124
Somnolence	Tous	32,5	28,1	23,4	32,3
	Grade 3	0,3	0,0	0,8	0,0
Fièvre (température rectale)	Tous (≥ 38 °C)	14,9	9,3	11,3	12,9
	> 40 °C	0,0	0,0	0,8	0,0
Irritabilité	Tous	50,7	40,9	38,7	43,5
	Grade 3	0,8	0,5	1,6	0,0
Perte d'appétit	Tous	28,5	22,9	23,4	26,6
	Grade 3	0,3	0,0	0	0,0

N = nombre de sujets dont la dose a été consignée par écrit.

% = pourcentage de sujets ayant signalé le symptôme au moins 1 fois.

La rougeur au point d'injection a été le symptôme local le plus souvent mentionné sur demande dans chacun des groupes après l'injection du vaccin (NIMENRIX + PRIORIX-TETRA : 35,5 %; NIMENRIX : 37,1 %; PRIORIX-TETRA : 38,7 %; MenC-CRM : 31,7 %).

L'irritabilité a été le symptôme général le plus souvent mentionné sur demande dans les 4 groupes (NIMENRIX + PRIORIX-TETRA : 50,7 %; NIMENRIX : 40,9 %; PRIORIX-TETRA : 38,7 %; MenC-CRM : 43,5 %).

Dans le cadre de l'étude Men ACWY-TT-104, des bambins âgés de 12 à 14 mois ont reçu soit une dose unique de NIMENRIX, soit 2 doses de ce vaccin administrées à 2 mois d'intervalle. Au sein du groupe ayant reçu 2 doses de NIMENRIX, les 2 doses ont été associées à des profils de réactogénicité généralisée et localisée similaires.

Enfants (de 2 à 10 ans), adolescents (de 10 à 25 ans) et adultes (de 18 à 55 ans)

Enfants (de 2 à 5 ans)

Au cours de l'étude MenACWY-TT-081, des enfants en bonne santé âgés de 2 à 10 ans ont reçu 1 dose de NIMENRIX ou 1 dose d'un vaccin MenC-CRM homologué.

Les pourcentages de sujets (âgés de 2 à 5 ans) dans les groupes NIMENRIX et MenC-CRM qui ont éprouvé des effets indésirables – mentionnés sur demande – au cours des 4 jours suivant la vaccination sont présentés au tableau 3.

Tableau 3 Étude MenACWY-TT-081 : Pourcentage de sujets âgés de 2 à 5 ans ayant mentionné sur demande des symptômes locaux et généraux au cours des 4 jours (jours 0 à 3) suivant la vaccination (toute la cohorte vaccinée)

	Type	NIMENRIX N = 162	MenC-CRM N = 53
Symptômes locaux, %			
Douleur	Tous	27,8	28,3
	Grade 3	0,0	1,9
Rougeur	Tous	35,2	39,6
	> 30 mm	6,8	15,1
Enflure	Tous	26,5	24,5
	> 30 mm	4,3	5,7
Symptômes généraux, %			
Somnolence	Tous	14,2	11,3
	Grade 3	0,0	1,9
Fièvre (température buccale)	Tous ($\geq 37,5$ °C)	5,6	5,7
	> 39,5 °C	0,0	0,0
Irritabilité	Tous	15,4	11,3
	Grade 3	0,6	1,9
Perte d'appétit	Tous	10,5	9,4
	Grade 3	0,0	0,0

N = nombre de sujets dont la dose a été consignée par écrit.

% = pourcentage de sujets ayant signalé le symptôme au moins 1 fois.

La rougeur au point d'injection a été le symptôme local le plus souvent mentionné sur demande dans chacun des groupes (35,2 % et 39,6 % des sujets dans les groupes NIMENRIX et MenC-CRM, respectivement).

L'irritabilité a été le symptôme général le plus souvent mentionné sur demande dans chacun des groupes (15,4 % et 11,3 % des sujets dans les groupes NIMENRIX et MenC-CRM, respectivement). La somnolence a aussi été signalée chez 11,3 % des sujets du groupe MenC-CRM, comparativement à 14,2 % des sujets du groupe NIMENRIX. De plus, une fièvre (température corporelle $\geq 37,5$ °C) s'est manifestée chez 5,6 % des sujets du groupe NIMENRIX et 5,7 % des sujets du groupe MenC-CRM. Dans la majorité des cas, il s'agissait de la température rectale (66,7 % dans le groupe NIMENRIX et 100 % dans le groupe MenC-CRM).

Enfants de 6 à 10 ans

Les pourcentages de sujets (âgés de 6 à 10 ans) dans les groupes NIMENRIX et MenC-CRM qui ont éprouvé des effets indésirables – mentionnés sur demande – au cours des 4 jours suivant la vaccination sont présentés au tableau 4.

La douleur a été le symptôme local le plus souvent mentionné dans chacun des groupes (43,9 % et 54,0 % des sujets dans les groupes NIMENRIX et MenC-CRM, respectivement).

La fatigue a été le symptôme général le plus souvent mentionné dans chacun des groupes (22,3 % et 22,0 % des sujets dans les groupes NIMENRIX et MenC-CRM, respectivement). Une fièvre (température $\geq 37,5$ °C) s'est manifestée chez 6,8 % des sujets du groupe NIMENRIX et 2,0 % des sujets du groupe MenC-CRM.

Adolescents de 10 à 25 ans

Au cours de l'étude MenACWY-TT-071, des sujets en bonne santé âgés de 10 à 25 ans ont reçu 1 dose de NIMENRIX ou 1 dose de MENACTRA[®] (vaccin contre le méningocoque des sérogroupes ACWY conjugué à l'anatoxine diphtérique).

Les pourcentages de sujets (âgés de 10 à 25 ans) dans les groupes NIMENRIX et MENACTRA qui ont éprouvé des effets indésirables – mentionnés sur demande – au cours des 4 jours suivant la vaccination sont présentés au tableau 4.

La douleur au point d'injection a été le symptôme local le plus souvent mentionné sur demande dans chacun des groupes au cours des 4 jours suivant la vaccination et a été signalée par 51,4 % et 55,4 % des sujets dans les groupes NIMENRIX et MENACTRA, respectivement. Une proportion beaucoup moins importante de ces sujets, allant de 0,6 % à 2,4 % pour l'ensemble des groupes vaccinés, a signalé une douleur dont l'intensité était de grade 3.

La fréquence de la rougeur au point d'injection a été de 25,8 % et de 20,3 % dans les groupes NIMENRIX et MENACTRA, respectivement, et celle de l'enflure a été de 19,1 % et de 13,5 %, respectivement, dans ces mêmes groupes. L'intensité de la majorité de ces manifestations était de grade 1. Une rougeur de grade 3 (> 50 mm de diamètre) a été signalée par 3 et 6 sujets dans les groupes NIMENRIX et MENACTRA, respectivement. En outre, une enflure de grade 3 (> 50 mm de diamètre) a été signalée par 3 sujets dans chacun des groupes.

La fatigue a été le symptôme général le plus souvent mentionné sur demande dans chacun des groupes (27,3 % et 29,2 %). Une céphalée a été signalée par 25,5 % et 26,4 % des sujets et les symptômes digestifs, par 13,1 % et 13,5 % d'entre eux.

L'administration concomitante de NIMENRIX et d'autres vaccins (dcaT et VPH2) n'a pas été associée à une augmentation des réactions locales ou généralisées dans le cadre des études cliniques.

Adultes de 18 à 55 ans

Dans le cadre de l'étude MenACWY-TT-035, des adultes en bonne santé âgés de 18 à 55 ans ont reçu soit 1 dose de NIMENRIX, 1 dose d'un vaccin ACWY-PS (polysaccharidique) homologué ou 1 dose de NIMENRIX en concomitance avec un vaccin antigrippal homologué, FLUARIX®.

Les pourcentages de sujets (âgés de 18 à 55 ans) dans les groupes NIMENRIX, vaccin ACWY-PS et vaccins concomitants [NIMENRIX et FLUARIX] qui ont éprouvé des effets indésirables – mentionnés sur demande – au cours des 4 jours suivant la vaccination sont présentés au tableau 4.

La douleur a été le symptôme local le plus souvent mentionné sur demande dans chacun des groupes (NIMENRIX : 19,4 %; vaccins concomitants : 21,9 %; vaccin ACWY-PS : 13,5 %). La céphalée a été le symptôme général le plus souvent mentionné sur demande dans chacun des groupes (NIMENRIX : 16,3 % ; vaccin ACWY-PS : 14,2 %; vaccins concomitants : 13,3 %).

Tableau 4 Pourcentage de sujets âgés de 6 à 55 ans ayant mentionné – sur demande – des symptômes locaux et généraux au cours des 4 jours (jours 0 à 3) suivant la vaccination (toute la cohorte vaccinée)

		MenACWY-TT-081		MenACWY-TT-071		MenACWY-TT-035		
Âge		De 6 à 10 ans		De 10 à 25 ans		De 18 à 55 ans		
Type		NIMENRIX N = 148	MenC N = 50	NIMENRIX N = 329	MENACTRA N = 325	NIMENRIX N = 927	NIMENRIX + FLUARIX N = 105	Vaccin ACWY- PS N = 310
Symptômes locaux, %								
Douleur	Tous	43,9	54,0	51,4	55,4	19,4	21,9	13,5
	Grade 3	2,0	6,0	2,4	0,6	0,4	1,0	0,3
Rougeur	Tous	39,2	38,0	25,8	20,3	8,8	5,7	4,5
	> 50 mm	6,1	10,0	0,9	1,8	1,3	0,0	0,0
Enflure	Tous	29,7	30,0	19,1	13,5	7,9	1,0	1,9
	> 50 mm	2,7	6,0	0,9	0,9	1,1	0,0	0,0
Symptômes généraux, %								
Type		NIMENRIX N = 148	MenC N = 50	NIMENRIX N = 329	MENACTRA N = 326	NIMENRIX N = 927	NIMENRIX + FLUARIX N = 105	Vaccin ACWY- PS N = 310
Fatigue	Tous	22,3	22,0	29,2	27,3	12,3	9,5	9,7
	Grade 3	2,7	0,0	2,7	1,5	0,9	0,0	0,0
Fièvre	Tous (≥ 37,5 °C)	6,8	2,0	5,2	4,9	4,0	2,9	4,5
	> 39,5 °C	0,0	0,0	0,3	0,0	0,2	0,0	0,6
Troubles digestifs	Tous	14,9	8,0	13,1	13,5	4,6	1,9	3,2
	Grade 3	0,7	0,0	1,2	1,2	0,2	0,0	0,3
Céphalées	Tous	20,3	8,0	26,1	25,5	16,3	13,3	14,2
	Grade 3	1,4	0,0	1,5	1,8	1,5	0,0	1,6

N = nombre de sujets dont la dose a été consignée par écrit.

% = pourcentage de sujets ayant signalé le symptôme au moins 1 fois.

Étude 081 et étude 071 : fièvre (≥ 37,5 °C) (température buccale).

Étude 035 : fièvre (≥ 37,5 °C) (température axillaire).

Adultes âgés de plus de 55 ans

Dans le cadre d'une étude descriptive, une dose unique de NIMENRIX a été administrée à 274 sujets âgés de 56 ans et plus. Les effets indésirables signalés dans cette étude avaient déjà été observés chez des groupes de sujets plus jeunes.

Effets indésirables fréquents et peu fréquents du médicament signalés au cours des essais cliniques

Autres effets indésirables signalés durant des essais cliniques qui ont été inclus dans l'analyse d'innocuité ayant porté sur les données groupées :

Fréquents ($\geq 1\%$ à $< 10\%$)* : hématome au point d'injection, symptômes gastro-intestinaux (dont diarrhée, vomissements et nausées)

Peu fréquents ($\geq 0,1\%$ à $< 1\%$)** : insomnie, pleurs, hypoesthésie, étourdissements, prurit, éruption cutanée, myalgie, douleur aux membres, malaise et réaction au point d'injection (dont induration, prurit, sensation de chaleur, anesthésie)

* Les nausées et les hématomes au point d'injection ont été peu fréquents chez les nourrissons.

** Les éruptions cutanées ont été fréquentes chez les nourrissons. Les effets indésirables suivants n'ont pas été signalés dans le cadre de l'étude clinique qui a été menée auprès des nourrissons : hypoesthésie, étourdissements, prurit, myalgie et douleurs aux membres.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Troubles généraux et anomalies au point d'injection

Fréquence inconnue : enflure généralisée du membre injecté, fréquemment associée à l'érythème, parfois affectant l'articulation adjacente ou enflure de la totalité du membre injecté.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses

Chez les nourrissons, NIMENRIX peut être administré en concomitance avec un vaccin combiné qui protège contre la diphtérie, la coqueluche (acellulaire), le tétanos, l'hépatite B, la poliomyélite (inactivé) et l'infection à *Hæmophilus influenzae* de type B, et avec un vaccin antipneumococcique décavalent conjugué (VPC10).

À partir de l'âge de 1 an, NIMENRIX peut être administré en même temps que n'importe lequel des vaccins suivants : vaccin contre l'hépatite A et l'hépatite B (VHA et VHB), vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle (ROR-Var), vaccin conjugué contre 10 types de pneumocoques ou vaccin contre la grippe saisonnière sans adjuvant.

NIMENRIX peut également être administré en même temps qu'un vaccin contre la diphtérie, la coqueluche (acellulaire) et le tétanos (DCaT), y compris les vaccins DCaT qui protègent également contre l'hépatite B, la poliomyélite (inactivé) et l'infection à *Hæmophilus influenzae* de type B, comme le vaccin DCaT-VHB-Polio-Hib, et en même temps que le vaccin

antipneumococcique triskaidécavalent conjugué (VPC13), durant la deuxième année de vie.

Chez les personnes de 9 à 25 ans, NIMENRIX peut être administré en même temps qu'un vaccin recombinant bivalent (types 16 et 18) contre le virus du papillome humain (VPH2).

On a évalué l'innocuité et l'immunogénicité de NIMENRIX après l'administration séquentielle ou simultanée de ce vaccin avec un vaccin DCaT-VHB-Polio-Hib durant la deuxième année de vie. L'administration de NIMENRIX 1 mois après celle du vaccin DCaT-VHB-Polio-Hib s'est traduite par l'obtention de plus faibles moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps dirigés contre MenA, MenC et MenW-135 dans le sérum de lapin (rSBA). La pertinence clinique de cette observation est inconnue, car les titres rSBA relatifs à chacun des 4 groupes (A, C, W-135 et Y) étaient égaux ou supérieurs à 8 chez au moins 99,4 % des sujets (N = 178). Dans la mesure du possible, on doit administrer NIMENRIX et un vaccin contenant une anatoxine tétanique (comme le vaccin DCaT-VHB-Polio-Hib) en même temps, sinon on doit administrer NIMENRIX au moins 1 mois avant le vaccin qui contient l'anatoxine tétanique.

Un mois après l'administration concomitante d'un vaccin antipneumococcique décavalent conjugué, on a constaté une baisse de la moyenne géométrique des concentrations (MGC) d'anticorps et de la moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps mesurée par une épreuve d'activité opsonophagocytaire (OPA) dans le cas d'un sérotype précis du pneumocoque (sérotype 18C conjugué à une protéine vectrice, l'anatoxine tétanique). La pertinence clinique de cette observation n'a pas été établie. L'administration concomitante des 9 autres sérotypes du pneumocoque n'a pas eu de conséquences.

Un mois après l'administration concomitante d'un vaccin dcaT chez des sujets de 9 à 25 ans, on a constaté une baisse de la MGC pour chaque antigène de la coqueluche (anatoxine coquelucheuse, hémagglutinine filamenteuse et pertactine). Plus de 98 % des sujets présentaient des titres d'anticorps dirigés contre ces trois antigènes qui dépassaient la valeur seuil de la méthode de dosage. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie. L'administration concomitante n'a pas eu de conséquences sur la réponse immunitaire à l'égard de NIMENRIX ou des antigènes du tétanos ou de la diphtérie inclus dans le vaccin dcaT.

Si NIMENRIX doit être administré en même temps qu'un autre vaccin injectable, on changera de point d'injection pour chaque vaccin.

Utilisation avec des immunosuppresseurs à action générale

La réponse immunitaire à ce vaccin comme aux autres pourrait ne pas être satisfaisante chez les personnes recevant un traitement immunosuppresseur.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il convient d'employer NIMENRIX conformément aux recommandations officielles en vigueur.

Dose recommandée et modification posologique

Groupe d'âge	Primovaccination	Dose de rappel
Nourrissons de 6 semaines à moins de 6 mois*	Deux doses, de 0,5 mL chacune, dont la première est administrée à partir de la 6 ^e semaine de vie, données à 2 mois d'intervalle	À l'âge de 12 mois
Nourrissons de 6 mois à moins de 12 mois non vaccinés antérieurement**	Une dose de 0,5 mL administrée à partir du 6 ^e mois de vie	À l'âge de 12 mois, avec un intervalle d'au moins 2 mois après la dose de primovaccination
Enfants de 12 mois ou plus, adolescents et adultes**	Une dose de 0,5 mL	Non systématiquement administrée

* Pour de plus amples renseignements, voir ESSAIS CLINIQUES, Immunogénicité chez les nourrissons.

** Dans certains cas, l'administration d'une deuxième dose de primovaccination ou d'une dose de rappel de NIMENRIX est envisageable (pour de plus amples renseignements, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Protection contre la méningococcie et ESSAIS CLINIQUES).

NIMENRIX peut être administré pour la vaccination de rappel à des personnes qui ont déjà reçu une primovaccination par ce vaccin ou par un vaccin antiméningococcique polysaccharidique non conjugué (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Protection contre la méningococcie, Persistance des titres d'anticorps sériques bactéricides, et ESSAIS CLINIQUES).

Administration

NIMENRIX doit être administré par injection intramusculaire uniquement.

Chez les nourrissons, NIMENRIX doit être injecté dans la face antérolatérale de la cuisse, et à partir de l'âge de 12 mois, il doit être injecté dans la face antérolatérale de la cuisse ou dans le muscle deltoïde (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Pour obtenir des instructions sur la reconstitution du vaccin avant son administration, voir INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.

Le vaccin reconstitué est une solution incolore limpide.

Avant l'administration, on doit examiner le vaccin reconstitué pour déceler la présence de particules étrangères ou un aspect physique anormal. Jeter tout produit présentant l'une ou l'autre de ces anomalies.

Éliminer le produit inutilisé et les déchets conformément aux exigences locales.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les anticorps dirigés contre la capsule du méningocoque protègent contre l'infection méningococcique grâce à l'intervention bactéricide du complément. NIMENRIX déclenche la production d'anticorps bactéricides qui s'attaquent aux polysaccharides capsulaires de *Neisseria meningitidis* de types A, C, W-135 et Y, comme en témoignent les résultats de la recherche d'anticorps bactéricides dans le sérum de lapin (rSBA) ou d'humain (hSBA). En conjuguant le polysaccharide capsulaire à un vecteur protéique qui contient des épitopes de lymphocyte T, on obtient des vaccins antiméningococciques tels que NIMENRIX qui modifient la nature de la réponse immunitaire aux polysaccharides capsulaires en la rendant dépendante des cellules T.

Les données épidémiologiques canadiennes sont disponibles sur le site Web de l'Agence de la santé publique du Canada : <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vpd-mev/meningococcal-fra.php>.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Le diluant peut être conservé à la température ambiante (25 °C).

Ne pas congeler. Conserver à l'abri de la lumière.

Pour connaître la durée de conservation du vaccin suivant sa reconstitution, voir INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

En l'absence d'études de compatibilité, il ne faut pas mélanger NIMENRIX à d'autres produits médicaux.

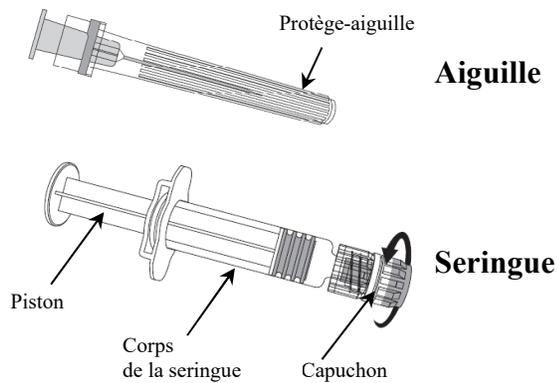
Reconstitution du vaccin avec le diluant offert en seringue préremplie

Pour reconstituer NIMENRIX, il faut injecter tout le contenu de la seringue préremplie de diluant dans le flacon de poudre.

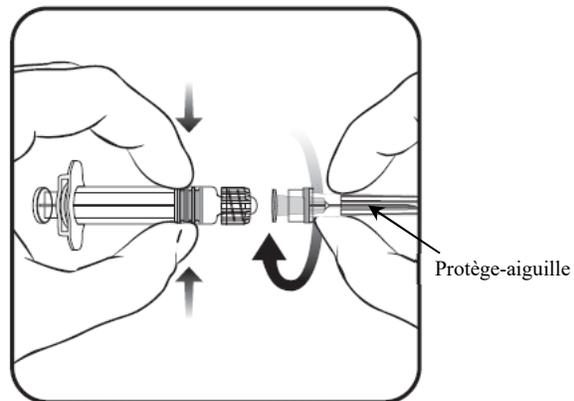
Pour fixer l'aiguille à la seringue, consulter l'illustration ci-dessous.

Remarque : La seringue fournie avec NIMENRIX peut être légèrement différente (sans filet de vis) de celle qui est illustrée ici. Si c'est le cas, on doit la fixer sans la visser.

1. En tenant d'une main le **corps** de la seringue (tout en évitant de toucher le piston), retirer le capuchon de la seringue en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.



2. Pour fixer l'aiguille à la seringue, visser l'aiguille en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit bien en place (*voir* l'illustration).



3. Retirer le protège-aiguille, qui peut parfois opposer un peu de résistance.

4. Ajouter le diluant à la poudre. Après avoir injecté le diluant dans le flacon de poudre, bien agiter le flacon pour assurer la dissolution complète de la poudre.

Le vaccin doit être injecté dès sa reconstitution. Bien qu'aucun délai ne soit recommandé, le vaccin s'est révélé stable pendant 8 heures à 30 °C suivant sa reconstitution. Ne pas administrer le vaccin s'il n'est pas utilisé dans les 8 heures suivant sa reconstitution.

Utiliser une aiguille neuve pour administrer le vaccin.

Reconstitution du vaccin avec le diluant offert en ampoules

Pour reconstituer NIMENRIX, il faut ajouter tout le contenu de l'ampoule de diluant au flacon de poudre.

Pour ce faire, on doit casser l'extrémité supérieure de l'ampoule, prélever le diluant avec une seringue et l'ajouter à la poudre.

Bien agiter le flacon pour assurer la dissolution complète de la poudre.

Le vaccin doit être injecté dès sa reconstitution. Bien qu'aucun délai ne soit recommandé, le vaccin s'est révélé stable pendant 8 heures à 30 °C suivant sa reconstitution. Ne pas administrer le vaccin s'il n'est pas utilisé dans les 8 heures suivant sa reconstitution.

Utiliser une aiguille neuve pour administrer le vaccin.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

NIMENRIX (vaccin polysaccharidique conjugué contre le méningocoque des groupes A, C, W-135 et Y) est présenté sous forme d'un amas de poudre ou d'une poudre blanche lyophilisée stérile, offerte en flacon unidose.

Le diluant (chlorure de sodium et eau pour injection) est un liquide stérile, limpide et incolore, offert en seringue préremplie ou en ampoule*.

* *Présentation non commercialisée au Canada*

Le vaccin reconstitué NIMENRIX est une solution incolore limpide.

Composition

Chaque dose (0,5 mL) du vaccin reconstitué contient :

Ingrédients actifs

polysaccharide ¹ de <i>Neisseria meningitidis</i> du groupe A	5 mcg
polysaccharide ¹ de <i>Neisseria meningitidis</i> du groupe C	5 mcg
polysaccharide ¹ de <i>Neisseria meningitidis</i> du groupe W-135	5 mcg
polysaccharide ¹ de <i>Neisseria meningitidis</i> du groupe Y	5 mcg
¹ conjugués à un vecteur protéique, l'anatoxine tétanique	44 mcg

Excipients

Poudre :

saccharose	28 mg
trométamol	97 mcg

Diluant :

chlorure de sodium	4,5 mg
eau pour injection quantité suffisante pour volume final de 0,5 mL	

Conditionnement

NIMENRIX est offert en flacon de verre unidose de 3 mL. Le diluant (0,5 mL) est offert en seringue préremplie ou en ampoule*.

Les flacons, les seringues et les ampoules* sont faits de verre neutre de type 1.

NIMENRIX est offert comme suit :

- flacons unidose et seringues de diluant préremplies avec ou sans aiguilles, en boîtes de 1 ou de 10.
- flacons unidose et ampoules* de diluant en boîtes de 1, 10 ou 100.

* *Présentation non commercialisée au Canada*

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

NIMENRIX se compose de polysaccharides capsulaires purifiés de *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W-135 et Y, couplés individuellement à un vecteur protéique, l'anatoxine tétanique.

ESSAIS CLINIQUES

L'évaluation de l'immunogénicité de NIMENRIX administré en dose unique a porté sur plus de 9000 sujets de 12 mois et plus et sur quelque 1000 sujets âgés de moins de 12 mois.

L'utilisation de NIMENRIX pour la vaccination de rappel à la suite d'une primovaccination par ce vaccin ou par un autre vaccin antiméningococcique (vaccin quadrivalent contre le méningocoque des groupes A, C, W-135 et Y conjugué à l'anatoxine diphtérique ou vaccin monovalent conjugué contre le MenC) a été évaluée dans le cadre de 5 essais cliniques. Une réponse robuste à la dose de rappel de NIMENRIX a été observée au sein de tous les groupes pour toutes les tranches d'âge évaluées.

Pour conclure à l'efficacité du vaccin, on a mis en évidence sa non-infériorité immunologique (principalement en comparant les rapports entre les titres rSBA, qui doivent être d'au moins 1:8) par rapport à des vaccins antiméningococciques homologués. La mesure de l'immunogénicité reposait sur le dosage rSBA ou hSBA; les anticorps ainsi détectés sont des biomarqueurs de l'efficacité prophylactique contre les méningocoques des groupes A, C, W-135 et Y.

Tableau 5 Plan de l'étude et caractéristiques démographiques des sujets

Étude	Objectifs de l'étude	Plan de l'étude	Nbre de sujets [§]	Âge moyen (extrêmes)	Sexe masculin/féminin
Nourrissons de 6 semaines à 12 mois					
Men ACWY-TT-083	Immunogénicité et innocuité de NIMENRIX : comparaison avec vaccins MenC-CRM et MenC-TT; et administration simultanée avec VPC10 et vaccin DCaT-VHB-Polio-Hib	Étude comparative multicentrique avec répartition aléatoire, sans insu	Total = 1841 NIMENRIX : 2 doses = 458 3 doses = 465 Vaccin MenC-CRM = 459 Vaccin MenC-TT = 459	8,7 semaines (6 et 12 semaines)	929/912
Men ACWY-TT-087	Immunogénicité et innocuité de 3 doses de primovaccination + 1 dose de rappel (à 2, 4 et 6 mois et entre 15 et 18 mois), de 1 dose de primovaccination + 1 dose de rappel (à 6 mois et entre 15 et 18 mois) ou de 1 dose entre 15 et 18 mois (avec le DCaT-Polio-Hib et le VPC10 à 2, 4 et 6 mois et entre 15 et 18 mois)	Étude comparative multicentrique avec répartition aléatoire, sans insu	Total = 654 NIMENRIX : 3 + 1 doses = 328 1 + 1 doses = 163 1 dose = 163	8,0 semaines (6 et 12 semaines)	320/334
Bambins de 12 à 23 mois					
Men ACWY-TT-039	Immunogénicité et innocuité de NIMENRIX : comparaison avec vaccin MenC-CRM; et administration simultanée avec vaccin ROR-Var	Étude comparative multicentrique avec répartition aléatoire, sans insu	Total = 972 NIMENRIX = 366 NIMENRIX et vaccin ROR-Var = 361 Vaccin ROR-Var = 121 Vaccin MenC-CRM = 124	14,6 mois (12 et 19 mois)	507/465
Men ACWY-TT-104	Immunogénicité et innocuité de 1 dose et persistance de l'immunité : comparaison avec 2 doses; administration simultanée avec VPC13	Étude comparative multicentrique avec répartition aléatoire, sans insu	Total = 802* NIMENRIX : 1 dose = 203* 2 doses = 197* Administration simultanée = 201* VPC13 = 201*	12,8 mois (11 et 15 mois)	427/375
Enfants de 2 à 10 ans					
Men ACWY-TT-081	Immunogénicité et innocuité de NIMENRIX : comparaison avec vaccin MenC-CRM	Étude comparative multicentrique avec répartition aléatoire, sans insu	Total = 395 NIMENRIX = 296 Vaccin MenC-CRM = 99	5,6 ans (2 et 10 ans)	191/204

Étude	Objectifs de l'étude	Plan de l'étude	N ^{bre} de sujets [§]	Âge moyen (extrêmes)	Sexe masculin/féminin
Sujets de 10 à 55 ans					
Men ACWY-TT-035	Uniformité d'un lot à l'autre; immunogénicité et innocuité de NIMENRIX: comparaison avec vaccin ACWY-PS; et administration simultanée avec vaccin contre l'influenza	Étude comparative multicentrique avec répartition aléatoire, à double insu partielle	Total = 1284 NIMENRIX = 885 Vaccin ACWY-PS = 294 NIMENRIX et vaccin antigrippal = 105	35,5 ans (18 et 55 ans)	710/574
Men ACWY-TT-071	Immunogénicité et innocuité de NIMENRIX : comparaison avec vaccin quadrivalent anti-méningococcique conjugué à l'anatoxine diphtérique (MENACTRA)	Étude comparative multicentrique avec répartition aléatoire et mise à l'insu de l'observateur	Total = 951 NIMENRIX = 637 MENACTRA = 314	16,3 ans (10 et 25 ans)	464/487
> 55 ans					
Men ACWY-TT-085	Immunogénicité, innocuité et réactogénicité de NIMENRIX : comparaison avec vaccin ACWY-PS	Étude comparative avec répartition aléatoire, sans insu	Total = 260 NIMENRIX = 194 ACWY-PS = 66	63,9 ans (56-103 ans)	178/82

[§] Nombre de sujets traités suivant le protocole, aux fins de l'analyse de l'immunogénicité ou de la persistance de l'immunité.

* Nombre de sujets que compte toute la cohorte vaccinée.

Résultats des études

Immunogénicité

Immunogénicité chez les nourrissons

Deux études cliniques (MenACWY-TT-083 et MenACWY-TT-087) ont été réalisées chez des nourrissons.

Dans le cadre de l'étude MenACWY-TT-083, l'immunogénicité d'un calendrier de primovaccination à 2 doses (administrées respectivement à 2 et à 4 mois) a été évaluée (tableau 6). La première dose de NIMENRIX a été administrée dès l'âge de 6 semaines. Les nourrissons ont reçu en même temps des vaccins qui sont systématiquement administrés à leur âge, sous la forme du vaccin combiné DCaT-VHB-Polio-Hib, ainsi qu'un vaccin antipneumococcique décavalent conjugué (VPC10). Dans le cas du MenC, la réponse immunitaire à NIMENRIX a été comparée à la réponse immunitaire à une primovaccination à 2 doses par un vaccin monovalent homologué contre le MenC conjugué à CRM₁₉₇ (MenC-CRM) ou à l'anatoxine tétanique (MenC-TT). NIMENRIX a entraîné la formation d'anticorps bactéricides dirigés contre les méningocoques des 4 groupes. La réponse dirigée contre le MenC s'est révélée non inférieure à la réponse obtenue avec les vaccins homologués (MenC-CRM et MenC-TT) pour ce qui est du pourcentage de sujets dont les titres rSBA étaient ≥ 8 .

Chez les sujets qui avaient reçu une primovaccination par NIMENRIX à 2 et à 4 mois et qui ont reçu une dose de rappel de ce vaccin à l'âge de 12 mois, les titres rSBA et hSBA étaient de 15 à 80 fois plus élevés dans tous les groupes un mois après l'administration de la dose de rappel, et plus de 99,0 % des nourrissons ont obtenu des titres rSBA et hSBA supérieurs à 8 après l'administration de la dose de rappel (tableau 6).

Tableau 6 Étude MenACWY-TT-083 : Réponse immunitaire (titres d'anticorps bactéricides) à la primovaccination et à la dose de rappel chez des nourrissons

Groupe	Réponse à	Point d'évaluation*	Primovaccination à 2 doses Titres rSBA**			Primovaccination à 2 doses Titres hSBA***		
			N	≥ 1:8 (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)	N	≥ 1:8 (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)
A	NIMENRIX	Après la 2 ^e dose	456	97,4 % (de 95,4 à 98,6)	203 (de 182 à 227)	202	96,5 % (de 93,0 à 98,6)	157 (de 131 à 188)
		Après la dose de rappel	462	99,6 % (de 98,4 à 99,9)	1561 (de 1412,3 à 1725,3)	214	99,5 % (de 97,4 à 100)	1007,2 (de 835,7 à 1213,8)
C	NIMENRIX	Après la 2 ^e dose	456	98,7 % (de 97,2 à 99,5)	612 (de 540 à 693)	218	98,6 % (de 96,0 à 99,7)	1308 (de 1052 à 1627)
		Après la dose de rappel	463	99,8 % (de 98,8 à 100)	1177 (de 1059,1 à 1308)	221	99,5 % (de 97,5 à 100)	4992,3 (de 4085,7 à 6100)
	Vaccin MenC-CRM	Après la 2 ^e dose	455	99,6 % (de 98,4 à 99,9)	958 (de 850 à 1079)	202	100 % (de 98,2 à 100)	3188 (de 2646 à 3841)
		Après la dose de rappel	446	98,4 % (de 96,8 à 99,4)	1051,4 (de 919,6 à 1201,1)	216	100 % (de 98,3 à 100)	5438,2 (de 4412,4 à 6702,3)
	Vaccin MenC-TT	Après la 2 ^e dose	457	100 % (de 99,2 à 100)	1188 (de 1080 à 1307)	226	100 % (de 98,4 à 100)	2626 (de 2219 à 3109)
		Après la dose de rappel	459	100 % (de 99,2 à 100)	1960,2 (de 1776,4 à 2163,1)	219	100 % (de 98,3 à 100)	5542,3 (de 4765,2 à 6446,2)
W	NIMENRIX	Après la 2 ^e dose	455	99,1 % (de 97,8 à 99,8)	1605 (de 1383 à 1862)	217	100 % (de 98,3 à 100)	753 (de 644 à 882)
		Après la dose de rappel	462	99,8 % (de 98,8 à 100)	2777,2 (de 2485,1 à 3103,6)	218	100 % (de 98,3 à 100)	5122,7 (de 4504,2 à 5826,1)
Y	NIMENRIX	Après la 2 ^e dose	456	98,2 % (de 96,6 à 99,2)	483 (de 419 à 558)	214	97,7 % (de 94,6 à 99,2)	328 (de 276 à 390)
		Après la dose de rappel	462	99,4 % (de 99,1 à 99,9)	881,3 (de 787,5 à 986,4)	217	100 % (de 98,3 à 100)	2954 (de 2497,9 à 3493,3)

L'analyse de l'immunogénicité a porté sur la principale cohorte traitée suivant le protocole, qui devait faire l'objet d'une évaluation de l'immunogénicité.

* Prélèvements sanguins effectués 1 mois après l'administration de la dernière dose de la primovaccination (2^e dose) et 1 mois après l'administration de la dose de rappel.

** Évaluation rSBA menée dans les laboratoires Public Health England (PHE) au Royaume-Uni.

*** Évaluation hSBA menée dans les laboratoires de GSK.

Lors de l'étude MenACWY-TT-087, les nourrissons recevaient soit une primovaccination à dose unique à l'âge de 6 mois suivie d'une dose de rappel entre 15 et 18 mois, soit une primovaccination à 3 doses administrées à 2, 4 et 6 mois suivie d'une dose de rappel entre 15 et 18 mois. Tous recevaient également le vaccin DCaT-Polio-Hib et un vaccin antipneumococcique décavalent à 2, 4 et 6 mois, puis entre 15 et 18 mois. Les pourcentages de sujets ayant obtenu des titres rSBA \geq 1:8 pour les méningocoques des groupes A, C, W-135 et Y, après une primovaccination à dose unique administrée à l'âge de 6 mois et après une dose de rappel sont présentés au tableau 7.

Tableau 7 Étude MenACWY-TT-087 : Réponse immunitaire (titres d'anticorps bactéricides rSBA* et hSBA) après une primovaccination à 6 mois et après une dose de rappel entre 15 et 18 mois**

Groupe du méningocoque		Titres rSBA*			Titres hSBA**		
		N	\geq 1:8 (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)	N	\geq 1:8 (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)
A	Après la 1 ^{re} dose ⁽¹⁾	163	98,80 % (de 95,6 à 99,9)	1332,9 (de 1035,2 à 1716,2)	59	98,30 % (de 90,9 à 100)	270,5 (de 205,9 à 355,4)
	Avant la dose de rappel	131	81,70 % (de 74 à 87,9)	125,3 (de 84,4 à 186,1)	71	66,20 % (de 54 à 77)	20,8 (de 13,5 à 32,2)
	Après la dose de rappel ⁽¹⁾	139	99,30 % (de 96,1 à 100)	2762,3 (de 2310,3 à 3302,8)	83	100 % (de 95,7 à 100)	1415,6 (de 1140,2 à 1757,5)
C	Après la 1 ^{re} dose ⁽¹⁾	163	99,40 % (de 96,6 à 100)	591,6 (de 482,3 à 725,8)	66	100 % (de 94,6 à 100)	523,1 (de 381,5 à 717,3)
	Avant la dose de rappel	131	65,60 % (de 56,9 à 73,7)	27,4 (de 20,6 à 36,6)	78	96,20 % (de 89,2 à 99,2)	150,8 (de 108,5 à 209,5)
	Après la dose de rappel ⁽¹⁾	139	99,30 % (de 96,1 à 100)	2525,2 (de 2102,1 à 3033,3)	92	100 % (de 96,1 à 100)	13360,1 (de 10952,9 à 16296,4)
W	Après la 1 ^{re} dose ⁽¹⁾	163	93,90 % (de 89 à 97)	1255,9 (de 917 à 1720)	47	87,20 % (de 74,3 à 95,2)	136,5 (de 78,4 à 237,6)
	Avant la dose de rappel	131	77,90 % (de 69,8 à 84,6)	63,3 (de 45,6 à 87,9)	53	100 % (de 93,3 à 100)	428,6 (de 328,4 à 559,2)
	Après la dose de rappel ⁽¹⁾	139	100 % (de 97,4 à 100)	3144,7 (de 2636,9 à 3750,4)	59	100 % (de 93,9 à 100)	9015,6 (de 7045,2 à 11537,1)

Groupe du méningocoque		Titres rSBA*			Titres hSBA**		
		N	≥ 1:8 (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)	N	≥ 1:8 (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)
Y	Après la 1 ^{re} dose ⁽¹⁾	163	98,80 % (de 95,6 à 99,9)	1469,9 (de 1186,5 à 1821)	52	92,30 % (de 81,5 à 97,9)	194,8 (de 117,6 à 322,9)
	Avant la dose de rappel	131	88,50 % (de 81,8 à 93,4)	106,4 (de 76,4 à 148,1)	61	98,40 % (de 91,2 à 100)	389,2 (de 292,3 à 518,1)
	Après la dose de rappel ⁽¹⁾	139	100 % (de 97,4 à 100)	2748,6 (de 2301,4 à 3282,6)	69	100 % (de 94,8 à 100)	5977,6 (de 4746,8 à 7527,6)

L'analyse de l'immunogénicité a porté sur la principale cohorte traitée suivant le protocole, qui devait faire l'objet d'une évaluation de l'immunogénicité.
* Évaluation rSBA menée dans les laboratoires PHE au Royaume-Uni.
** Évaluation hSBA menée par l'Institut Néomed, à Laval, au Canada.
¹ Prélèvements sanguins effectués 1 mois après la vaccination.
N = nombre de sujets pour lesquels on a obtenu des résultats.

On a également évalué l'activité des anticorps sériques bactéricides en mesurant les titres hSBA (paramètre secondaire). La primovaccination à dose unique chez le nourrisson à l'âge de 6 mois a été associée à des réponses hSBA plus faibles à l'égard des groupes W-135 et Y – comme en témoignait le pourcentage de sujets présentant des titres hSBA \geq 1:8 (87,2 % [IC à 95 % : de 74,3 à 95,2] et 92,3 % [IC à 95 % : de 81,5 à 97,9], respectivement) – que la primovaccination à 3 doses administrées à 2, 4 et 6 mois (100 % [IC à 95 % : de 96,6 à 100] et 100 % [IC à 95 % : de 97,1 à 100], respectivement) (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Protection contre la méningococcie, Réponse immunitaire déclenchée chez les nourrissons âgés de 6 mois à moins de 12 mois). Après l'administration d'une dose de rappel, les titres hSBA à l'égard des quatre sérogroupes étaient comparables avec les deux schémas posologiques.

Immunogénicité chez des bambins de 12 à 23 mois

L'essai clinique MenACWY-TT-039 visait à comparer la réponse immunitaire à NIMENRIX et à un vaccin contre le MenC conjugué à CRM₁₉₇ (MenC-CRM) homologué.

L'administration d'une dose unique de NIMENRIX a déclenché des réponses immunitaires (rSBA) dirigées contre les méningocoques des 4 groupes, et la réponse dirigée contre le MenC était comparable à la réponse obtenue avec le vaccin MenC-CRM homologué, pour ce qui est du pourcentage de sujets dont les titres rSBA étaient égaux ou supérieurs à 1:8 (tableau 8).

Tableau 8 Étude MenACWY-TT-039 : Pourcentage de sujets dont les titres d'anticorps bactéricides dans le sérum de lapin (rSBA)^β étaient égaux ou supérieurs à la valeur seuil de 1:8 au 42^e jour suivant la vaccination

Sérogroupe	N	NIMENRIX (IC à 95 %)	N	Témoin actif (MenC-CRM)	Différence de pourcentage (ACWY-TT moins MenC-CRM)* (IC à 95 %)
rSBA-MenA	354	99,7 % (de 98,4 à 100)	-	-	-
rSBA-MenC	354	99,7 % (de 98,4 à 100)	121	97,5 % (de 92,9 à 99,5)	2,20 (de 0,29 à 6,78)
rSBA-MenW-135	354	100 % (de 99,0 à 100)	-	-	-
rSBA-MenY	354	100 % de (99,0 à 100)	-	-	-

N = nombre de sujets pour lesquels on a obtenu des résultats.

% = pourcentage de sujets ayant un titre dans les limites précisées.

IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 %.

Cohorte conforme au protocole pour l'analyse de l'immunogénicité.

* La limite inférieure de l'IC à 95 % se situe au-dessus de la limite de non-infériorité de -10 %.

^β Évaluation menée dans les laboratoires de GSK.

La moyenne géométrique des titres d'anticorps dirigés contre le MenC 42 jours après la vaccination était plus élevée chez les enfants ayant reçu NIMENRIX que chez ceux ayant reçu le vaccin MenC-CRM (478 vs 212). Dans le groupe NIMENRIX, la MGT d'anticorps contre les sérogroupe A, W-135 et Y allait de 2205 à 2729.

Cette étude a également évalué l'immunogénicité du vaccin et les titres d'anticorps bactéricides dans le sérum humain (hSBA) avant l'administration de la première dose de NIMENRIX ou du vaccin témoin (MenC-CRM) et 42 jours après la vaccination. Après 42 jours, 98,5 % des sujets du groupe NIMENRIX et 81,9 % des témoins (MenC-CRM) avaient des titres hSBA-MenC \geq 1:8. Dans le groupe NIMENRIX, le pourcentage de sujets ayant des titres hSBA \geq 1:8 contre les sérogroupe A, W-135 et Y allait de 77,2 % à 87,5 %.

Dans le cadre de l'étude ACWY-TT-104, les réponses immunitaires déclenchées par une dose unique et par deux doses (administrées à 2 mois d'intervalle) de NIMENRIX ont été évaluées un mois et un an après l'administration de la dose unique ou de la 2^e dose, selon le cas (tableaux 9 et 10).

Tableau 9 Étude MenACWY-TT-104 : Réponse immunitaire (titres d'anticorps bactéricides rSBA *) chez des bambins âgés de 12 à 14 mois

Groupe du méningocoque	Groupe vacciné	Moment de l'évaluation	Étude MenACWY-TT-104 : titres rSBA ¹		
			N	≥ 1:8 (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)
A	NIMENRIX 1 dose	1 mois après la 1 ^{re} dose	180	97,8 % (de 94,4 à 99,4)	1437,0 (de 1118,3 à 1846,6)
		1 an après la 1 ^{re} dose	167	63,5 % (de 55,7 à 70,8)	62,7 (de 42,6 à 92,2)
	NIMENRIX 2 doses	1 mois après la 1 ^{re} dose	158	96,8 % (de 92,8 à 99,0)	1275,2 (de 970,5 à 1675,4)
		1 mois après la 2 ^e dose	150	98,0 % (de 94,3 à 99,6)	1176,3 (de 921,8 à 1501)
		1 an après la 2 ^e dose	143	70,6 % (de 62,4 à 77,9)	76,6 (de 50,7 à 115,7)
C	NIMENRIX 1 dose	1 mois après la 1 ^{re} dose	179	95,0 % (de 90,7 à 97,7)	452,3 (de 345,6 à 591,9)
		1 an après la 1 ^{re} dose	167	49,1 % (de 41,3 à 56,9)	16,2 (de 12,4 à 21,1)
	NIMENRIX 2 doses	1 mois après la 1 ^{re} dose	157	95,5 % (de 91,0 à 98,2)	369,3 (de 280,9 à 485,5)
		1 mois après la 2 ^e dose	150	98,7 % (de 95,3 à 99,8)	639,1 (de 521,8 à 782,9)
		1 an après la 2 ^e dose	143	55,2 % (de 46,7 à 63,6)	21,2 (de 15,6 à 28,9)
W-135	NIMENRIX 1 dose	1 mois après la 1 ^{re} dose	180	95,0 % (de 90,8 à 97,7)	2120,2 (de 1601,0 à 2807,8)
		1 an après la 1 ^{re} dose	167	65,3 % (de 57,5 à 72,5)	57,2 (de 39,9 à 82,0)
	NIMENRIX 2 doses	1 mois après la 1 ^{re} dose	158	94,9 % (de 90,3 à 97,8)	2030,1 (de 1510,7 à 2728,2)
		1 mois après la 2 ^e dose	150	100 % (de 97,6 à 100)	3533,0 (de 2914,5 à 4282,7)
		1 an après la 2 ^e dose	143	77,6 % (de 69,9 à 84,2)	123,1 (de 82,7 à 183,4)
Y	NIMENRIX 1 dose	1 mois après la 1 ^{re} dose	180	92,8 % (de 88,0 à 96,1)	951,8 (de 705,0 à 1284,9)
		1 an après la 1 ^{re} dose	167	73,1 % (de 65,7 à 79,6)	76,8 (de 54,2 à 109,0)
	NIMENRIX 2 doses	1 mois après la 1 ^{re} dose	157	93,6 % (de 88,6 à 96,9)	933,3 (de 692,3 à 1258,3)
		1 mois après la 2 ^e dose	150	99,3 % (de 96,3 à 100)	1133,6 (de 944,5 à 1360,5)
		1 an après la 2 ^e dose	143	79,7 % (de 72,2 à 86,0)	112,3 (de 77,5 à 162,8)

L'analyse de l'immunogénicité a porté sur la cohorte traitée suivant le protocole.

¹ Prélèvements sanguins effectués de 21 à 48 jours après la vaccination et de 44 à 60 semaines après la vaccination.

* Évaluation menée dans les laboratoires PHE.

N = nombre de sujets pour lesquels on a obtenu des résultats.

Tableau 10 Étude MenACWY-TT-104 : Réponse immunitaire (titres d'anticorps bactéricides hSBA *) chez des bambins âgés de 12 à 14 mois

Groupe du méningocoque	Groupe vacciné	Moment de l'évaluation	Étude MenACWY-TT-104 – titres hSBA ¹		
			N	≥ 1:8 (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)
A	NIMENRIX 1 dose	1 mois après la 1 ^{re} dose	74	95,9 % (de 88,6 à 99,2)	118,0 (de 86,8 à 160,5)
		1 an après la 1 ^{re} dose	70	35,7 % (de 24,6 à 48,1)	6,1 (de 4,1 à 8,9)
	NIMENRIX 2 doses	1 mois après la 1 ^{re} dose	66	97,0 % (de 89,5 à 99,6)	132,9 (de 98,1 à 180,1)
		1 mois après la 2 ^e dose	66	97,0 % (de 89,5 à 99,6)	170,5 (de 126,2 à 230,2)
		1 an après la 2 ^e dose	62	35,5 % (de 23,7 à 48,7)	6,4 (de 4,2 à 10,0)
C	NIMENRIX 1 dose	1 mois après la 1 ^{re} dose	78	98,7 % (de 93,1 à 100)	151,9 (de 104,8 à 220,4)
		1 an après la 1 ^{re} dose	71	80,3 % (de 69,1 à 88,8)	35,2 (de 22,5 à 55,2)
	NIMENRIX 2 doses	1 mois après la 1 ^{re} dose	70	95,7 % (de 88,0 à 99,1)	160,8 (de 109,8 à 235,5)
		1 mois après la 2 ^e dose	69	100 % (de 94,8 à 100)	1753,3 (de 1277,7 à 2404,2)
		1 an après la 2 ^e dose	63	90,5 % (de 80,4 à 96,4)	73,4 (de 47,5 à 113,4)
W-135	NIMENRIX 1 dose	1 mois après la 1 ^{re} dose	72	62,5 % (de 50,3 à 73,6)	27,5 (de 16,1 à 46,8)
		1 an après la 1 ^{re} dose	72	95,8 % (de 88,3 à 99,1)	209,0 (de 149,9 à 291,4)
	NIMENRIX 2 doses	1 mois après la 1 ^{re} dose	61	68,9 % (de 55,7 à 80,1)	26,2 (de 16,0 à 43,0)
		1 mois après la 2 ^e dose	70	97,1 % (de 90,1 à 99,7)	756,8 (de 550,1 à 1041,3)
		1 an après la 2 ^e dose	65	98,5 % (de 91,7 à 100,0)	232,6 (de 168,3 à 321,4)
Y	NIMENRIX 1 dose	1 mois après la 1 ^{re} dose	71	67,6 % (de 55,5 à 78,20)	41,2 (de 23,7 à 71,5)
		1 an après la 1 ^{re} dose	62	91,9 % (de 82,2 à 97,3)	144,4 (de 97,2 à 214,5)
	NIMENRIX 2 doses	1 mois après la 1 ^{re} dose	56	64,3 % (de 50,4 à 76,6)	31,9 (de 17,6 à 57,9)
		1 mois après la 2 ^e dose	64	95,3 % (de 86,9 à 99,0)	513,0 (de 339,4 à 775,4)
		1 an après la 2 ^e dose	58	87,9 % (de 76,7 à 95,0)	143,9 (de 88,5 à 233,8)

L'analyse de l'immunogénicité a porté sur un sous-ensemble de la cohorte traitée suivant le protocole.

¹ Prélèvements sanguins effectués de 21 à 48 jours après la vaccination et de 44 à 60 semaines après la vaccination.

* Évaluation menée dans les laboratoires de GSK.

N = nombre de sujets pour lesquels on a obtenu des résultats.

Immunogénicité chez des enfants de 2 à 10 ans

Dans le cadre d'une étude (MenACWY-TT-081) menée chez des enfants de 2 à 10 ans, un groupe de sujets a reçu 1 dose de NIMENRIX, tandis que l'autre a reçu 1 dose d'un vaccin MenC-CRM homologué servant d'agent de comparaison.

Tableau 11 Étude MenACWY-TT-081 : Pourcentage de sujets dont les titres rSBA* 1 mois après la vaccination témoignent d'une réponse au vaccin

Sérogroupe	N	NIMENRIX % (IC à 95 %)	N	Témoin actif (MenC-CRM) % (IC à 95 %)	Différence dans les taux de réponse au vaccin (ACWY-TT moins MenC-CRM) (IC à 95 %)*
rSBA-MenA	226	94,7 % (de 90,9 à 97,2)	-	-	-
rSBA-MenC	268	94,8 % (de 91,4 à 97,1)	92	95,7 % (de 89,2 à 98,8)	-0,88 (de -5,25 à 5,57)
rSBA-MenW-135	282	98,6 % (de 96,4 à 99,6)	-	-	-
rSBA-MenY	285	96,5 % (de 93,6 à 98,3)	-	-	-

La réponse au vaccin était définie comme suit :

sujets séronégatifs au départ : titre d'anticorps \geq 1:32 1 mois après la vaccination;

sujets séropositifs au départ : 1 mois après la vaccination, titre d'anticorps \geq 4 fois le titre mesuré avant la vaccination.

N = nombre de sujets pour lesquels on avait des résultats avant et après la vaccination.

IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 % normalisé, asymptotique.

La limite inférieure de l'IC à 95 % se situe au-dessus de la limite de non-infériorité de -10 % pour les anticorps antiMenC.

* Évaluation menée dans les laboratoires de GSK.

La non-infériorité de NIMENRIX par rapport au vaccin MenC-CRM sur le plan de la réponse des anticorps antiMenC dans le sérum de lapin a été démontrée 1 mois après la vaccination puisque la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la différence entre NIMENRIX et le vaccin MenC-CRM (ACWY-TT moins MenC-CRM) a été de -5,25 %, c'est-à-dire au-dessus de la limite de non-infériorité préétablie de -10 %.

La MGT des anticorps sériques était plus élevée dans le groupe ayant reçu le vaccin MenC-CRM plutôt que le vaccin NIMENRIX (5291,6 vs 2794,8). Le pourcentage de sujets ayant des titres rSBA antiMenC \geq 128 était semblable dans les 2 groupes (100 % vs 99,3 %). Dans le cas de NIMENRIX, les MGT d'anticorps allaient de 6236,1 à 8549,5 pour les anticorps dirigés contre les groupes A, W-135 et Y du méningocoque.

Immunogénicité chez des adolescents/adultes de 10 à 25 ans et des adultes de 18 à 55 ans

Dans le cadre d'une étude de phase II directement comparative menée au Canada et aux États-Unis (étude Men ACWY-TT-071), des sujets âgés de 10 à 25 ans ont reçu 1 dose de NIMENRIX ou 1 dose de MENACTRA (vaccin quadrivalent homologué contre le méningocoque conjugué à l'anatoxine diphtérique).

NIMENRIX s'est révélé non inférieur à MENACTRA sur le plan immunologique, comme en témoignait le pourcentage de sujets ayant produit des anticorps bactéricides dirigés contre les sérogroupe A, C, W-135 et Y du méningocoque dans le sérum humain 1 mois après l'administration du vaccin (toutes les limites inférieures de l'intervalle de confiance à 95 % bilatéral pour les différences entre les groupes étaient égales ou supérieures à -10 %) (tableau 12).

La moyenne géométrique des titres d'anticorps antiMenA, antiMenC, antiMenW-135 et antiMenY dans le sérum humain après l'administration de NIMENRIX allait de 49,6 à 755,8; dans le cas de MENACTRA, la MGT allait de 41,3 à 543,4 pour ces mêmes anticorps.

Tableau 12 Étude Men ACWY-TT-071 : Pourcentage de sujets dont les titres hSBA* 1 mois après la vaccination témoignent d'une réponse au vaccin

Sérogroupe	N	NIMENRIX % (IC à 95 %)	N	MENACTRA % (IC à 95 %)	Différence entre les taux de réponse au vaccin (ACWY-TT, lot A, moins ACWY-DT)* (IC à 95 %)
hSBA-MenA	310	70,3 % (de 64,9 à 75,4)	297	64,3 % (de 58,6 à 69,8)	6,01 (de -1,45 à 13,44)
hSBA-MenC	281	77,2 % (de 71,9 à 82,0)	274	76,3 % (de 70,8 à 81,2)	0,95 (de -6,10 à 8,00)
hSBA-MenW-135	279	71,0 % (de 65,3 à 76,2)	289	64,0 % (de 58,2 à 69,6)	6,95 (de -0,76 à 14,59)
hSBA-MenY	293	51,2 % (de 45,3 à 57,1)	295	39,0 % (de 33,4 à 44,8)	12,21 (de 4,17 à 20,10)

La réponse au vaccin était définie comme suit :

sujets séronégatifs au départ : titre d'anticorps \geq 1:8 1 mois après la vaccination;

sujets séropositifs au départ : 1 mois après la vaccination, titre d'anticorps \geq 4 fois le titre mesuré avant la vaccination.

N = nombre de sujets pour lesquels on avait des résultats avant et après la vaccination.

IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 % normalisé, asymptotique.

La limite inférieure de l'IC à 95 % se situe au-dessus de la limite de non-infériorité de -10 %.

* Évaluation menée dans les laboratoires de GSK.

Au cours d'une autre étude clinique à laquelle ont participé des adultes âgés de 18 à 55 ans (étude MenACWY-TT-035), les sujets ont reçu soit 1 dose de NIMENRIX soit 1 dose du vaccin ACWY-PS.

Tableau 13 Étude MenACWY-TT-035 : Pourcentage de sujets dont les titres rSBA* 1 mois après la vaccination témoignent d'une réponse au vaccin

Sérogroupe	N	NIMENRIX % (IC à 95 %)	N	Témoin actif (vaccin ACWY- PS) % (IC à 95 %)	Différence entre les taux de réponse au vaccin (NIMENRIX moins vaccin ACWY- PS) (IC à 95 %)*
rSBA-MenA	743	80,1 % (de 77,0 à 82,9)	252	69,8 % (de 63,8 à 75,4)	10,24 (de 4,11 à 16,78)
rSBA-MenC	849	91,5 % (de 89,4 à 93,3)	288	92,0 % (de 88,3 à 94,9)	-0,49 (de -3,85 à 3,57)
rSBA-MenW-135	860	90,2 % (de 88,1 à 92,1)	283	85,5 % (de 80,9 à 89,4)	4,72 (de 0,49 à 9,65)
rSBA-MenY	862	87,0 % (de 84,6 à 89,2)	288	78,8 % (de 73,6 à 83,4)	8,19 (de 3,24 à 13,69)

La réponse au vaccin était définie comme suit :

sujets séronégatifs au départ : titre d'anticorps $\geq 1:32$ 1 mois après la vaccination;

sujets séropositifs au départ : 1 mois après la vaccination, titre d'anticorps ≥ 4 fois le titre mesuré avant la vaccination.

N = nombre de sujets pour lesquels on avait des résultats avant et après la vaccination.

IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 % normalisé, asymptotique.

La limite inférieure de l'IC à 95 % se situe au-dessus de la limite de non-infériorité de -10 %.

* Évaluation menée dans les laboratoires de GSK.

NIMENRIX s'est révélé comparable ou supérieur au vaccin ACWY-PS pour ce qui est de la production d'anticorps dirigés contre chacun des sérogroupe (A, C, W-135 et Y). Chez l'adulte, NIMENRIX s'est révélé non inférieur au vaccin ACWY-PS sur le plan immunologique. NIMENRIX a engendré des MGT d'anticorps plus élevées et une réponse plus importante contre les sérogroupe A, W-135 et Y que le vaccin ACWY-PS.

La moyenne géométrique des titres obtenue après l'administration de NIMENRIX allait de 3624,7 à 8865,9 pour les titres rSBA des anticorps antiMenA, antiMenC, antiMenW-135 et antiMenY; dans le cas de MENACTRA, la MGT allait de 2127,2 à 7371,2 pour les titres rSBA de ces mêmes anticorps.

Immunogénicité chez des adultes de plus de 55 ans

Une étude descriptive (MenACWY-TT-085) a été menée afin d'évaluer l'immunogénicité de NIMENRIX par rapport au vaccin ACWY-PS pour ce qui est de la réponse^a des anticorps bactéricides aux sérogroupe A, C, W-135 et Y un mois suivant la vaccination. Une dose unique du vaccin a été administrée à 369 adultes d'origine libanaise de 56 ans et plus (y compris 274 et

^a La réponse du vaccin aux antigènes méningococciques (MenA, MenC, MenW-135 et MenY) était définie comme suit :

- sujets séronégatifs au départ (titre rSBA moins de 1:8), après la vaccination titres rSBA $\geq 1:32$;
- sujets séropositifs au départ (titre rSBA entre 1:8 et 1:128), au moins quatre fois l'augmentation des titres rSBA après la vaccination par rapport à la valeur de départ;
- sujets séropositifs au départ (titre rSBA $\geq 1:128$), au moins deux fois l'augmentation des titres rSBA après la vaccination par rapport à la valeur de départ.

95 sujets du groupe traité et du groupe témoin, respectivement). L'analyse de l'immunogénicité portait sur 260 sujets, incluant la cohorte conforme au protocole en matière d'immunogénicité (194 et 66 sujets dans le groupe traité et le groupe témoin, respectivement). La réponse vaccinale variait de 76,6 % (rSBA-MenA) à 81,9 % (rSBA-MenY) dans le groupe NIMENRIX et de 84,8 % (rSBA-MenC) à 91,7 % (rSBA-MenA) dans le groupe ACWY-PS. Au nombre des 194 sujets du groupe traité, la proportion de sujets affichant des titres rSBA \geq 128 avant la vaccination variait de 45 % (MenC) à 62 % (MenY). Dans l'ensemble, un mois suivant la vaccination, le pourcentage des vaccinés affichant des titres rSBA \geq 128 variait de 93 % (MenC) à 97 % (MenY). L'analyse supplémentaire a montré que dans le sous-groupe de sujets âgés de plus de 65 ans, le pourcentage de vaccinés affichant des titres rSBA \geq 128 un mois suivant la vaccination variait de 90 % (MenA) à 97 % (MenY).

Persistance de la réponse immunitaire

La persistance de la réponse immunitaire à NIMENRIX a été évaluée pendant une période atteignant 60 mois après la vaccination chez des sujets dont l'âge se situait entre 12 mois et 55 ans.

NIMENRIX s'est révélé comparable ou supérieur aux vaccins antiméningococciques homologués (vaccin MenC-CRM chez les sujets de 12 à 23 mois et vaccin ACWY-PS chez les sujets de plus de 2 ans et MENACTRA chez les sujets de 11 à 25 ans) pour ce qui est de la persistance des anticorps dirigés contre chacun des sérogroupes (A, C, W-135, Y).

Persistance de la réponse immunitaire chez des bambins de 12 à 23 mois

Pendant l'étude MenACWY-TT-048, on a évalué la persistance de la réponse immunitaire chez des bambins en mesurant les titres d'anticorps bactéricides dans le sérum de lapin (rSBA) et le sérum humain (hSBA) pendant une période atteignant 4 ans, plus précisément le pourcentage de sujets parmi les bambins ayant reçu la primovaccination lors de l'étude MenACWY-TT-039 dont les titres d'anticorps contre chacun des 4 sérogroupes étaient \geq 1:8.

Quarante-huit mois après la primovaccination, 27 % des enfants ont été inclus dans cette évaluation (tableau 14).

Tableau 14 Données sur la persistance à 4 ans chez des bambins de 12 à 23 mois au moment de la vaccination (étude MenACWY-TT-048)

Sérogroupe	Groupe	Point d'évaluation (année)	rSBA*		hSBA**	
			N	% de réponse	N	% de réponse
A	NIMENRIX	3	262	59,9 %	251	35,9 %
		4	224	74,1 %	198	28,8 %
C	NIMENRIX	3	262	35,9 %	253	78,3 %
		4	225	40,4 %	209	73,2 %
	Vaccin MenC-CRM	3	46	13,0 %	31	41,9 %
		4	45	35,6 %	32	46,9 %
W-135	NIMENRIX	3	261	49,8 %	254	82,3 %
		4	225	49,3 %	165	80,6 %
Y	NIMENRIX	3	262	53,8 %	250	72,0 %
		4	225	58,2 %	130	65,4 %

L'analyse de l'immunogénicité (persistance) portait sur les sujets traités suivant le protocole, adaptée pour chaque point d'évaluation.

* Évaluation rSBA menée dans les laboratoires PHE au Royaume-Uni.

** Évaluation menée dans les laboratoires de GSK.

La réponse au vaccin était définie comme suit : titres d'anticorps $\geq 1:8$ après la vaccination.

Durant l'étude MenACWY-TT-032, on a évalué la persistance de la réponse immunitaire en mesurant les titres rSBA et hSBA chez les bambins de 12 à 23 mois pendant une période atteignant 5 ans. À la 5^e année, pour les quatre sérogroupe W-135, Y, A et C, 34,7 %, 42,9 %, 73,5 % et 77,6 % des sujets du groupe NIMENRIX présentaient des titres rSBA $\geq 1:8$, respectivement. Dans le groupe MenC-CRM, 63,6 % des sujets présentaient des titres rSBA MenC $\geq 1:8$ pour le sérogroupe C. Dans le cas des sérogroupe C, W-135 et Y, au moins 80,0 % des sujets du groupe NIMENRIX présentaient des titres hSBA $\geq 1:8$; ce n'était que de 35,6 % dans le cas du sérogroupe A. Dans le groupe MenC-CRM, 90,9 % des sujets présentaient des titres hSBA-MenC $\geq 1:8$.

Persistance de la réponse immunitaire chez les enfants de 2 à 10 ans

Durant l'étude MenACWY-TT-088 (tableau 15), on a évalué la persistance de la réponse immunitaire en mesurant les titres rSBA et hSBA pendant une période atteignant 68 mois suivant la vaccination des enfants de 2 à 10 ans qui avaient reçu la primovaccination dans le cadre de l'étude MenACWY-TT-081 (tableau 11).

Tableau 15 Données sur la persistance à 68 mois chez les enfants de 2 à 10 ans au moment de la vaccination (étude MenACWY-TT-088)

Sérogroupe	Groupe	Point d'évaluation (mois)	rSBA*		hSBA**	
			N	% de réponse	N***	% de réponse
A	NIMENRIX	32	193	86,5 %	90	25,6 %
		44	189	85,7 %	89	25,8 %
		68	178	86,5 %	170	40,6 %
C	NIMENRIX	32	192	64,6 %	90	95,6 %
		44	189	37,0 %	82	76,8 %
		68	178	39,9 %	172	75,6 %
	Vaccin MenC-CRM	32	69	76,8 %	33	90,9 %
		44	66	45,5 %	31	64,5 %
		68	61	62,3 %	57	75,4 %
W-135	NIMENRIX	32	193	77,2 %	86	84,9 %
		44	189	68,3 %	87	80,5 %
		68	178	52,8 %	159	78,6 %
Y	NIMENRIX	32	193	81,3 %	91	81,3 %
		44	189	62,4 %	76	82,9 %
		68	178	71,3 %	159	73,0 %

L'analyse de l'immunogénicité (persistance) portait sur les sujets traités suivant le protocole adapté pour chaque point d'évaluation.

* Évaluation rSBA menée dans les laboratoires PHE au Royaume-Uni.

** Évaluation menée dans les laboratoires de GSK.

*** Évaluation hSBA menée au sein d'un sous-groupe de sujets après 32 mois.

La réponse au vaccin était définie comme suit : titres d'anticorps $\geq 1:8$ après la vaccination.

Évaluation de la persistance de la réponse immunitaire par dosage des titres hSBA chez des sujets de 11 à 25 ans : comparaison de NIMENRIX et de MENACTRA

Durant l'étude MenACWY-TT-059, on a comparé NIMENRIX et MENACTRA sur le plan de la persistance de la réponse immunitaire en mesurant les titres d'anticorps bactéricides dans le sérum humain (hSBA) jusqu'à 5 ans après la vaccination de sujets âgés de 11 à 25 ans qui avaient reçu la primovaccination dans le cadre de l'étude MenACWY-TT-052 (tableau 16). Un an, 3 ans et 5 ans après la primovaccination, 64 % et 60 %, 58 % et 43,2 %, et 25 % et 23 % des sujets ont participé à l'évaluation de NIMENRIX et de MENACTRA, respectivement.

NIMENRIX s'est révélé comparable ou supérieur à MENACTRA pour ce qui est de la persistance des anticorps dirigés contre chacun des sérogroupe (A, C, W-135, Y).

Tableau 16 Données sur la persistance évaluée par dosage des titres hSBA* à 1 mois et à 5 ans après la vaccination chez des sujets de 11 à 25 ans (étude MenACWY-TT-059)

Sérogroupe	Point d'évaluation	N	NIMENRIX %	N	Agent de comparaison actif (MENACTRA) %
hSBA-Men A	Mois 1	356	82,0 %	107	73,8 %
	Année 1	350	29,1 %	111	31,5 %
	Année 3	316	37,3 %	79	48,1 %
	Année 5	141	48,9 %	45	44,4 %
hSBA-Men C	Mois 1	359	96,1 %	113	99,1 %
	Année 1	336	94,9 %	105	73,3 %
	Année 3	319	93,1 %	81	81,5 %
	Année 5	140	92,9 %	44	79,5 %
hSBA-Men W-135	Mois 1	334	91,0 %	97	75,3 %
	Année 1	327	98,5 %	108	75,9 %
	Année 3	323	95,4 %	80	85,0 %
	Année 5	138	87,0 %	44	84,1 %
hSBA-Men Y	Mois 1	364	95,1 %	111	81,1 %
	Année 1	356	97,8 %	112	86,6 %
	Année 3	321	96,0 %	80	88,8 %
	Année 5	142	94,4 %	44	90,9 %

L'analyse de l'immunogénicité (persistance) portait sur les sujets traités suivant le protocole, adaptée pour chaque point d'évaluation.

* Évaluation menée dans les laboratoires de GSK.

La réponse au vaccin était définie comme suit : titres d'anticorps \geq 1:8 après la vaccination.

Mémoire immunitaire

Au cours de l'étude MenACWY-TT-014, on a évalué l'acquisition d'une mémoire immunitaire 1 mois après l'administration d'un cinquième de la dose habituelle de vaccin ACWY-PS (10 mcg de chaque polysaccharide) à des enfants durant la troisième année de leur vie, qui avaient reçu une première dose de NIMENRIX ou d'un vaccin MenC-CRM homologué dans le cadre de l'étude MenACWY-TT-013 alors qu'ils avaient entre 12 et 14 mois.

Un mois après l'administration de la dose de provocation, les MGT relatives aux sérogroupe A, C, W-135 et Y étaient de 6,1 à 34 fois plus élevées chez les enfants qui avaient d'abord reçu NIMENRIX; ce résultat indique que NIMENRIX avait déclenché l'acquisition d'une mémoire immunitaire des 4 sérogroupe. Les MGT d'anticorps antiMenC (rSBA) étant comparables dans les deux groupes de vaccinés, on peut dire que NIMENRIX se compare au vaccin MenC-CRM homologué pour ce qui est de déclencher l'acquisition d'une mémoire immunitaire à l'égard du sérogroupe C (tableau 17).

Tableau 17 Réponse immunitaire (rSBA*) 1 mois après la vaccination de provocation de sujets ayant d'abord reçu NIMENRIX ou un vaccin MenC-CRM alors qu'ils avaient entre 12 et 14 mois (étude MenACWY-TT-014)

Séro-groupe	Réponse à	Avant la provocation		Après la provocation	
		N	MGT	N	MGT
A	NIMENRIX	32	544	25	3322
C	NIMENRIX	31	174	32	5966
	Vaccin MenC-CRM	28	34	30	5265
W-135	NIMENRIX	32	644	32	11 058
Y	NIMENRIX	32	440	32	5737

Analyse de l'immunogénicité portant sur les sujets traités suivant le protocole.

MGT : moyenne géométrique des titres; rSBA : dosage des anticorps bactéricides dans le sérum de lapin.

* Évaluation menée dans les laboratoires de GSK.

Réponse à une dose de rappel

Vaccination de rappel par NIMENRIX après la primovaccination, chez des bambins, des enfants, des adolescents et des adultes

Plus de 99,0 % des sujets qui ont reçu une primovaccination par NIMENRIX à l'âge de 1 an ou plus et une dose de rappel de ce vaccin 4 ou 5 ans plus tard ont obtenu après la dose de rappel des titres rSBA et hSBA $\geq 1:8$ (études MenACWY-TT-062, MenACWY-TT-048, MenACWY-TT-059 et MenACWY-TT-088). Les MGT observées un mois après la vaccination de rappel indiquent que NIMENRIX déclenche l'acquisition d'une mémoire immunitaire contre les méningocoques des groupes A, C, W-135 et Y.

Pendant l'étude MenACWY-TT-048, la réponse à une dose de rappel a été évaluée chez des enfants vaccinés 4 ans auparavant, alors qu'ils étaient bambins, dans le cadre de l'étude MenACWY-TT-039 (tableau 18). Les enfants ont reçu une première dose et une dose de rappel du même vaccin, soit NIMENRIX ou un vaccin MenC-CRM. Une augmentation importante des MGT des rSBA et des hSBA a été observée entre l'évaluation précédant l'administration de la dose de rappel de NIMENRIX et celle ayant eu lieu un mois après cette dernière. Un an après l'administration de la dose de rappel de NIMENRIX, le taux de persistance des titres rSBA et hSBA $\geq 1:8$ était d'au moins 95,5 %.

Tableau 18 Réponse immunitaire (rSBA* et hSBA) avant la dose de rappel et 1 mois après chez des sujets vaccinés par NIMENRIX ou un vaccin MenC-CRM 4 ans auparavant (alors qu'ils étaient bambins; étude MenACWY-TT-048)**

Groupe	Réponse à	Point d'évaluation	rSBA*		hSBA**	
			N	MGT	N	MGT
A	NIMENRIX	Avant la dose de rappel	212	112	187	5
		Après la dose de rappel	214	7173	202	1343
C	NIMENRIX	Avant la dose de rappel	213	12	200	31
		Après la dose de rappel	215	4512	209	15 831
	MenC-CRM	Avant la dose de rappel	43	14	31	12
		Après la dose de rappel	43	3718	33	8646
W-135	NIMENRIX	Avant la dose de rappel	213	30	158	48
		Après la dose de rappel	215	10 950	192	14 411
Y	NIMENRIX	Avant la dose de rappel	213	37	123	30
		Après la dose de rappel	215	4585	173	6776

L'analyse de l'immunogénicité portait sur les sujets ayant reçu la dose de rappel suivant le protocole.

* Évaluation rSBA menée dans les laboratoires PHE au Royaume-Uni.

** Évaluation menée dans les laboratoires de GSK.

Lorsque NIMENRIX a été utilisé pour la vaccination de rappel après une primovaccination par le vaccin contre le méningocoque des sérogroupes ACWY conjugué à l'anatoxine diphtérique ou par un vaccin conjugué monovalent contre le MenC (étude MenACWY-TT-059 : primovaccination entre 10 et 25 ans; étude MenACWY-TT-088 : primovaccination entre 2 et 10 ans), les titres rSBA et hSBA ont été 48 à 340 fois plus élevés dans tous les groupes, et ils ont été $\geq 1:8$ chez 100 % des sujets.

Immunogénicité chez des sujets ayant d'abord reçu un vaccin antiméningococcique polysaccharidique non conjugué

Dans le cadre de l'étude MenACWY-TT-021 menée chez des sujets ayant entre 4,5 et 34 ans, on a comparé l'immunogénicité de NIMENRIX selon que ce vaccin était administré de 30 à 42 mois après un vaccin ACWY-PS ou à des sujets d'âge correspondant qui n'avaient reçu aucun vaccin antiméningococcique au cours des 10 années précédentes. On a observé une réponse immunitaire dirigée contre chacun des 4 sérogroupes (titres rSBA $\geq 1:8$) chez tous les sujets, peu importe leurs antécédents de vaccination antiméningococcique. Les MGT d'anticorps mesurés dans le sérum de lapin étaient significativement plus basses chez les sujets qui avaient reçu le vaccin ACWY-PS de 30 à 42 mois avant de recevoir NIMENRIX. Cependant, ces MGT d'anticorps dirigés contre les 4 sérogroupes ont augmenté après la vaccination; l'augmentation allait de 3,9 à 30,1 fois dans le groupe ayant reçu le vaccin ACWY-PS et de 11,8 à 246,0 fois dans le groupe sans vaccin ACWY-PS. Au moins 97,0 % des sujets du groupe avec vaccin ACWY-PS ont obtenu des titres rSBA $\geq 1:128$ contre les 4 sérogroupes après la vaccination.

Immunogénicité chez les enfants (de 2 à 17 ans) atteints d'asplénie fonctionnelle ou anatomique

L'étude MenACWY-TT-084 a servi à évaluer les réponses immunitaires provoquées par 2 doses (administrées à 2 mois d'intervalle) de NIMENRIX chez 43 sujets âgés de 2 à 17 ans atteints d'asplénie fonctionnelle ou anatomique et chez 43 sujets appariés selon l'âge et présentant une fonction splénique normale. Un mois après l'administration de la première dose, les taux de réponse au vaccin (un titre rSBA \geq 1:32 ou un titre rSBA \geq 4 fois plus élevé que le titre initial) à l'égard des groupes A, C, W-135 et Y, respectivement, étaient de 100 %, 92,5 %, 100 % et 97,5 % dans le groupe à risque et de 97,5 %, 97,5 %, 97,5 % et 100 % dans le groupe en bonne santé. Après l'administration de la deuxième dose, les taux de réponse au vaccin étaient de 100 % pour les quatre groupes de méningocoque, tant chez les sujets à risque que chez les sujets en bonne santé.

TOXICOLOGIE

Les données non cliniques ne font état d'aucun risque particulier chez l'humain sur les plans suivants : tolérance locale, toxicité aiguë et chronique, toxicité pour la reproduction et le développement, et fertilité.

Tableau 19 Études de toxicité non cliniques

Type d'étude et espèce étudiée	Voie d'administration et posologie	Résultats
Tolérance locale et toxicité aiguë Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	1 injection intramusculaire; dose totale chez l'humain	Aucun changement distinct lié au traitement en ce qui a trait aux signes cliniques locaux et généraux et au poids. Aucune anomalie macroscopique constatée au point d'injection. Légère réaction inflammatoire mononucléée constatée à l'examen microscopique des points d'injection, tant chez les témoins ayant reçu une solution saline que chez les sujets ayant reçu le vaccin MenACWY-TT.
Toxicité de doses répétées Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	5 injections intramusculaires à 2 semaines d'intervalle; dose totale chez l'humain par injection	Aucun changement lié au traitement en ce qui a trait aux signes cliniques locaux et généraux, à l'examen ophtalmoscopique, à la température corporelle rectale, aux résultats hématologiques et biochimiques ou au poids des organes. Inflammation très légère à légère dans les muscles ayant reçu l'injection; atténuation évidente au fil du temps et rétablissement bien défini 28 jours après la dernière dose. Aucun constat de changement histopathologique indésirable lié à la préparation du vaccin dans aucun tissu ou organe.
Toxicité pour la reproduction et le développement Rat Wistar	Injection intramusculaire 42 et 28 jours avant l'accouplement et aux jours 6, 8, 11 et 15 de la gestation; 2/5 de la dose totale chez l'humain par injection (200 mL)	Aucun effet lié au traitement en ce qui a trait à la toxicité maternelle, au développement prénatal (y compris les anomalies externes, viscérales et squelettiques) ou au développement postnatal.

RÉFÉRENCES

1. Baxter R, Baine Y, Ensor K, Bianco V, Friedland L, Miller J. (2011). Immunogenicity and Safety of an Investigational Quadrivalent Meningococcal ACWY Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine in Healthy Adolescents and Young Adults 10 to 25 Years of Age. *Pediatric Infectious Disease Journal*; 30(3):e41-48.
2. Bernal N, Huang L, Dubey AP, Jain H, Bavdekar A *et al.* (2011). Safety and immunogenicity of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine in adolescents and adults. (2011). *Human Vaccines*; 7(2):239-247.
3. Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, Halperin S, Vaudry W *et al.* (2009). The Impact of Childhood Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccine Programs in Canada. *The Pediatric Infectious Disease Journal*; 28(3):220-224.
4. Knuf M, Kieninger-Baum D, Habermehi P, Mutton P, Maurer H, Vink Pl. (2010). A dose-range study assessing immunogenicity and safety of one dose of a new candidate meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine administered in the second year of life and in young children. *Vaccine*; 28:744-753.
5. Knuf M, Pantazi-Chatzikonstantinou A, Pflerschinger U, Tichmann-Schumann I, Maurer H *et al.* (2011). An investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine co-administered with Infanrix™ hexa is immunogenic, with an acceptable safety profile in 12–23-month-old children. *Vaccine*; 29:4264-4273.
6. Law D, Lorange M, Ringuette L, Dion R, Giguère M *et al.* (2006). Invasive Meningococcal Disease in Quebec, Canada, Due to an Emerging Clone of ST-269 Serogroup B Meningococci with Serotype Antigen 17 and Serosubtype Antigen P1.19 (B:17:P1.19).
7. Le Saux N, Bettinger JA, Wootton S *et al.* (2009). Profile of serogroup Y meningococcal infections in Canada: Implications for vaccine selection. *Canadian Journal of Infectious Diseases, Medical Microbiology*; 20(4):e130-134.
8. Memish ZA, Dbaibo G, Montellano M, Verghese V, Jain H *et al.* (2011). Immunogenicity of a Single Dose of Tetravalent Meningococcal Serogroups A, C, W-135, and Y Conjugate Vaccine Administered to 2- to 10-year-olds Is Noninferior to a Licensed- ACWY Polysaccharide Vaccine With an Acceptable Safety Profile. *The Pediatric Infectious Disease Journal*; 30(4):e56-62.
9. Ostergaard L, Lebacqz E, Poolman J, Maechler G, Boutriau D. (2009). Immunogenicity, reactogenicity and persistence of meningococcal A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid candidate conjugate (MenACWY-TT) vaccine formulations in adolescents aged 15-25 years. *Vaccine*; 27:161-168.

10. Ostergaard L, Silfverdal SA, Berglund J, Flodmark C-E, West C *et al.* (2012). A tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic and well-tolerated when co-administered with Twinrix® in subjects aged 11-17 years: An open, randomized, controlled trial. *Vaccine*; 30:774-783.
11. Agence de la santé publique du Canada. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC), Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Mise à jour des recommandations concernant la méningococcie et le vaccin conjugué contre le méningocoque. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. Avril 2009; Volume 36, DCC-3:1-40.
12. Agence de la santé publique du Canada. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC), Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur le vaccin conjugué contre le méningocoque, sérogroupe A, C, Y et W-135. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. Mai 2007; DCC-33.
13. Agence de la santé publique du Canada. Méningococcie. 2001. Adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/info/infmn-fra.php>. Consulté le 25 août 2011.
14. Agence de la santé publique du Canada. Surveillance accrue des méningococcies invasives au Canada : du 1^{er} janvier 2002 au 31 décembre 2003 - Avril 2006. Adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/06vol32/rm3208a-fra.php>. Consulté le 25 août 2011.
15. Agence de la santé publique du Canada. La méningococcie invasive. <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vpd-mev/meningococcal-fra.php>.
16. Vesikari T, Karvonen A, Bianco V, VanderWielen M, Miller J. (2011). Tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine is well tolerated and immunogenic when co-administered with measles–mumps–rubella–varicella vaccine during the second year of life: An open, randomized controlled trial. *Vaccine*; 29:4274-4284.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

NIMENRIX®

Vaccin polysaccharidique conjugué contre le méningocoque des groupes A, C, W-135 et Y

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de NIMENRIX pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de NIMENRIX. Pour toute question au sujet de ce vaccin, communiquez avec votre professionnel de la santé.

AU SUJET DE CE VACCIN

Les raisons d'utiliser ce vaccin :

NIMENRIX est un vaccin qui peut être administré aux nourrissons, dès l'âge de 6 semaines, aux enfants, aux adolescents et aux adultes, jusqu'à l'âge de 55 ans, pour les protéger contre les infections causées par les bactéries *Neisseria meningitidis* de types A, C, W-135 et Y.

Les infections le plus souvent causées par les bactéries *Neisseria meningitidis* de types A, C, W-135 et Y sont la méningite (infection des membranes qui enveloppent le cerveau) et la septicémie (infection du sang). Ces maladies peuvent être extrêmement infectieuses et sont parfois mortelles.

Comme n'importe quel autre vaccin, NIMENRIX pourrait ne pas conférer une protection complète à toutes les personnes qui ont été vaccinées.

NIMENRIX ne protégera que contre les infections causées par les types de *Neisseria meningitidis* compris dans ce vaccin.

Les effets de ce vaccin :

NIMENRIX agit en stimulant la production d'anticorps dirigés contre les bactéries. Il ne peut pas causer de maladies liées à ces bactéries.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce vaccin :

Veillez consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

L'ingrédient médicamenteux est :

Chaque dose de 0,5 mL de NIMENRIX contient 5 microgrammes de polysaccharides capsulaires de *Neisseria meningitidis* de chacun des types A, C, W-135 et Y couplés individuellement à un vecteur protéique, l'anatoxine tétanique.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Chaque dose de NIMENRIX contient les ingrédients non médicamenteux suivants :

- Poudre : saccharose, trométamol
- Diluant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

La présentation :

NIMENRIX est offert sous forme de poudre à reconstituer avec un diluant avant l'injection.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Vous ne devez pas recevoir NIMENRIX si vous avez déjà eu une réaction allergique à ce vaccin ou à l'un de ses composants. Les signes d'une réaction allergique peuvent comprendre une éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, l'essoufflement et l'enflure du visage ou de la langue.

AVANT de recevoir NIMENRIX, parlez à votre professionnel de la santé si :

- vous ou votre enfant souffrez d'une infection sévère accompagnée d'une forte fièvre. La vaccination sera reportée jusqu'à la guérison d'une telle infection. Une infection légère telle qu'un rhume ne devrait pas poser de problème, mais parlez-en d'abord à votre professionnel de la santé;
- vous ou votre enfant avez un problème de saignement ou avez facilement des ecchymoses (des bleus);
- vous ou votre enfant êtes atteint d'un trouble qui affaiblit le système immunitaire, comme l'infection par le VIH ou des déficits en complément, ou prenez des médicaments qui suppriment la fonction immunitaire (par exemple, l'éculizumab). Il se pourrait que NIMENRIX n'exerce pas tous ses effets bénéfiques dans de tels cas ou vous ou votre enfant pourriez toujours présenter un risque plus élevé d'avoir une maladie causée par le méningocoque des groupes A, C, W-135 et Y même si vous développez des anticorps à la suite de la vaccination par NIMENRIX;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

Un évanouissement peut survenir après, voire avant n'importe quelle injection à l'aiguille; si vous ou votre enfant avez déjà perdu conscience à l'occasion d'une injection, informez-en votre professionnel de la santé.

INTERACTIONS AVEC CE VACCIN

Si vous ou votre enfant prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente

libre, ou si vous ou votre enfant avez reçu récemment un autre vaccin, dites-le à votre professionnel de la santé.

NIMENRIX pourrait être moins efficace si vous ou votre enfant prenez des médicaments qui nuisent à l'efficacité du système immunitaire à combattre les infections.

NIMENRIX peut être administré en même temps que d'autres vaccins comme les vaccins contre l'hépatite A et l'hépatite B, le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, le vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle, le vaccin conjugué contre 10 types de pneumocoques ou le vaccin contre la grippe saisonnière sans adjuvant.

Au cours des deux premières années de la vie de votre enfant, NIMENRIX peut également être administré en même temps que, ou au moins un mois avant, le vaccin contre la diphtérie, la coqueluche (acellulaire) et le tétanos (DCaT), y compris le vaccin DCaT qui protège aussi contre l'hépatite B, la poliomyélite (inactivé) ou *Haemophilus influenzae* de type B, comme le vaccin DCaT-VHB-Polio-Hib, et le vaccin conjugué contre 13 types de pneumocoques.

Chez les personnes âgées de 9 à 25 ans, NIMENRIX peut être administré en même temps qu'un vaccin contre le virus du papillome humain (types 16 et 18) et qu'un vaccin combiné contre la diphtérie (dose réduite de l'antigène), le tétanos et la coqueluche (composant acellulaire).

Si on administre NIMENRIX en même temps qu'un autre vaccin injectable, on changera de point d'injection pour chaque vaccin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

Dose habituelle :

NIMENRIX sera injecté dans un muscle du bras ou de la cuisse par un professionnel de la santé.

NIMENRIX s'administre sous la forme d'une injection de 0,5 mL.

Primovaccination

Nourrissons âgés de 6 semaines à moins de 6 mois

Votre enfant recevra 2 injections à 2 mois d'intervalle, p. ex., à l'âge de 2 mois et de 4 mois (la première injection peut être administrée dès l'âge de 6 semaines).

Personnes âgées de 6 mois à 55 ans

Les nourrissons de 6 mois ou plus, les enfants, les adolescents et les adultes doivent recevoir une seule dose de vaccin.

Doses de rappel

Nourrissons âgés de 6 semaines à moins de 12 mois

Une dose de rappel à l'âge de 12 mois, au moins 2 mois après l'administration de la dernière dose de NIMENRIX.

Personnes de 12 mois ou plus vaccinées auparavant

Si vous ou votre enfant avez déjà reçu une dose de NIMENRIX ou de tout autre vaccin contre le méningocoque, veuillez en informer votre médecin.

Votre médecin vous indiquera si vous ou votre enfant devez recevoir une dose additionnelle de NIMENRIX et à quel moment se fera cette injection, en particulier si vous ou votre enfant :

- avez reçu votre première dose entre 6 et 14 mois et si vous présentez un risque particulier de contracter une infection causée par une bactérie *Neisseria meningitidis* de types W-135 ou Y;
- avez reçu votre dose de vaccin il y a plus d'un an environ et risquez de contracter une infection causée par une bactérie *Neisseria meningitidis* de type A;
- avez reçu votre première dose entre 12 et 23 mois et si vous présentez un risque particulier de contracter une infection causée par une bactérie *Neisseria meningitidis* de types A, C, W-135 ou Y.

On vous indiquera quand vous devrez revenir ou ramener votre enfant pour la prochaine injection. Si vous ou votre enfant ratez l'une des injections prévues, vous devrez absolument prendre un autre rendez-vous pour cette injection.

Veillez à ce que vous ou votre enfant receviez toutes les doses de la série de vaccination.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Comme tous les médicaments, les vaccins peuvent causer des problèmes graves, comme une réaction allergique sévère. Le risque que NIMENRIX cause des problèmes graves est extrêmement faible. Par ailleurs, ce risque est beaucoup plus faible que le risque lié au fait de contracter une infection à méningocoque.

Chez les nourrissons, les adolescents et les adultes, les effets indésirables très courants (plus d'une dose du vaccin sur 10) suivant la vaccination par NIMENRIX ont été la perte de

l'appétit, l'irritabilité, la somnolence, les maux de tête, la fièvre, l'enflure, la douleur et la rougeur au point d'injection et la fatigue.

Les effets courants (dans plus d'une dose sur 100) suivant la vaccination par NIMENRIX ont été des symptômes gastro-intestinaux y compris la diarrhée, les nausées, les vomissements, un hématome au point d'injection et une éruption cutanée (chez les nourrissons).

Les effets peu courants (dans plus d'une dose sur 1000) suivant la vaccination par NIMENRIX ont été l'insomnie, des pleurs, des étourdissements, une sensation ou une sensibilité réduites, principalement au niveau de la peau, des démangeaisons, des éruptions cutanées, des muscles endoloris, des douleurs aux extrémités (douleur dans les membres), un état de malaise général et des réactions au point d'injection (comme une bosse dure au point d'injection, démangeaisons, sensation de chaleur et perte de sensation).

En général, les effets indésirables les plus fréquents durant les études cliniques ne duraient qu'un ou deux jours et n'étaient pas sévères.

L'effet secondaire additionnel suivant a été signalé depuis que le vaccin est sur le marché, de sorte que sa fréquence ne peut être estimée à partir des données existantes : enflure importante du membre où a été injecté le vaccin accompagnée d'une rougeur.

Communiquez avec votre professionnel de la santé dès que possible si vous ou votre enfant ne vous sentez pas bien après avoir reçu NIMENRIX.

Ne soyez pas alarmé par cette liste d'effets secondaires possibles. Il se peut que vous ou votre enfant ne présentiez aucun effet secondaire à la suite de la vaccination.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si NIMENRIX cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER LE VACCIN

Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler. Laisser le produit dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des vaccins, l'Agence de la santé publique du Canada recueille des exposés de cas sur les effets secondaires suivant l'immunisation.

À l'intention des professionnels de la santé :

Si un patient a un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez remplir le *Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI)* et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de [votre province ou territoire](#).

À l'intention du grand public :

Si vous avez un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez demander à votre médecin, infirmière ou pharmacien de remplir le *Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI)*.

Si vous avez des questions ou éprouvez des difficultés à communiquer avec votre unité locale de services de santé, veuillez communiquer directement avec la Section de la sécurité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada :

**par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-844-0018
par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-844-5931
par courriel : caefi@phac-aspc.gc.ca
par le biais du site Web : <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php>**

**par courrier :
Agence de la santé publique du Canada
Section de la sécurité des vaccins
130, chemin Colonnade
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9 Indice de l'adresse 6502A**

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de les déclarer à l'Agence de la santé publique du Canada. L'Agence de la santé publique du Canada ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.pfizer.ca ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada SRI, au 1-800-463-6001 (Information pharmaceutique).

Pfizer Canada SRI a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 25 septembre 2020