MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

BEXSERO

Vaccin à constituants multiples contre le méningocoque du groupe B (recombinant, adsorbé)

Suspension pour injection

Agent d'immunisation active pour la prévention de la méningococcie

Code ATC : J07AH09

GlaxoSmithKline Inc.
100 Milverton Drive
Suite 800
Mississauga (Ontario)
L5R 4H1

Date de l'autorisation initiale :
6 décembre 2013

Date de révision :
31 mars 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 257000

©2022 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	JUIN-2020

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... 4

1 INDICATIONS..... 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 4

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 4

4.4 Administration 5

5 SURDOSAGE 5

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 5

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... 6

7.1 Populations particulières..... 8

7.1.1 Femmes enceintes 8

7.1.2 Femmes qui allaitent 8

7.1.3 Enfants (< 2 mois) 8

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)..... 9

8 EFFETS INDÉSIRABLES 9

8.1 Aperçu des effets indésirables 9

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques 9

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants 26

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 26

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants 27

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 27
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 27
9.4 Interactions médicament-médicament 27
9.5 Interactions médicament-aliment 28
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 28
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 28
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 28
10.1 Mode d'action 28
10.2 Pharmacodynamie 30
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 30
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 31
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 32
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 32
14 ÉTUDES CLINIQUES 33
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude 33
14.4 Immunogénicité 37
15 MICROBIOLOGIE 51
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 51
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 53

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BEXSERO est indiqué pour l'immunisation active contre la méningococcie invasive due aux souches de *N. meningitidis* du sérogroupe B (MenB) chez les personnes âgées de 2 mois à 25 ans.

Sur le plan épidémiologique, l'expression des antigènes compris dans le vaccin varie entre souches de MenB présentes dans les populations, mais les méningocoques qui expriment ces antigènes en quantité suffisante devraient être sensibles à l'action destructrice des anticorps formés à la suite de l'administration du vaccin (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

1.1 Enfants

Enfants (< 2 mois) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée.

2 CONTRE-INDICATIONS

BEXSERO est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité à ce vaccin, à tout ingrédient entrant dans la préparation de ce vaccin ou de son contenant.

Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE de cette monographie.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Âge à l'administration de la première dose	Doses de primovaccination	Intervalles entre les doses de primovaccination	Dose de rappel
Nourrissons, de 2 à 5 mois	**Schéma posologique 3+1**		
	Trois doses de 0,5 mL chacune	Au moins 1 mois	1 dose de rappel au cours de la 2e année de vie; intervalle d'au moins 6 mois entre la primovaccination et la dose de rappel*.
	Schéma posologique 2+1		
	Deux doses de 0,5 mL chacune	Au moins 2 mois	1 dose de rappel au cours de la 2e année de vie; intervalle d'au moins 6 mois entre la primovaccination et la dose de rappel*.
Nourrissons, de 6 à 11 mois	Deux doses de 0,5 mL chacune	Au moins 2 mois	1 dose de rappel au cours de la 2e année de vie; intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel*.
Enfants,	Deux doses de	Au moins 2 mois	1 dose de rappel; intervalle de 12 à

de 12 à 23 mois	0,5 mL chacune		23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel*.
Enfants, adolescents et adultes, de 2 à 25 ans	Deux doses de 0,5 mL chacune	Au moins 1 mois	1 dose de rappel à envisager chez les personnes exposées à un risque continu d'infection méningococcique, d'après les recommandations des lignes directrices.

* La nécessité de doses supplémentaires et le moment où elles devraient être administrées n'ont pas été déterminés (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

Il n'existe pas suffisamment de données en matière d'innocuité et d'efficacité pour conclure que BEXSERO et les autres vaccins contre le méningocoque du groupe B peuvent être utilisés de façon interchangeable pour compléter la série vaccinale. Par conséquent, il est recommandé aux sujets recevant une première dose de BEXSERO de suivre jusqu'à la fin le calendrier de vaccination par BEXSERO.

4.4 Administration

BEXSERO s'administre par injection intramusculaire profonde, de préférence sur la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson et le muscle deltoïde (partie supérieure du bras) chez les plus âgés.

Si on administre plus d'un vaccin à la fois, on injectera chaque vaccin à un endroit différent. Ne jamais injecter BEXSERO par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique. Ne jamais mélanger BEXSERO avec d'autres vaccins dans une même seringue.

Ne jamais mélanger BEXSERO avec d'autres produits médicinaux.

5 SURDOSAGE

Il n'existe pas de données sur le surdosage de BEXSERO. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller les fonctions vitales et d'envisager de traiter les symptômes.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des vaccins pour la tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que le contrôle de la sécurité, les professionnels de la santé doivent enregistrer l'heure et la date d'administration, la quantité de dose administrée (le cas échéant), le site anatomique et la voie d'administration, la marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date d'expiration.

BEXSERO est offert en seringue préremplie (verre de type I) contenant 0,5 mL de suspension.

Le capuchon de la seringue peut contenir du latex de caoutchouc naturel (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Offert en boîtes de 1 ou 10 seringues, avec ou sans aiguilles.

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Suspension pour injection. Chaque dose de 0,5 mL renferme : Protéine NHBA hybride recombinante de *Neisseria meningitidis* du sérogroupe B, 50 mcg[1,2,3]. Protéine NadA recombinante de *Neisseria meningitidis* du sérogroupe B, 50 mcg[1,2,3]. Protéine fHbp hybride recombinante de *Neisseria meningitidis* du sérogroupe B, 50 mcg[1,2,3]. Protéine PorA P1.4 sous forme de vésicule de membrane externe (VME) de la souche NZ98/254 de *Neisseria meningitidis* du sérogroupe B, 25 mcg[2]. [1] Produite par *Escherichia coli* par technique de l'ADN recombinant. [2] Adsorbée sur de l'hydroxyde d'aluminium (0,5 mg d'aluminium). [3] Antigène NHBA (protéine méningococcique de liaison à l'héparine), antigène NadA (adhésine A de *Neisseria*), antigène fHbp (protéine méningococcique de liaison au facteur H).	Chlorure de sodium (3,125 mg), eau pour injection, histidine (0,776 mg), hydroxyde d'aluminium (1,5 mg), saccharose (10 mg). Résidu* : kanamycine.

* Entrant dans le processus de fabrication.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme tous les vaccins, BEXSERO pourrait ne pas protéger toutes les personnes qui le reçoivent. On ne s'attend pas à ce que BEXSERO confère une protection contre toutes les souches de MenB en circulation.

Les constituants antigéniques du vaccin BEXSERO sont également exprimés par des méningocoques appartenant à d'autres sérogroupes que le groupe B. Cependant, le pouvoir de protection de BEXSERO contre la méningococcie invasive due à d'autres sérogroupes n'a pas été étudié. Par conséquent, on ne peut pas présumer que ce vaccin offre une protection contre la méningococcie invasive due à d'autres sérogroupes.

Ne pas injecter par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique.

Comme c'est le cas pour tout vaccin injectable, il faut toujours se tenir prêt à offrir un traitement et une surveillance appropriés au cas où l'administration de BEXSERO serait suivie d'une réaction anaphylactique.

Des réactions liées à l'anxiété, incluant des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress peuvent survenir en association avec la vaccination, en raison de la réaction psychogène à l'injection avec une aiguille (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter les blessures en cas d'évanouissement.

Il existe peu de données sur l'emploi de BEXSERO en présence de maladies chroniques.

Comme c'est le cas pour tout vaccin injectable indiqué chez l'enfant, l'administration de BEXSERO comporte un risque d'apnée, et il faut envisager de surveiller la fonction respiratoire durant une période de 48 à 72 heures après la primovaccination du nourrisson né bien avant terme (≤ 28 semaines de grossesse), particulièrement en présence d'antécédents d'immaturité de l'appareil respiratoire. Comme la vaccination est très bénéfique chez ce type de nourrisson, elle ne doit pas être refusée ou retardée.

Le capuchon de la seringue peut contenir du latex de caoutchouc naturel. Même si le risque de réaction allergique est très faible, le professionnel de la santé doit peser ce risque et les bienfaits de la vaccination avant d'administrer ce vaccin aux personnes qui ont des antécédents connus d'hypersensibilité au latex.

Les premières étapes de la fabrication du vaccin comportent l'emploi de kanamycine, mais cet antibiotique est éliminé à la fin du procédé de fabrication. Si toutefois il reste de la kanamycine dans le produit final, la quantité restante est inférieure à 0,01 microgramme par dose de vaccin. L'utilisation sécuritaire de BEXSERO chez les personnes sensibles à la kanamycine n'a pas été établie.

Adultes

Il existe peu de données sur l'innocuité et l'immunogénicité de BEXSERO chez les personnes de plus de 25 ans. L'innocuité et l'immunogénicité de BEXSERO n'ont pas été établies chez les plus de 50 ans. Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 14 ÉTUDES CLINIQUES.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

BEXSERO a une incidence minime, voire nulle sur la capacité de conduire une voiture ou de faire fonctionner des machines. Cependant, certains des effets mentionnés à la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES peuvent nuire temporairement à la capacité de conduire une voiture ou de faire fonctionner des machines.

Maladie fébrile

Comme celle de nombreux autres vaccins, l'administration de BEXSERO peut entraîner une élévation de la température corporelle chez le nourrisson et l'enfant (âgé de moins de 2 ans). L'administration prophylactique d'acétaminophène au moment de la vaccination et peu de temps après peut réduire la fréquence et l'intensité des réactions fébriles postvaccinales chez le nourrisson et l'enfant (âgé de moins de 2 ans).

L'administration de BEXSERO doit être reportée en présence de maladie fébrile aiguë grave. Cependant, la présence d'une infection sans gravité, comme un rhume banal, n'est pas une raison de

reporter la vaccination.

Hématologique

Ce vaccin ne doit pas être administré en présence de thrombocytopénie, d'hémophilie ou de tout trouble de la coagulation constituant une contre-indication à l'injection intramusculaire, sauf si les bienfaits éventuels l'emportent nettement sur les risques liés à l'administration.

Immunitaire

Chez les sujets dont la réponse immunitaire est altérée, soit en raison d'un traitement immunosuppresseur, d'un trouble génétique ou d'autres causes, il se peut que l'immunisation active suscite une formation réduite d'anticorps. Des données sur l'immunogénicité sont disponibles chez les sujets présentant un déficit en complément et chez les sujets présentant une dysfonction splénique ou une asplénie (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

Les personnes recevant un traitement qui inhibe l'activation de la voie terminale du complément (par exemple, l'éculizumab) demeurent exposées à un risque accru de maladie invasive causée par *Neisseria meningitidis* du groupe B même après la vaccination par BEXSERO.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de BEXSERO sur la fertilité humaine. L'exposition de lapines à BEXSERO avant l'accouplement et durant la gestation n'a pas eu d'effet observable sur la fertilité.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données cliniques suffisantes sur l'exposition à BEXSERO durant la grossesse. Le risque lié à l'emploi de BEXSERO chez la femme enceinte est inconnu. Néanmoins, la vaccination ne doit pas être refusée en présence d'un risque manifeste d'infection méningococcique.

Données précliniques
Les données sur la génésotoxicité du vaccin chez le lapin n'ont pas démontré d'effets nuisibles directs ou indirects sur la gestation, le développement embryofoetal ou la parturition (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si BEXSERO est excrété dans le lait maternel. Il faut peser le risque et les bienfaits avant de prendre la décision de vacciner la mère qui allaite.

Données précliniques
Lors d'une étude chez le lapin, on n'a pas observé d'effet sur le développement postnatal des petits allaités par des mères ayant été vaccinées, et ce, jusqu'au 29e jour de l'allaitement.

7.1.3 Enfants (< 2 mois)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans le cadre des essais cliniques, les effets indésirables locaux et généraux rapportés le plus souvent après l'administration de BEXSERO ont été : sensibilité, érythème, induration, fièvre, irritabilité, pleurs anormaux, somnolence chez les nourrissons et les enfants (de moins de 2 ans) et douleur, érythème, induration, malaise, céphalées, myalgie chez les adolescents et les adultes. Le recours aux antipyrétiques a également été plus fréquent chez les nourrissons qui avaient reçu BEXSERO avec les vaccins usuels. La fièvre a été de fréquence similaire après l'administration de BEXSERO seul qu'à celle des vaccins usuels, systématiquement offerts aux nourrissons durant les essais cliniques. La plupart des réactions mentionnées sur demande étaient passagères et peu ou modérément intenses. Aucune augmentation de l'incidence ou de la gravité des effets indésirables n'a été observée avec les injections de primovaccination subséquentes à la première.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle. La caractérisation du profil d'innocuité de BEXSERO repose sur les données issues de la population évaluable sur le plan de l'innocuité de 22 études principales et de prolongation réunissant au total 10 913 sujets (âgés d'au moins 2 mois) qui ont reçu au moins 1 dose de BEXSERO. Parmi ces sujets, on dénombrait 6837 nourrissons (âgés de moins de 2 ans; études V72P6, P9, P12, P12E1, P13, P13E1, P16 et V72_28) et 1503 enfants (âgés de 2 à 10 ans; études V72P6E1, P9E1, P12E1, P12E2, P13E2, V72_28 et V72_28E1), 1845 adolescents (âgés de 11 à 17 ans; études V72P10 et V72_41) et 1180 adultes (âgés de plus de 17 ans; études V72P4, V72P5, V72_29, V72_37, V72_59, V72_74 et V102_03), respectivement.

Durant les études cliniques, les données sur les réactions locales mentionnées sur demande (sensibilité douloureuse au toucher ou douleur, érythème, enflure et induration) et les réactions indésirables générales (modification de l'appétit, somnolence, irritabilité, pleurs inhabituels, vomissements, diarrhée, éruption cutanée, fièvre ≥ 38 °C chez les nourrissons et les enfants [âgés de moins de 2 ans]; myalgie, arthralgie, nausées, malaise, céphalées et fièvre chez les adolescents et les adultes) ont été recueillies au cours des 7 jours suivant la vaccination (jour de la vaccination et 6 jours suivants). La plupart de ces réactions étaient légères ou modérées et ont cédé en l'espace de 48 heures après l'administration de BEXSERO.

<u>Nourrissons et enfants (âgés de moins de 2 ans)</u>

Pendant les études cliniques portant sur les nourrissons, la fièvre a été de fréquence comparable après l'administration de BEXSERO seul qu'à celle des vaccins usuels, systématiquement offerts aux nourrissons (PREVNAR* : vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué [protéine diphtérique

CRM197]; et INFANRIX HEXA : anatoxines diphtérique et tétanique associées à un vaccin anticoquelucheux acellulaire, un vaccin anti-hépatite B recombinant adsorbé, un vaccin antipoliomyélitique inactivé et un vaccin conjugué adsorbé anti-*Hæmophilus influenzæ* de type b,. La fièvre a été plus fréquente quand BEXSERO était injecté avec les vaccins usuels. Le recours aux antipyrétiques a également été plus fréquent chez les nourrissons qui avaient reçu BEXSERO avec les vaccins usuels chez les nourrissons. Chez les enfants qui ont fait de la fièvre, cet effet indésirable a généralement évolué de manière prévisible, pour céder en l'espace de 48 heures après la vaccination dans la majorité des cas.

La caractérisation de l'innocuité de BEXSERO chez les nourrissons et les enfants (âgés de moins de 2 ans) repose principalement sur les données issues de 3 études : études V72P12 et V72P13 menées chez des nourrissons de 2 mois, et étude V72P13E1 portant sur des enfants âgés de 12 à 13 mois. Durant les études V72P12 et V72P13, le principal calendrier de vaccination examiné comportait l'administration de 3 doses de BEXSERO (primovaccination) aux deuxième, quatrième et sixième mois de la vie. L'étude V72P12 a également porté sur un calendrier accéléré comportant l'administration des 3 doses aux deuxième, troisième et quatrième mois de la vie. BEXSERO a été administré systématiquement avec les vaccins usuels INFANRIX HEXA et PREVNAR*, sauf dans un groupe de participants à l'étude V72P12 qui ont reçu BEXSERO seul à l'âge de 2, 4 et 6 mois, et les vaccins usuels à l'âge de 3, 5 et 7 mois. Durant l'étude V72P13E1, qui était un volet de prolongation de l'étude V72P13, les sujets qui avaient reçu BEXSERO à l'âge de 2, 4 et 6 mois ont reçu une quatrième dose de BEXSERO à l'âge de 12 mois; les sujets témoins qui n'avaient reçu que les vaccins usuels durant l'étude V72P13 (sujets dits non vaccinés) ont fait l'objet d'une vaccination de rattrapage comportant l'injection de 2 doses de BEXSERO à l'âge de 12 et 14 mois ou de 13 et 15 mois.

Effets indésirables mentionnés sur demande

Schéma posologique 3+1 chez le nourrisson

Les données sur les réactions locales ou générales rapportées après l'administration de BEXSERO aux nourrissons à l'âge de 2, 4 et 6 mois sont exposées aux tableaux 3 et 4. La plupart des réactions ont été passagères et leur fréquence n'a marqué aucune tendance nettement à la hausse après l'injection des doses suivantes. Le tableau de réactogénicité s'est révélé comparable chez les nourrissons qui avaient reçu BEXSERO à l'âge de 2, de 3 et de 4 mois.

La fièvre (≥ 38 °C) a été plus fréquente après l'administration de BEXSERO avec les vaccins usuels, qu'après celle d'un vaccin conjugué anti-méningocoque C (MENJUGATE) avec les vaccins usuels, ou celle des vaccins usuels seuls (tableau 3). Chez la majorité des sujets ayant reçu BEXSERO, la fièvre s'est manifestée au cours des 6 heures suivant la vaccination, pour se révéler passagère et céder en l'espace de 48 heures. L'expression clinique de cet effet indésirable a été semblable après l'administration de chacune des trois doses de BEXSERO. Chez les sujets qui avaient fait de la fièvre après avoir reçu BEXSERO, la probabilité de faire encore de la fièvre après l'administration des doses suivantes avait tendance à être plus grande.

Un antipyrétique a été administré à un plus grand nombre de sujets qui avaient reçu BEXSERO avec les vaccins usuels que de sujets ayant reçu BEXSERO seul ou les vaccins usuels seuls (tableau 3). Même si la fièvre a été plus fréquente chez les sujets qui avaient reçu BEXSERO avec les vaccins usuels, les cas nécessitant une consultation médicale ont été rares et de fréquence comparable après l'administration du vaccin MENJUGATE avec les vaccins usuels et celle des vaccins usuels seuls (tableau 3).

La fréquence des réactions générales a été comparable après l'administration de BEXSERO avec les vaccins usuels à intervalles de 2 mois (mois 2, 4 et 6) ou de 1 mois (mois 2, 3 et 4). Chez les sujets qui avaient reçu BEXSERO seul à l'âge de 2, 4 et 6 mois, la fréquence de la fièvre a été plus faible (de 26 à 41 % pour les 3 doses) et comparable à la fréquence observée après l'administration des vaccins usuels seulement.

Tableau 2 Pourcentage des nourrissons ayant présenté des réactions locales au cours des 7 jours suivant l'injection de BEXSERO avec les vaccins usuels (INFANRIX HEXA, PREVNAR*) à l'âge de 2, 4 et 6 mois

	Réactions au point d'injection (graves ou > 100 mm[a]); pourcentage des sujets			
	Dose	**BEXSERO[b]**	**INFANRIX HEXA[c]**	**Prevnar[d]**
	1	**N = 3101**	**N = 3102**	**N = 3102**
	2	**N = 3044**	**N = 3047**	**N = 3047**
	3	**N = 3019**	**N = 3023**	**N = 3022**
Sensibilité douloureuse au toucher	1	66 (14)	56 (11)	54 (11)
	2	66 (14)	57 (11)	55 (11)
	3	65 (14)	58 (12)	56 (11)
Érythème	1	60 (< 1)	46 (0)	41 (0)
	2	63 (0)	57 (0)	49 (0)
	3	64 (< 1)	58 (0)	52 (0)
Induration	1	51 (0)	33 (0)	25 (0)
	2	54 (0)	47 (0)	35 (0)
	3	55 (0)	49 (0)	36 (0)
Enflure	1	26 (< 1)	16 (0)	13 (0)
	2	27 (< 1)	21 (0)	17 (0)
	3	31 (< 1)	23 (0)	19 (0)

[a] Grave sensibilité douloureuse au toucher : enfant qui pleure quand le membre où a été injecté le vaccin est mobilisé; érythème, induration et enflure graves : > 100 mm;
[b] BEXSERO : données regroupées (études V72P12 et V72P13) sur l'administration simultanée de BEXSERO et des vaccins usuels (INFANRIX HEXA, PREVNAR*) à l'âge de 2, 4 et 6 mois;
[c] Administration d'INFANRIX HEXA à l'âge de 2, 4 et 6 mois (études V72P12 et V72P13);
[d] Administration de PREVNAR* à l'âge de 2, 4 et 6 mois (études V72P12 et V72P13).

Tableau 3 Pourcentage des nourrissons ayant présenté des réactions générales au cours des 7 jours suivant l'injection de BEXSERO avec les vaccins usuels (INFANRIX HEXA, PREVNAR*) à l'âge de 2, 4 et 6 mois

		Réactions générales (graves[a]); pourcentage des sujets		
	Dose	**BEXSERO et vaccins usuels[b]**	**MENJUGATE et vaccins usuels[c]**	**Vaccins usuels seulement[d]**
	1	**N = 3102**	**N = 490**	**N = 659**
	2	**N = 3046-3048**	**N = 478-479**	**N = 654**
	3	**N = 3023-3024**	**N = 470-471**	**N = 651**
Modif. de l'appétit	1	51 (3)	31 (1)	30 (2)
	2	44 (3)	32 (1)	25 (< 1)
	3	43 (3)	29 (1)	25 (2)
Somnolence	1	72 (3)	58 (4)	56 (2)
	2	64 (2)	45 (1)	42 (< 1)
	3	53 (1)	35 (1)	32 (< 1)
Vomissements	1	13 (1)	11 (< 1)	7 (< 1)
	2	13 (< 1)	11 (1)	6 (< 1)
	3	12 (< 1)	9 (< 1)	7 (< 1)
Diarrhée	1	24 (1)	20 (1)	17 (1)
	2	22 (1)	15 (< 1)	17 (< 1)
	3	18 (1)	13 (1)	12 (< 1)
Irritabilité	1	79 (6)	55 (3)	61 (2)
	2	79 (7)	58 (4)	62 (3)
	3	76 (6)	49 (3)	54 (1)
Pleurs inhabituels	1	69 (5)	52 (3)	41 (2)
	2	66 (5)	50 (4)	40 (2)
	3	56 (4)	39 (3)	30 (2)
Éruption cutanée (urticaire)	1	5 (1)	4 (< 1)	3 (1)
	2	6 (2)	4 (< 1)	5 (1)
	3	5 (1)	3 (0)	5 (1)
		Autres résultats mentionnés sur demande		
Fièvre ≥ 38 °C[e] (≥ 40 °C)	1	75 (< 1)	46 (0)	44 (< 1)
	2	79 (1)	63 (< 1)	59 (< 1)
	3	69 (1)	42 (0)	50 (1)
Médication analgésique ou antipyrétique[f]	1	75	40	43
	2	81	52	52
	3	71	36	45
Fièvre motivant une consultation médicale[g]	1	1	1	1
	2	1	1	< 1
	3	1	2	1

[a] Définition des réactions graves : modif. de l'appétit : enfant qui refuse > 2 boires; somnolence : enfant qui dort la plupart du temps, difficile à réveiller; vomissements : faible ou aucune ingestion d'aliments durant plus longtemps; diarrhée : ≥ 6 selles liquides, sans selles solides; irritabilité : enfant inconsolable; pleurs inhabituels : hurlements aigus inhabituels, différents des pleurs habituels, persistant ≥ 3 heures;

[b] BEXSERO et vaccins usuels : données regroupées (études V72P12 et V72P13) sur l'administration simultanée de BEXSERO et des vaccins usuels (INFANRIX HEXA, PREVNAR*) à l'âge de 2, 4 et 6 mois;

[c] MENJUGATE et vaccins usuels : données sur l'administration simultanée de MENJUGATE et des vaccins usuels (INFANRIX HEXA, PREVNAR*) à l'âge de 2, 4 et 6 mois (étude V72P13);

[d] Vaccins usuels seulement : données sur l'administration des vaccins usuels (INFANRIX HEXA, PREVNAR) à l'âge de 2, 4 et 6 mois (étude V72P13);

[e] Fièvre : température réelle mesurée sans correction pour la voie de mesure; principalement mesurée par voie rectale durant l'étude V72P13; mesurée par voies rectale (30 à 31 %) et axillaire (58 à 61 %) durant l'étude V72P12;
[f] Pourcentage des sujets ayant reçu un analgésique ou un antipyrétique au cours des 7 jours suivant la vaccination;
[g] Pourcentage des sujets ayant consulté un médecin en raison de la fièvre au cours des 7 jours suivant la vaccination.

Au cours d'une autre étude (étude V72P16), des nourrissons ont reçu trois doses de BEXSERO avec les vaccins INFANRIX HEXA et PREVNAR* à l'âge de 2, 3 et 4 mois, avec ou sans administration prophylactique d'acétaminophène. D'après les données issues de cette étude, l'usage prophylactique d'acétaminophène s'est traduit par un pourcentage significativement plus bas de cas de fièvre rapportés tant dans les 3 jours que dans les 7 jours après la vaccination, sans que l'on observe d'effet néfaste sur la réponse immunitaire (voir 14.4 Immunogénicité).

Les données sur les réactions locales et générales rapportées chez les enfants (âgés de moins de 2 ans) qui ont reçu une quatrième dose (rappel) de BEXSERO ou deux doses de rattrapage sont exposées aux tableaux 4 et 5. Ces résultats sont corroborés par les données recueillies chez les sujets qui avaient reçu une quatrième dose de BEXSERO à l'âge de 12 mois au cours de l'étude V72P16 (après avoir reçu 3 doses à l'âge de 2, 3 et 4 mois) et à l'âge de 12, 18 ou 24 mois au cours de l'étude V72P12E1 (après avoir reçu 3 doses à l'âge de 2, 4 et 6 mois ou de 2, 3 et 4 mois). Les données sur la vaccination de rattrapage (administration de 2 doses de BEXSERO à l'âge de 12 et 14 mois ou de 18 et 20 mois) des sujets témoins qui n'avaient auparavant reçu que les vaccins usuels durant l'étude V72P12 concordent également avec ces résultats.

Dans l'ensemble, la majorité des réactions locales et générales observées après l'administration de la quatrième dose de BEXSERO ou des 2 doses de rattrapage étaient passagères, et peu ou modérément intenses pour la plupart. Hormis la sensibilité douloureuse au toucher, ces réactions n'ont pas été plus fréquentes après l'injection de la deuxième dose de rattrapage de BEXSERO.

Tableau 4 Pourcentage des enfants (âgés de moins de 2 ans) ayant présenté des réactions locales au cours des 7 jours suivant l'injection d'une quatrième dose de BEXSERO à l'âge de 12 mois ou de 2 doses de rattrapage à l'âge de 13 et 15 mois ou de 12 et 14 mois, avec ou sans PRIORIX-TETRA (études V72P16, V72P12E1 et V72P12)

		Réactions au point d'injection (graves ou > 50 mm[a]); pourcentage des sujets			
		4e dose de BEXSERO		Doses (2) de rattrapage de BEXSERO	
	Calendrier	BEXSERO et PRIORIX-TETRA à 12 mois	BEXSERO à 12 mois	Dose 1 : PRIORIX-TETRA à 12 mois Dose 2 : BEXSERO à 13 mois Dose 3 : BEXSERO à 15 mois	Dose 1 : BEXSERO et PRIORIX-TETRA à 12 mois Dose 2 : BEXSERO à 14 mois
		N = 765	N = 789	N = 281	N = 117
	Dose				
Sensibilité douloureuse au toucher	1	71 (14)	71 (15)	20 (1)[b]	57 (10)
	2	-	-	56 (10)	67 (18)
	3	-	-	66 (16)	-
Érythème	1	66 (8)	68 (7)	42 (0)[b]	68 (2)
	2	-	-	62 (1)	60 (2)
	3	-	-	58 (3)	-
Induration	1	51 (4)	54 (3)	19 (0)[b]	49 (1)
	2	-	-	40 (< 1)	46 (< 1)
	3	-	-	42 (< 1)	-
Enflure	1	37 (6)	36 (5)	9 (0)[b]	31 (1)
	2	-	-	29 (1)	28 (1)
	3	-	-	30 (3)	-

[a] Grave sensibilité douloureuse au toucher : enfant qui pleure quand le membre où a été injecté le vaccin est mobilisé; érythème, induration et enflure graves : > 50 mm; [b] Réactions au point d'injection de PRIORIX-TETRA.

Tableau 5 Pourcentage des enfants (âgés de moins de 2 ans) ayant présenté des réactions générales au cours des 7 jours suivant l'injection d'une quatrième dose de BEXSERO à l'âge de 12 mois ou de 2 doses de rattrapage à l'âge de 13 et 15 mois ou de 12 et 14 mois, avec ou sans PRIORIX-TETRA (études V72P16, V72P12E1 et V72P12)

		Réactions générales (graves[a]); pourcentage des sujets			
		4e dose de BEXSERO		Doses (2) de rattrapage de BEXSERO	
	Calendrier	BEXSERO et PRIORIX-TETRA à 12 mois	BEXSERO à 12 mois	Dose 1 : PRIORIX-TETRA à 12 mois Dose 2 : BEXSERO à 13 mois Dose 3 : BEXSERO à 15 mois	Dose 1 : BEXSERO et PRIORIX-TETRA à 12 mois Dose 2 : BEXSERO à 14 mois
		N = 764-765	N = 789	N = 274-284	N = 116-117
	Dose				
Modif. de l'appétit	1	41 (2)	40 (2)	25 (1)	38 (0)
	2	-	-	34 (1)	37 (3)
	3	-	-	30 (2)	-
Somnolence	1	47 (1)	45 (1)	30 (< 1)	47 (1)
	2	-	-	39 (1)	41 (0)
	3	-	-	39 (1)	-
Vomissements	1	7 (< 1)	5 (< 1)	7 (0)	2 (0)
	2	-	-	5 (< 1)	3 (1)
	3	-	-	3 (0)	-
Diarrhée	1	25 (1)	20 (1)	16 (1)	29 (0)
	2	-	-	15 (0)	22 (0)
	3	-	-	15 (0)	-
Irritabilité	1	73 (4)	68 (3)	43 (1)	70 (3)
	2	-	-	60 (2)	63 (3)
	3	-	-	56 (3)	-
Pleurs inhabituels	1	43 (2)	37 (2)	19 (1)	35 (2)
	2	-	-	28 (1)	36 (3)
	3	-	-	27 (1)	
Éruption cutanée (urticaire)	1	7 (3)	7 (2)	7 (3)	8 (1)
	2	-	-	5 (2)	3 (2)
	3	-	-	4 (1)	
Fièvre ≥ 38 °C (≥ 40 °C)	1	47 (1)	41 (< 1)	24 (< 1)	46 (0)
	2	-	-	37 (0)	43 (0)
	3	-	-	35 (< 1)	-
Médication antipyrétique[b]	1	57	51	23	57
	2	-	-	42	50
	3	-	-	39	-
Fièvre motivant une consultation médicale[c]	1	1	2	1	1
	2	-	-	0	2
	3	-	-	1	-

[a] Définition des réactions graves : modif. de l'appétit : enfant qui refuse > 2 boires; somnolence : enfant qui dort la plupart du temps, difficile à réveiller; vomissements : faible ou aucune ingestion d'aliments durant plus longtemps; diarrhée : ≥ 6 selles liquides, sans selles solides; irritabilité : enfant inconsolable; pleurs inhabituels : hurlements aigus inhabituels, différents des pleurs habituels, persistant ≥ 3 heures;

[b] Pourcentage des sujets ayant reçu un antipyrétique quelconque au cours des 7 jours suivant la vaccination;
[c] Pourcentage des sujets ayant consulté un médecin en raison de la fièvre au cours des 7 jours suivant la vaccination.

Schéma posologique 2+1 chez le nourrisson

Dans une autre étude (V72_28), l'incidence des réactions locales ou générales signalées sur demande chez les nourrissons ayant reçu le schéma posologique 3+1 (le groupe I a reçu 3 doses de primovaccination par BEXSERO à l'âge de 2 ½ mois, 3 ½ mois et 5 mois, puis une dose de rappel à l'âge de 11 mois) était semblable à l'incidence qui a été observée chez les nourrissons ayant reçu le schéma posologique 2+1 (le groupe II a reçu 2 doses de primovaccination par BEXSERO à l'âge de 3 ½ mois et 5 mois, puis une dose de rappel à l'âge de 11 mois). On n'a observé aucun problème significatif relatif à l'innocuité dans le groupe ayant reçu le schéma posologique 2+1 (groupe II) qui n'avait pas déjà été observé dans le groupe ayant reçu le schéma posologique 3+1.

Effets indésirables mentionnés spontanément

Schéma posologique 3+1 chez le nourrisson

Les effets indésirables mentionnés spontanément entre le premier jour de l'étude et le septième mois de la vie (1 mois après l'injection de la troisième dose), après l'administration de BEXSERO avec les vaccins usuels, de MENJUGATE avec les vaccins usuels ou des vaccins usuels seuls, sont exposés au tableau 6.

Dans l'ensemble, entre le premier jour de l'étude et le septième mois de la vie, les effets indésirables rapportés le plus souvent après l'administration de n'importe quelle dose de BEXSERO ont été les réactions au point d'injection (jugées possiblement liées à la vaccination pour la plupart, car les réactions mentionnées sur demande - induration, érythème et enflure - ont duré plus longtemps que la période d'observation de 7 jours) et les infections des voies respiratoires supérieures (10 %; jugées sans lien avec la vaccination pour la plupart).

Tableau 6 Aperçu des effets indésirables mentionnés spontanément, chez des nourrissons ayant reçu BEXSERO avec les vaccins usuels à l'âge de 2, 4 et 6 mois, entre le premier jour de l'étude et le septième mois de la vie, par groupe vacciné

	Effets indésirables; pourcentage des sujets		
	BEXSERO et vaccins usuels[a] N = 3155	**MENJUGATE et vaccins usuels[b] N = 488**	**Vaccins usuels seulement[c] N = 658**
Tous EI confondus	77	63	71
EI au moins possiblement liés à la vaccination	52	42	34
EI graves	4	3	3

[a] BEXSERO et vaccins usuels : données regroupées (études V72P6, V72P12 et V72P13) sur l'administration concomitante de BEXSERO et des vaccins usuels (INFANRIX HEXA, PREVNAR*) à l'âge de 2, 4 et 6 mois;
[b] MENJUGATE et vaccins usuels : données sur l'administration concomitante de MENJUGATE et des vaccins usuels (INFANRIX HEXA, PREVNAR*) à l'âge de 2, 4 et 6 mois (étude V72P13);
[c] Vaccins usuels seulement : données sur l'administration des vaccins usuels (INFANRIX HEXA, PREVNAR*) à l'âge de 2, 4 et 6 mois (étude V72P13).

EI : effets indésirables
* Marque de commerce de Wyeth LLC.

Après la vaccination de rattrapage comportant l'injection de deux doses au cours de la deuxième année de vie d'enfants non vaccinés auparavant, des effets indésirables mentionnés spontanément ont touché 17 et 15 % des sujets, respectivement, après l'injection des première et deuxième doses de BEXSERO; de l'avis du chercheur, ces effets indésirables étaient au moins possiblement liés à la vaccination dans 3 % des cas, et la fréquence des effets jugés graves se situait entre < 1 et 6 %. Les effets indésirables rapportés le plus souvent ont été les réactions au point d'injection et les réactions générales qui avaient au départ été mentionnées sur demande, mais qui avaient persisté plus de 7 jours après la vaccination. Toutes les réactions au point d'injection étaient au moins possiblement liées à la vaccination. Des effets indésirables mentionnés spontanément ont touché 44 et 74 % des sujets ayant reçu une quatrième dose de BEXSERO seul et avec le vaccin PRIORIX-TETRA, respectivement, au cours de leur deuxième année de vie. L'effet indésirable rapporté le plus souvent a été l'induration du point d'injection. La plupart des autres effets indésirables étaient des réactions au point d'injection et des réactions générales qui avaient au départ été mentionnées sur demande, mais qui avaient persisté plus de 7 jours après la vaccination.

Schéma posologique 2+1 chez le nourrisson

Dans une autre étude (V72_28), le pourcentage de nourrissons présentant des réactions mentionnées spontanément dans le groupe ayant reçu le schéma posologique 3+1 (le groupe I a reçu 3 doses de primovaccination par BEXSERO à l'âge de 2 ½ mois, 3 ½ mois et 5 mois, puis une dose de rappel à l'âge de 11 mois) était semblable à celui qui a été observé dans le groupe ayant reçu le schéma posologique 2+1 (le groupe II a reçu 2 doses de primovaccination par BEXSERO à l'âge de 3 ½ mois et 5 mois, puis une dose de rappel à l'âge de 11 mois).

Enfants (âgés de 2 à 10 ans)

La caractérisation de l'innocuité de BEXSERO chez l'enfant repose sur les données issues de 4 études réunissant plus de 290 sujets : études V72P12E1 et V72P13E2 menées chez des enfants âgés de 24 mois, et études V72P6E1 et V72P9E1 menées chez des enfants ayant entre 40 et 62 mois. Durant toutes ces études, le calendrier examiné comportait l'administration de 2 doses de BEXSERO (primovaccination) à intervalle de 2 mois.

Effets indésirables mentionnés sur demande

Les données sur les réactions locales et générales rapportées après l'administration de BEXSERO à des enfants âgés de 2 à 10 ans sont exposées aux tableaux 7 et 8. La plupart des réactions mentionnées sur demande étaient passagères et peu ou modérément intenses. Entre 10 et 28 % des enfants âgés de 2 à 10 ans ont fait de la fièvre. La fréquence de la fièvre baissait à mesure que l'âge augmentait. La fièvre a été ≥ 40 °C chez peu d'enfants (de 0 à 3 %). La fièvre consécutive à l'administration de BEXSERO est survenue peu de temps après l'injection, a été passagère et a cédé en l'espace de 2 jours dans la majorité des cas. Pas plus de 3 % des cas de fièvre ont fait l'objet de soins médicaux.

Tableau 7 Pourcentage des enfants (âgés de 2 à 10 ans) ayant présenté des réactions locales au cours des 7 jours suivant l'injection de BEXSERO (études V72P12E1, V72P13E2, V72P6E1 et V72P9E1)

		Toutes réactions confondues (graves); pourcentage des sujets				
		De 24 à 26 mois		De 40 à 44 mois		De 60 à 62 mois
		V72P12E1	V72P13E2	V72P6E1	V72P9E1	V72P9E1
Réactions locales	**Étude Dose**	**N = 54**	**N = 112**	**N = 42**	**N = 41**	**N = 48**
Douleur	1	-	-	93 (21)	87 (8)	92 (10)
	2*	-	-	85 (15)	95 (24)	91 (13)
Sensibilité douloureuse au toucher	1	87 (26)	88 (10)	-	-	-
	2*	81 (35)	89 (18)	-	-	-
Érythème	1	72 (2)	77 (0)	98 (0)	92 (0)	94 (0)
	2*	60 (0)	73 (1)	93 (0)	97 (0)	87 (0)
Induration	1	50 (0)	49 (0)	33 (0)	44 (0)	40 (0)
	2*	42 (0)	56 (0)	49 (0)	49 (0)	44 (0)
Enflure	1	35 (0)	31 (0)	48 (0)	26 (0)	46 (0)
	2*	37 (0)	39 (0)	63 (0)	41 (0)	44 (0)

* Après l'administration de la deuxième dose, une évaluation des réactions locales a été menée chez au moins 52 sujets de l'étude V72P12E1, 108 sujets de l'étude V72P13E2, 41 sujets de l'étude V72P6E1, 37 sujets de l'étude V72P9E1 (cohorte des enfants de 40 à 44 mois) et 45 sujets de l'étude V72P9E1 (cohorte des enfants de 60 à 62 mois).

Tableau 8 Pourcentage des enfants (âgés de 2 à 10 ans) ayant présenté des réactions générales au cours des 7 jours suivant l'injection de BEXSERO (études V72P12E1, V72P13E2, V72P6E1 et V72P9E1)

		Toutes réactions confondues (graves); pourcentage des sujets				
		De 24 à 26 mois		De 40 à 44 mois		De 60 à 62 mois
Réactions générales	**Étude**	**V72P12E1**	**V72P13E2**	**V72P6E1**	**V72P9E1**	**V72P9E1**
		N = 54	**N = 112**	**N = 42**	**N = 39**	**N = 48**
	Dose					
Modifications de l'appétit	1	46 (2)	34 (0)	38 (2)	33 (3)	21 (2)
	2*	40 (4)	36 (3)	34 (0)	35 (3)	22 (2)
Somnolence	1	33 (2)	46 (0)	48 (5)	51 (8)	40 (6)
	2*	35 (0)	46 (3)	37 (2)	46 (8)	30 (0)
Vomissements	1	11 (2)	8 (0)	2 (0)	3 (0)	10 (0)
	2*	8 (2)	5 (0)	0	11 (0)	7 (0)
Diarrhée	1	37 (0)	13 (0)	14 (0)	5 (0)	4 (0)
	2*	13 (4)	12 (0)	2 (0)	5 (0)	4 (0)
Irritabilité	1	52 (7)	59 (2)	76 (7)	62 (0)	44 (4)
	2*	44 (4)	58 (5)	59 (5)	62 (5)	43 (2)
Pleurs inhabituels	1	28 (2)	33 (1)	-	-	-
	2*	29 (4)	27 (3)	-	-	-
Céphalées	1	-	-	10 (0)	10 (0)	13 (2)
	2*	-	-	10 (2)	11 (0)	20 (0)
Arthralgie	1	-	-	31 (7)	23 (3)	31 (2)
	2*	-	-	22 (7)	19 (5)	33 (2)
Éruption cutanée	1	4 (0)	7 (3)	2 (2)	5 (0)	6 (0)
	2*	0	6 (0)	5 (0)	3 (0)	9 (2)
Fièvre ≥ 38 °C (≥ 40 °C)	1	28 (0)	21 (0)	10 (0)	15 (3)	10 (0)
	2*	25 (0)	26 (1)	12 (0)	11 (0)	11 (0)
Fièvre motivant une consultation médicale	1	2 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
	2*	0 (-)	2 (-)	0 (-)	3 (-)	0 (-)

* Après l'administration de la deuxième dose, une évaluation des réactions générales a été menée chez au moins 52 sujets de l'étude V72P12E1, 108 sujets de l'étude V72P13E2, 41 sujets de l'étude V72P6E1, 37 sujets de l'étude V72P9E1 (cohorte des enfants de 40 à 44 mois) et 46 sujets de l'étude V72P9E1 (cohorte des enfants de 60 à 62 mois).

Effets indésirables mentionnés spontanément

Le tableau 9 donne un aperçu des effets indésirables mentionnés spontanément recueillis jusqu'au mois 62 chez des enfants âgés de 2 à 10 ans.

Tableau 9 Aperçu des effets indésirables (EI) mentionnés spontanément chez des enfants (âgés de 2 à 10 ans) après l'administration de 2 doses de BEXSERO

Effets indésirables; pourcentage des sujets					
	De 24 à 26 mois		**De 40 à 44 mois**		**De 60 à 62 mois**
Étude	**V72P12E1**	**V72P13E2**	**V72P6E1**	**V72P9E1**	**V72P9E1**
	N = 55	**N = 112**	**N = 42**	**N = 41**	**N = 48**
Tous EI confondus	75	86	43	61	38
EI possiblement liés à la vaccination	29	36	14	15	27
EI graves	2	5	2	10	2

Adolescents (âgés de 11 à 17 ans)

La caractérisation de l'innocuité de BEXSERO chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans repose sur les données issues de l'étude V72P10. Chez les adolescents, BEXSERO a été administré comme suit : à raison de 1 dose (mois 0); à raison de 2 doses séparées par un intervalle de 1 mois (mois 0 et 1) ou de 2 mois (mois 0 et 2); ou à raison de 3 doses à intervalles de 1 mois (mois 0, 1 et 2). L'innocuité et la tolérabilité du schéma à deux doses chez les adolescents sont étayées par les données obtenues après l'injection des première et deuxième doses dans le cadre des calendriers examinés au cours de cette étude.

Effets indésirables mentionnés sur demande

Les données sur les réactions locales et générales sont exposées au tableau 10. La fréquence des réactions locales et générales rapportées n'a pas augmenté après la deuxième injection de BEXSERO, et ces réactions ont été passagères dans la majorité des cas. Les données supplémentaires sur l'innocuité de la dose de BEXSERO administrée aux adolescents six mois après la première dose durant l'étude V72P10, et des deux doses administrées à intervalle de 1 mois au cours de l'étude V72_41 concordaient avec ces observations.

Tableau 10 Pourcentage des adolescents (âgés de 11 à 17 ans) ayant présenté des réactions locales et générales au cours des 7 jours suivant l'injection de BEXSERO

	Toutes réactions confondues (graves[a]); pourcentage des sujets		
	Calendrier à l'étude	**V72P10 (Mois 0, 0 et 1, 0 et 2 combinés)**	
		Patients âgés de 11 à 17 ans	
	Dose	**BEXSERO**	**Placebo[b]**
	1	**N = 1503**	**N = 128**
	2	**N = 1039**	**N = 124**
		Réactions locales	
Érythème	1	54 (< 1)	40 (0)
	2	51 (< 1)	31 (0)
Induration	1	40 (< 1)	27 (0)
	2	40 (< 1)	23 (0)
Enflure	1	39 (< 1)	20 (0)
	2	38 (1)	15 (0)
Douleur	1	91 (17)	86 (9)
	2	85 (15)	71 (9)
		Réactions générales	
Malaise	1	56 (7)	48 (3)
	2	50 (7)	35 (2)
Myalgie	1	45 (7)	41 (4)
	2	40 (6)	40 (3)
Arthralgie	1	24 (2)	19 (0)
	2	21 (3)	16 (1)
Céphalées	1	46 (5)	37 (2)
	2	42 (5)	33 (3)
Nausées	1	19 (1)	17 (2)
	2	16 (2)	15 (1)
Fièvre ≥ 38 °C	1	3 (0)	4 (0)
(≥ 40 °C)	2	4 (0)	2 (0)
		Autres résultats mentionnés sur demande	
Médication analgésique	1	35	20
ou antipyrétique[c]	2	27	15
Confinement à la maison	1	16	6
à cause d'une réaction[d]	2	11	3

[a] Érythème, induration et enflure graves : > 100 mm; douleur et réactions générales intenses : réaction ayant empêché le sujet d'accomplir ses activités quotidiennes habituelles;
[b] Administration de deux doses de placebo à intervalle de 1 mois;
[c] Pourcentage des sujets ayant reçu des analgésiques ou des antipyrétiques au cours des sept jours suivant l'injection d'une dose;
[d] Établi par question fermée (oui/non).

Effets indésirables mentionnés spontanément

Le tableau 11 donne un aperçu des effets indésirables mentionnés spontanément chez des adolescents jusqu'à 3 mois après l'administration de 2 doses de BEXSERO à 1 ou 2 mois d'intervalle (étude V72P10). Les effets indésirables possiblement ou probablement liés à la vaccination mentionnés spontanément le plus souvent ont été des réactions au point d'injection (douleur, induration, enflure) qui ont persisté

après la période d'observation de 7 jours.

Tableau 11 Aperçu des effets indésirables mentionnés spontanément par des adolescents (âgés de 11 à 17 ans) jusqu'à 3 mois après l'administration de 2 doses de BEXSERO

	Effets indésirables; pourcentage des sujets	
	À 1 mois d'intervalle[a]	**À 2 mois d'intervalle[b]**
	À l'âge de 11 à 17 ans **N = 748**	**À l'âge de 11 à 17 ans** **N = 380**
Tous EI confondus	43	46
EI possiblement ou probablement liés à la vaccination	17	16
EI graves	1	1

[a] À 1 mois d'intervalle : administration de la deuxième dose de BEXSERO 1 mois après la première dose à des sujets âgés de 11 à 17 ans (étude V72P10);
[b] À 2 mois d'intervalle : administration de la deuxième dose de BEXSERO 2 mois après la première dose à des sujets âgés de 11 à 17 ans (étude V72P10).
vs : versus
EI : effets indésirables

Adultes (âgés de 18 à 25 ans)

La caractérisation de l'innocuité de BEXSERO chez la population adulte (âgée de plus de 17 ans) repose sur les données issues de 7 études, V72_29, V72_37, V72_59, V72_74, V72P4, V72P5 et V102_03. La plupart des sujets inscrits dans les études avaient entre 18 et 24 ans. En outre, il y avait 82 sujets de 25 à 50 ans et 3 sujets de plus de 50 ans. Deux ou trois doses de BEXSERO ont été administrées selon un des calendriers suivants : 0-1, 0-2, 0-1-2 ou 0-2-6 mois. Les données à l'appui de l'innocuité et de la tolérabilité du schéma à deux doses chez les adultes sont tirées des données obtenues après l'injection des première et deuxième doses dans ces études, regroupées et stratifiées selon l'âge (18 à 24 ans, et 25 ans ou plus). Durant les études cliniques, les données sur les réactions locales (douleur, érythème, enflure et induration) et les effets indésirables généraux (frissons, nausées, malaise, myalgie, arthralgie, céphalées, fièvre, éruption cutanée, fatigue, perte d'appétit) mentionnés sur demande ont été recueillies au cours des 7 jours suivant la vaccination (jour de la vaccination et 6 jours suivants).

Effets indésirables mentionnés sur demande

Le pourcentage des sujets adultes ayant présenté des effets indésirables locaux au cours des 7 jours suivant chaque administration de BEXSERO font l'objet du tableau 12 et du tableau 13. La fréquence des effets indésirables locaux et généraux individuels mentionnés sur demande par des sujets de 18 à 24 ans a été généralement plus élevée dans le groupe traité par BEXSERO que dans le groupe témoin. Après l'administration des deux doses de vaccin, les effets indésirables locaux signalés le plus souvent ont été la douleur, suivie de l'érythème. Les réactions générales signalées le plus souvent ont été la myalgie et les céphalées. La plupart des effets indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande ont été légers ou modérés. Les effets indésirables graves mentionnés sur demande le plus

souvent ont été la douleur et la myalgie. Des données limitées des études V72P4, V27P5, V72_59 et V102_03 menées chez des sujets de plus de 25 ans ont montré la même tendance en matière d'effets indésirables locaux et généraux mentionnés le plus souvent sur demande et leur gravité comme le groupe de sujets de 18 à 24 ans.

Tableau 12 Pourcentage des sujets adultes (âgés de 18 à 24 ans) ayant présenté des effets indésirables locaux au cours des 7 jours suivant chaque administration de BEXSERO, données regroupées, schéma à deux doses[a]

Pourcentage des sujets[b] présentant au moins un effet indésirable général (grave[c])					
Étude		**Études avec groupe témoin V72_29[d] + V102_03**		**Études sans groupe témoin V72P4 + V72P5 + V72_59**	**Études regroupées V72_29[d] + V72_59 + V72P4 + V72P5 + V102_03**
	Dose	**Témoin[e]**	**BEXSERO**	**BEXSERO**	**BEXSERO**
	1	**N = 402**	**N = 226**	**N = 12**	**N = 238**
	2	**N = 378**	**N = 216**	**N = 11**	**N = 227**
Douleur	1re	46 (0)	93 (10)	92 (17)	93 (11)
	2e	49 (1)	88 (10)	91 (0)	88 (10)
Érythème	1re	25 (0)	41 (< 1)	42 (0)	41 (< 1)
	2e	19 (0)	41 (1)	27 (0)	40 (1)
Induration	1re	11 (0)	27 (1)	42 (0)	28 (< 1)
	2e	9 (0)	23 (0)	36 (0)	24 (0)
Enflure[b]	1re	8 (0)	25 (1)	0 (0)	25 (1)
	2e	7 (< 1)	26 (0)	0 (0)	26 (0)

Notes : Seules les données sur les effets indésirables mentionnés spontanément ont été recueillies dans les études V72_37 et V72_74. Ensemble de données sur les effets indésirables mentionnés sur demande : tous les sujets exposés qui ont fourni des données de réactogénicité post-vaccination.

[a] À intervalle de 1 mois : V72_29, V72P5. Toutes les autres études utilisaient un schéma de vaccination à intervalle de 2 mois. Dans les études V72P4 et V72P5, une dose additionnelle a été administrée; autrement dit, 3 doses ont été administrées dans ces études, comparativement à 2 doses dans les autres études. La troisième dose n'a pas été prise en compte dans les analyses a posteriori.

[b] L'enflure était un effet indésirable mentionné sur demande dans les études V72_29 et V72_59, et mentionné spontanément dans les études V102_03, V72P4 et V72P5.

[c] Douleur intense : ayant empêché le sujet d'accomplir ses activités quotidiennes habituelles; érythème, induration et enflure graves : > 100 mm.

[d] Dans l'étude V72_29, les effets indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande n'ont été colligés que dans le sous-ensemble d'évaluation de l'immunogénicité, tandis que tous les effets indésirables et les effets indésirables graves mentionnés spontanément ont été recueillis auprès de tous les participants de l'étude.

[e] Dans l'étude V72_29, le groupe témoin comprend des sujets qui ont reçu IXIARO***, ainsi que le groupe placebo/ACWY dans lequel les sujets ont reçu d'abord MenACWY, puis le placebo. Dans l'étude V102_03, le groupe témoin comprend des sujets qui ont reçu d'abord le placebo, puis MenACWY.

Tableau 13 Pourcentage des sujets adultes (âgés de 18 à 24 ans) ayant présenté des effets indésirables généraux au cours des 7 jours suivant chaque administration de BEXSERO, données regroupées, schéma à deux doses[a]

Pourcentage des sujets présentant au moins un effet indésirable général (grave[b])					
Étude		**Études avec groupe témoin V72_29[c] + V102_03**		**Études sans groupe témoin V72P4 + V72P5 + V72_59**	**Études regroupées V72_29[c] + V72_59 + V72P4 + V72P5 + V102_03**
	Dose	**Témoin[d]**	**BEXSERO**	**BEXSERO**	**BEXSERO**
	1	**N = 402**	**N = 226**	**N = 12**	**N = 238**
	2	**N = 379**	**N = 215**	**N = 11**	**N = 226**
Malaise[e]	1re	18 (1)	17 (1)	27 (0)	18 (< 1)
	2e	12 (1)	22 (2)	20 (0)	22 (2)
Nausées	1re	8 (< 1)	13 (< 1)	0 (0)	13 (< 1)
	2e	5 (1)	10 (< 1)	9 (0)	10 (< 1)
Myalgie	1re	45 (1)	70 (7)	33 (8)	68 (7)
	2e	40 (1)	66 (7)	45 (0)	65 (6)
Arthralgie	1re	8 (<1)	12 (1)	25 (0)	13 (1)
	2e	8 (1)	12 (1)	18 (0)	12 (1)
Céphalées	1re	27 (< 1)	29 (1)	42 (0)	30 (1)
	2e	17 (1)	22 (2)	27 (0)	22 (2)
Fièvre	1re	2 (0)	1 (0)	8 (0)	1 (0)
	2e	1 (0)	2 (0)	0 (0)	2 (0)
Recours à un analgésique / antipyrétique	1re	8 (-)	20 (-)	17 (-)	20 (-)
	2e	6 (-)	23 (-)	0 (-)	21 (-)
Confinement à la maison à	1re	2 (-)	3 (-)	27 (-)	4 (-)

Pourcentage des sujets présentant au moins un effet indésirable général (grave[b])				
Étude	**Études avec groupe témoin V72_29[c] + V102_03**		**Études sans groupe témoin V72P4 + V72P5 + V72_59**	**Études regroupées V72_29[c] + V72_59 + V72P4 + V72P5 + V102_03**
Dose	**Témoin[d]**	**BEXSERO**	**BEXSERO**	**BEXSERO**
1	**N = 402**	**N = 226**	**N = 12**	**N = 238**
2	**N = 379**	**N = 215**	**N = 11**	**N = 226**
cause d'une réaction				
2[e]	1 (-)	6 (-)	20 (-)	7 (-)

Notes : Seules les données sur les effets indésirables mentionnés spontanément ont été recueillies dans les études V72_37 et V72_74. Ensemble de données sur les effets indésirables mentionnés sur demande : tous les sujets exposés qui ont fourni des données de réactogénicité post-vaccination.
[a] À intervalle de 1 mois : V72_29, V72P5. Toutes les autres études utilisaient un schéma de vaccination à intervalle de 2 mois. Dans les études V72P4 et V72P5, une dose additionnelle a été administrée; autrement dit, 3 doses ont été administrées dans ces études, comparativement à 2 doses dans les autres études. La troisième dose n'a pas été prise en compte dans les analyses a posteriori.
[b] Effets graves : malaise = ayant empêché le sujet d'accomplir ses activités quotidiennes habituelles; nausées = ayant empêché partiellement ou totalement la prise d'aliments par voie orale; myalgie, arthralgie, céphalées = ayant empêché les activités quotidiennes; fièvre ≥ 40 °C.
[c] Dans l'étude V72_29, les effets indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande n'ont été colligés que dans le sous-ensemble d'évaluation de l'immunogénicité, tandis que tous les effets indésirables et les effets indésirables graves mentionnés spontanément ont été recueillis auprès de tous les participants de l'étude.
[d] Dans l'étude V72_29, le groupe témoin comprend des sujets qui ont reçu IXIARO***, ainsi que le groupe placebo/ACWY dans lequel les sujets ont reçu d'abord MenACWY, puis le placebo. Dans l'étude V102_03, le groupe témoin comprend des sujets qui ont reçu d'abord le placebo, puis MenACWY.
[e] Le malaise était un effet indésirable mentionné sur demande dans les études V72_29, V72P4 et V72P5 seulement.
*** Marque de commerce de Valneva Austria GmbH.

Effets indésirables mentionnés spontanément

Les données sur les effets indésirables mentionnés spontanément chez des adultes (sujets âgés de 18 à 24 ans) sont exposées au tableau 14.

Tableau 14 Aperçu des effets indésirables (EI) mentionnés spontanément par des adultes jusqu'à 3 mois après l'administration, données regroupées, schéma à deux doses[a]

	Effets indésirables mentionnés spontanément; pourcentage des sujets
Étude	**V102_03 + V72_29 + V72P4 + V72P5 + V72_59 + V72_74**
	BEXSERO N = 1048
Tous EI confondus	25
EI possiblement ou probablement liés à la vaccination	7
EI graves	2

Abréviation : EI = effet indésirable
Notes : Ensemble sur les effets indésirables mentionnés spontanément : tous les sujets de l'ensemble exposés au vaccin ayant fourni des données de manifestations indésirables mentionnées spontanément survenues après la vaccination.
[a] Calendrier de vaccination à 0 et 1 mois : V72_29, V72P5. Toutes les autres études avaient des calendriers de vaccination à 0 et 2 mois. La période de déclaration ici est de 1 mois après l'administration de la deuxième dose selon un calendrier de 0 et 2 mois.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Le profil d'innocuité de BEXSERO chez les enfants est décrit ci-dessus (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables (observés après la primovaccination ou l'administration d'une dose supplémentaire) jugés au moins possiblement liés à la vaccination ont été classés par fréquence de survenue, comme suit :

Peu fréquents : ≥ 1/1000 à < 1/100
Rares : ≥ 1/10 000 à < 1/1000

Nourrissons et enfants (âgés de moins de 2 ans)

Troubles généraux et réactions au point d'administration
Peu fréquent : fièvre (≥ 40 °C)

Troubles neurologiques
Peu fréquent : convulsions (incluant convulsions fébriles)

Troubles cutanés et sous-cutanés
Peu fréquents : eczéma, urticaire

Troubles vasculaires
Peu fréquent : pâleur (rare après la dose de rappel)
Rare : maladie de Kawasaki

Enfants (âgés de 2 à 10 ans)

Troubles neurologiques
Peu fréquent : convulsions (incluant convulsions fébriles)

Troubles vasculaires
Peu fréquent : pâleur (rare après la dose de rappel)
Rare : maladie de Kawasaki

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants

Le profil d'innocuité de BEXSERO chez les enfants est décrit ci-dessus (voir 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

En plus de ceux qui ont été signalés lors des essais cliniques, des effets indésirables signalés par des personnes à la suite de l'administration de BEXSERO ont été déclarés volontairement à l'échelle mondiale depuis la commercialisation du vaccin; ils sont énumérés ci-dessous. Comme ces réactions sont signalées volontairement par une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable.

Troubles sanguins et lymphatiques
Lymphadénopathie

Troubles généraux et réactions au point d'administration
Fièvre (chez les adolescents de 11 ans et plus et chez les adultes), réactions au point d'injection (y compris enflure généralisée du membre injecté, ampoules au point d'injection ou autour de celui-ci et nodule au point d'injection pouvant persister pendant plus d'un mois).

Affections immunitaires
Réactions allergiques (incluant réactions anaphylactiques)

Troubles neurologiques
Épisode hypotonique-hyporéactif, syncope ou réactions vasovagales à l'injection

Troubles cutanés et sous-cutanés
Éruption cutanée (chez les adolescents de 11 ans et plus et chez les adultes)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Utilisation avec d'autres vaccins
BEXSERO peut être administré avec n'importe lequel des vaccins antigéniques suivants, qu'il s'agisse de vaccins univalents ou polyvalents : vaccin contre la diphtérie et le tétanos, vaccin acellulaire contre la coqueluche, vaccin contre *Hæmophilus influenzæ* de type b, vaccin inactivé contre la poliomyélite, vaccin contre l'hépatite B, vaccin conjugué heptavalent antipneumococcique, vaccin contre la rougeole,

la rubéole, les oreillons, la varicelle et vaccin conjugué contre le méningocoque des groupes A, C, W et Y (voir 14.4 Immunogénicité, *Emploi de BEXSERO avec les vaccins usuels*).

Comme les effets indésirables généraux, dont la fièvre, la modification de l'appétit, une sensibilité douloureuse au toucher du point d'injection et de l'irritabilité, ont été plus fréquemment signalés après l'administration de BEXSERO avec les vaccins usuels plutôt que seul, on envisagera d'administrer ces vaccins séparément dans la mesure du possible. De plus, la fièvre a été le plus souvent rapportée au cours des 4 jours suivant l'administration de BEXSERO seul et pendant la période de 5 à 28 jours suivant celle du vaccin RROV seul.

L'administration prophylactique d'acétaminophène permet de réduire la fréquence et la gravité de la fièvre sans nuire à l'immunogénicité de BEXSERO ou de la plupart des antigènes contenus dans les vaccins usuels. L'effet d'antipyrétiques autres que l'acétaminophène sur la réponse immunitaire n'a pas été évalué.

L'administration concomitante de BEXSERO et d'autres vaccins que ceux qui ont été mentionnés précédemment n'a pas été évaluée.

Si on administre BEXSERO en même temps qu'un autre vaccin, on injectera chaque vaccin à un endroit différent.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

BEXSERO est un vaccin renfermant des antigènes protéiques recombinants purifiés et des vésicules de membrane externe (VME) issus de *N. meningitidis*. Les antigènes sont exprimés de façon variable sur les méningocoques, et plus d'un antigène peut y être exprimé. L'inclusion de quatre antigènes, dont chacun cible un stade différent de la pathogenèse du méningocoque, peut offrir de multiples cibles aux anticorps induits par le vaccin et fournir une protection contre les souches de méningocoque invasif du sérogroupe B, même lorsque l'expression d'un des constituants est faible ou différente sur le plan antigénique. La protéine de liaison au facteur H (fHbp) est une lipoprotéine qui se lie au facteur H régulateur du complément, permettant ainsi à la bactérie d'échapper à la destruction médiée par le complément et de survivre dans le sang. L'adhésine A de *Neisseria* (NadA) favorise l'adhérence aux cellules épithéliales humaines et l'invasion de ces dernières pendant l'infection méningococcique; elle peut aussi jouer un rôle important dans la colonisation. L'antigène de liaison à l'héparine de *Neisseria* (NHBA) se fixe à l'héparine, ce qui peut favoriser la survie de la bactérie dans le sang et médier l'adhésion aux cellules épithéliales. Comme quatrième constituant, on trouve les vésicules de

membrane externe (VME) de la souche épidémique de Nouvelle-Zélande, dont la protéine immunodominante est la PorA P1.4 (porine A du sous-type sérologique P1.4).

La protection conférée contre la méningococcie invasive dépend principalement des anticorps bactéricides dirigés contre les constituants du méningocoque. Il a été démontré que les gènes d'au moins un constituant de BEXSERO sont présents dans plus de 99 % des souches de méningocoque invasif du sérogroupe B. L'administration de BEXSERO vise à faire augmenter les titres d'anticorps bactéricides qui se lient spécifiquement aux constituants antigéniques de ce vaccin, fHbp, NadA, NHBA et PorA P1.4. Les méningocoques qui expriment l'antigène PorA P1.4 ou une quantité suffisante de l'un ou l'autre des autres antigènes (NadA, fHbp, NHBA), quantité définie par l'atteinte du seuil bactéricide, devraient être sensibles à l'action destructrice des anticorps sériques formés à la suite de l'administration du vaccin.

Fardeau de la maladie

Neisseria meningitidis est la bactérie qui cause la méningococcie invasive, une importante cause de méningite et de septicémie. Les souches de *Neisseria meningitidis* peuvent être classées dans 12 sérogroupes distincts en fonction de la composition de leurs capsules polysaccharidiques différentes. Au nombre des sérogroupes connus seulement 4 (B, C, W-135 et Y) sont responsables de la majorité des cas de méningococcie invasive au Canada. À la suite de la mise sur pied de programmes d'immunisation avec le vaccin conjugué anti-MenC et depuis le déclin du nombre de cas dus au méningocoque C, le méningocoque B (Men B) est devenu la principale cause de méningococcie invasive au Canada.

De 2007 à 2011, le nombre annuel moyen de cas de méningococcie invasive au Canada était proche de 200 (extrêmes : 154 et 229). Dans la population générale, environ 60 % des cas de méningococcie invasive ont été imputés au sérogroupe B, et les plus touchés par cette maladie sont les nourrissons (< 1 an) et les enfants âgés de 1 à 4 ans. Un second pic d'incidence survient chez les adolescents et les jeunes adultes âgés de 15 à 19 ans. Le taux de portage pharyngien du méningocoque est particulièrement élevé chez les adolescents (entre 20 et 30 %). Le taux de létalité attribuable à la méningococcie invasive varie selon le sérogroupe et l'âge et est d'environ 9 % au Canada. Les personnes qui survivent à cette maladie peuvent faire face à des séquelles importantes à long terme. Des séquelles ont été signalées dans 19 % des cas liés au sérogroupe B.

On a étudié le pouvoir protecteur de BEXSERO contre diverses souches de MenB isolées au Canada au moyen du système *in vitro* MATS (*Meningococcal Antigen Typing System*) de typage des antigènes méningococciques conçu expressément pour estimer la protection offerte en mesurant le niveau d'expression de l'antigène sur les souches en circulation, ainsi que la diversité antigénique comparativement aux antigènes contenus dans le vaccin BEXSERO. Le système MATS permet de prévoir l'effet du vaccin lors de son utilisation sur le marché en rapprochant les profils antigéniques de diverses souches de MenB et la destruction de ces souches objectivée par mesure des titres d'anticorps bactéricides dans le sérum humain (source du complément; hSBA). Comme l'expression des antigènes, notamment NHBA, NadA, fHbp et PorA P1.4, varie entre souches, les méningocoques qui expriment au moins un antigène en quantité suffisante devraient être sensibles à l'action destructrice des anticorps formés à la suite de l'administration du vaccin. Toutefois, le système MATS peut donner des estimations variables selon les souches en circulation à un moment donné et le lieu. Comme les prévisions de protection faites à partir du système MATS reposent sur l'exposition du méningocoque à des mélanges de sérums immuns et non à des sérums individuels, elles peuvent comporter certaines limitations, et on ne pourra en vérifier la justesse qu'avec l'usage du vaccin.

Le panel représentatif de 250 isolats de MenB a été choisi parmi le total de 349 isolats de MenB reçus au Laboratoire national de microbiologie entre 2010 et 2014 pour analyse au moyen du système MATS. Selon les estimations, la protection globale s'établissait à 73,6 % (184/250) (intervalle de confiance à 95 % : de 54 % à 85 %), la couverture prévue variant d'une année à l'autre : 64,3 % en 2010, 75 % en 2011, 64,3 % en 2012, 81,8 % en 2013 et 84,1 % en 2014. Les couvertures prévues les plus élevées visaient les souches appartenant aux deux types de séquences (ST) les plus répandus : 95,9 % pour le type ST-269 et 100 % pour le type ST-154 de la province de Québec.

La souche hyperendémique ST-269, qui est apparue dans la province de Québec en 2003, a été associée à une augmentation soutenue de l'incidence de la méningococcie invasive du sérogroupe B. Le Saguenay-Lac-Saint-Jean (SLSJ) était la région où le taux d'incidence de la méningococcie invasive du sérogroupe B était le plus élevé au Québec. Une campagne de vaccination de masse à court terme par BEXSERO a été lancée en mai 2014, ciblant les personnes âgées de 2 mois à 20 ans résidant au SLSJ ou fréquentant un établissement d'enseignement dans cette région. L'incidence de la maladie au SLSJ de 2014 à 2018 a diminué dans le groupe d'âge ciblé.

10.2 Pharmacodynamie

Aucune étude de l'efficacité clinique de BEXSERO n'a été menée. Goldschneider et ses collaborateurs ont fait état d'une relation inverse entre l'incidence de méningococcie et la prévalence des titres hSBA d'anticorps dirigés contre les sérogroupes B, C et A. On a conclu à l'efficacité de BEXSERO après avoir mesuré, par rapport aux titres hSBA, marqueurs de protection conférée contre le méningocoque du sérogroupe B, les titres d'anticorps bactéricides dirigés contre chacun des antigènes fHbp, NadA, NHBA et PorA P1.4, dans un jeu de quatre souches de MenB de référence (H44/76, 5/99, M10713 et NZ98/254, respectivement). Toutefois, on n'a pas de donnée sur tous les calendriers de vaccination contre la souche M10713 (voir 14.4 Immunogénicité).

Deux des souches de référence (H44/76 et 5/99) retenues en vue de la mesure des titres d'anticorps bactéricides dans le sérum humain (hSBA) exprimaient les antigènes compris dans le vaccin en plus grande quantité que la plupart des souches en circulation. Ces deux souches ont pu générer un plus fort pourcentage de sujets avec des titres hSBA ≥ 1:5 et des titres moyens géométriques plus élevés que les souches dont l'expression antigénique est faible (si on avait retenu ces souches comme référence). Bien que les souches de référence visent à évaluer l'efficacité des vaccins à engendrer une réponse immunitaire fonctionnelle et spécifique contre les antigènes vaccinaux, l'utilisation de souches exprimant beaucoup d'antigènes pourrait potentiellement se traduire par des résultats plus favorables que celle de souches qui en expriment moins.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C. Ne pas congeler. Ne pas administrer si le vaccin a possiblement été congelé. Conserver à l'abri de la lumière.

La date de péremption du vaccin est indiquée sur l'étiquette et l'emballage du produit. Ne pas administrer après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du produit.

En l'absence d'étude de compatibilité, il ne faut pas mélanger BEXSERO avec d'autres produits médicinaux.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Un fin dépôt blanchâtre peut se former si le produit n'est pas manipulé pendant longtemps. Bien agiter la seringue de vaccin avant l'usage pour homogénéiser la suspension. Inspecter le vaccin à l'œil nu avant de l'administrer afin de déceler la présence de particules ou changement de couleur.

En présence de quelques particules étrangères et/ou de changement de l'aspect physique, ne pas administrer le produit.

Jeter toute portion inutilisée du produit ou déchet conformément aux règlements locaux.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : vaccin à constituants multiples contre le méningocoque B (recombinant, adsorbé)

Propriétés physicochimiques : BEXSERO est une suspension liquide blanche opalescente.

Caractéristiques du produit

Le vaccin BEXSERO à constituants multiples contre le méningocoque B est une suspension liquide blanche opalescente pour injection intramusculaire offerte en seringue préremplie. BEXSERO renferme trois antigènes protéiques purifiés de *Neisseria meningitidis* du sérogroupe B : NadA (adhésine A de *Neisseria*) sous forme de protéine simple, NHBA (antigène de liaison à l'héparine de *Neisseria*) sous forme de protéine hybride, fHbp (protéine de liaison au facteur H) sous forme de protéine hybride, ainsi que la porine PorA P1.4, principal constituant antigénique des vésicules de membrane externe (VME) issues de la souche NZ98/254 de *N. meningitidis* du sérogroupe B. Ces quatre antigènes de *Neisseria meningitidis* du sérogroupe B sont adsorbés sur de l'hydroxyde d'aluminium. Les séquences des antigènes protéiques recombinants sont produites à partir des souches suivantes de *N. meningitidis* du sérogroupe B : l'antigène NHBA est issu de la souche NZ98/254 et conjugué à la protéine accessoire 953 issue de la souche 2996; l'antigène NadA est issu de la souche 2996, et l'antigène fHbp est issu de la souche MC58 et conjugué à la protéine accessoire 936 issue de la souche 2996. Le constituant antigénique VME est une suspension composée de petites vésicules membranaires sphériques ou de fragments de vésicules, dans lesquels la composition antigénique native complexe de la région sous-capsulaire de la surface de la souche NZ98/254 (sous-type B:4:P1.7-2,4) de *N. meningitidis* du sérogroupe B est très bien préservée, et dont le principal antigène est la protéine de membrane externe PorA P1.4. Les protéines recombinantes sont obtenues par technique de l'ADN recombinant à partir de vecteurs d'expression (plasmides extrachromosomiques) introduits dans des cellules d'*Escherichia coli*. Le constituant antigénique VME est produit par fermentation de la souche NZ98/254 de *N. meningitidis*, qui est ensuite inactivée par le désoxycholate, lequel participe également à la formation des vésicules.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 15 Plan des études et caractéristiques démographiques des sujets (dose : 0,5 mL; voie d'administration : i.m.)

N° de l'étude	Âge à l'admission	Plan de l'étude	Calendrier d'administration	N^{bre} de sujets admis (N^{bre} ayant reçu BEXSERO[a])	Âge moyen des sujets (extrêmes)	Sexe des sujets (% d'hommes)
Nourrissons et enfants (2 mois à 10 ans)						
V72P12 Phase 2b	2 mois	Multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire, contrôlée; innocuité, immunogénicité, détermination du calendrier	À l'âge de 2, 4, 6 et 2, 3, 4 mois	1885 (1570)	68,7 jours (50 et 107)	51 %
V72P12E1 Phase 2b	12, 18, 24 mois	Multicentrique, ouverte, de prolongation; innocuité et immunogénicité de la dose de rappel chez les enfants ayant reçu 3 doses en tant que nourrissons durant l'étude V72P12	4e dose (rappel) à l'âge de 12, 18 ou 24 mois; 2 doses de rattrapage à l'âge de 12 et 14 mois, de 18 et 20 mois ou de 24 et 26 mois	1588 (1519) (4e dose : 1174); 2 doses, enfants non vaccinés : 345)	17,1 mois (11 et 26)	52 %
V72P13 Phase 3	2 mois	Multicentrique, à insu partiel, à répartition aléatoire, contrôlée; innocuité et immunogénicité, uniformité des lots	À l'âge de 2, 4 et 6 mois	3630 (2480)	73,5 jours (54 et 132)	51 %
V72P13E1 Phase 3	12 mois	Multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire; innocuité et immunogénicité de la 4e dose, 2 doses de rattrapage à partir	4e dose à l'âge de 12 mois; 1 ou 2 doses de rattrapage à partir de l'âge de 12 ou 13 mois	2249 (2247) (4e dose : 1555; 1 ou 2 doses de rattrapage : 692)	12,3 mois (11 et 15)	51 %

N° de l'étude	Âge à l'admission	Plan de l'étude	Calendrier d'administration	N^{bre} de sujets admis (N^{bre} ayant reçu BEXSERO[a])	Âge moyen des sujets (extrêmes)	Sexe des sujets (% d'hommes)
		de l'âge de 12 ou 13 mois chez les sujets témoins de l'étude V72P13				
V72P13E2 Phase 3	De 24 à 27 mois	Multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire, de prolongation; persistance des Ac, innocuité et immunogénicité de la 3e dose et de 2 doses de rattrapage à partir de l'âge de 24 mois	3e dose (rappel) 12 mois après 2 doses de rattrapage à l'âge de 13 et 15 mois ou de 12 et 14 mois; 2 doses de rattrapage, enfants non vaccinés (< 2 ans) à l'âge de 24 et 26 mois	508 (193) (3e dose : 85; 2 doses, enfants non vaccinés : 108)	25,4 mois (23 et 30)	52 %
Nourrissons et enfants (2 mois à 10 ans)						
V72P16 Phase 2	2 mois	Multicentrique, à l'insu partiel des observateurs, à répartition aléatoire, contrôlée; détermination de la dose et de la formulation Innocuité et immunogénicité	À l'âge de 2, 3, 4 et 12 mois	1507 (736)	74,6 jours (54-91)	54 %
V72P9 Phase 2	De 6 à 8 mois	Monocentrique, à simple insu, à répartition aléatoire; innocuité et immunogénicité de la primovaccination et de la 3e dose chez le nourrisson	À l'âge de 6, 8, 12 mois	60 (30)	7,1 mois (6 et 8)	47 %
V72P9E1 Phase 2	De 40 à 60 mois	Monocentrique, ouverte, de prolongation; persistance des Ac, innocuité et immunogénicité de la dose de rappel chez les	4e dose (rappel) à l'âge de 40 mois; 2 doses de rattrapage, enfants non vaccinés, à l'âge de 40 et 42 mois ou de 60 et	120 (103) (4e dose : 14; 2 doses, enfants non vaccinés : 89)	50,0 mois (39 et 62)	48 %

N° de l'étude	Âge à l'admission	Plan de l'étude	Calendrier d'administration	N^{bre} de sujets admis (N^{bre} ayant reçu BEXSERO[a])	Âge moyen des sujets (extrêmes)	Sexe des sujets (% d'hommes)
		enfants ayant reçu 3 doses en tant que nourrissons durant l'étude V72P9	62 mois			
V72P6E1 Phase 2	De 40 à 60 mois	Monocentrique, ouverte, de prolongation; persistance des Ac, innocuité, et immunogénicité de la dose de rappel chez les nourrissons ayant reçu 1 ou 4 doses durant l'étude V72P6	5e dose (rappel) à l'âge de 40 mois; 2 doses à l'âge de 40 et 42 mois après une 1re dose à 12 mois; 2 doses de rattrapage, sujets non vaccinés, à l'âge de 40 et 42 mois	113 (69) (5e dose : 19; 2 doses après une 1re dose à 12 mois : 8; 2 doses, sujets non vaccinés : 42)	41,5 mois (40 et 44)	50 %
Nourrissons et enfants (2 mois à 10 ans)						
V72_28 Phase 3	De 2 mois à 8 ans	Multicentrique ouverte; innocuité, tolérabilité et immunogénicité	Groupe I[b] : 2 ½, 3 ½ et 5 mois + dose de rappel à 11 mois Groupe II[b] : 3 ½ et 5 mois + dose de rappel à 11 mois Groupe III[b] : 6 et 8 mois + dose de rappel à 11 mois Groupe IV[c] : 0, 2 mois Groupe V[d] : 3, 5, 7 et 12 mois Groupe VI[d] : 3, 5, 7, 12, 13 et 15 mois	Groupe I : 253 (252) Groupe II : 250 (249) Groupe III : 251 (250) Groupe IV : 404 (404) Groupe V : 126 (126) Groupe VI : 125 (124)	Groupe I : 2 mois Groupe II : 3 mois Groupe III : 6 mois Groupe IV : 7 ans Groupe V : 3 mois Groupe VI : 3 mois	Groupe I : 54 % Groupe II : 50 % Groupe III : 49 % Groupe IV : 51 % Groupe V : 41 % Groupe VI : 53 %
V72_28E1 Phase 3	De 35 mois à 12 ans	Multicentrique, ouverte, prolongation de l'étude V72_28; persistance des Ac, innocuité et immunogénicité d'une dose additionnelle chez les enfants ayant reçu 3+1 ou 2+1	Groupes I-III : Cohorte vaccinée : Les sujets des groupes I-III de l'étude V72_28 ont reçu une dose 24 à 36 mois plus tard	Sujets vaccinés du groupe I : 98 (97) Sujets non vaccinés du groupe I : 47 (s.o.) Sujets vaccinés du groupe II : 89 (89) Sujets non vaccinés du	Groupes I-III : de 35 à 47 mois Groupe IVa : Âge approximatif : de 4 à 7 ans (c.-à-d., de 24 à 36 mois	Sujets vaccinés du groupe I : 55 % Sujets non vaccinés du groupe I : 43 %

N° de l'étude	Âge à l'admission	Plan de l'étude	Calendrier d'administration	N^{bre} de sujets admis (N^{bre} ayant reçu BEXSERO[a])	Âge moyen des sujets (extrêmes)	Sexe des sujets (% d'hommes)
		doses en tant que nourrissons durant l'étude V72_28	Groupes IVa et IVb : Cohorte vaccinée : Les sujets du groupe IV de l'étude V72_28 ont reçu une dose 24 à 36 mois plus tard	groupe II : 43 (s.o.) Sujets vaccinés du groupe III : 81 (80) Sujets non vaccinés du groupe III : 39 (s.o.) Sujets vaccinés du groupe IVa : 32 (32) Sujets non vaccinés du groupe IVa : 36 (s.o.) Sujets vaccinés du groupe IVb : 91 (91) Sujets non vaccinés du groupe IVb : 90 (s.o.)	après l'étude V72_28) Groupe IVb : Âge approximatif : de 8 à 12 ans (c.-à-d., de 24 à 36 mois après l'étude V72_28)	Sujets vaccinés du groupe II : 46 % Sujets non vaccinés du groupe II : 49 % Sujets vaccinés du groupe III : 57 % Sujets non vaccinés du groupe III : 41 % Sujets vaccinés du groupe IVa : 41 % Sujets non vaccinés du groupe IVa : 58 % Sujets vaccinés du groupe IVb : 52 % Sujets non vaccinés du groupe IVb : 49 %
Nourrissons et enfants (2 mois à 10 ans)						
V72_56 Phase 3	3 mois	Multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire, non-infériorité	3, 5, 7 et 13 mois	750 (744)	102 jours (91 et 113)	s.o.
V72_62 Phase 3	De 2 à 17 ans	Multicentrique, ouverte, contrôlée; innocuité,	Mois 0 et 2	239 (s.o.)	10,3 ans (2 et 17)	55 %

N° de l'étude	Âge à l'admission	Plan de l'étude	Calendrier d'administration	N[bre] de sujets admis (N[bre] ayant reçu BEXSERO[a])	Âge moyen des sujets (extrêmes)	Sexe des sujets (% d'hommes)
		tolérabilité et immunogénicité				
Adolescents et adultes (11 à 25 ans)						
V72P10 Phase 2b/3	De 11 à 17 ans	Multicentrique, à l'insu des observateurs, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo; innocuité et immunogénicité, détermination du calendrier	mois 0; mois 6; mois 0 et 1; mois 0 et 2; mois 0 et 6; mois 0, 1 et 2; mois 0, 1 et 6; mois 0, 2, 6	1631 (1622)	13,8 ans (10 et 17)	44 %
V72_41 Phase 3	De 11 à 17 ans	Multicentrique, à l'insu des observateurs, à répartition aléatoire; innocuité et immunogénicité, uniformité des lots	Mois 0 et 1	344 (342)	13,7 ans (11 et 17)	55 %
V72_75 Phase 3b	De 15 à 24 ans	Multicentrique, ouverte, contrôlée, prolongation des études V72P10 et V72_41; immunogénicité, persistance des Ac chez les adolescents et les jeunes adultes	mois 0, 1; mois 0, 2; mois 0, 6	531 (530) Sujets en suivi : 275 Sujets n'ayant jamais été vaccinés : 255	19,7 ans (15 et 24)	51 %

[a] Nombre de sujets du groupe inclus dans l'analyse de l'innocuité de BEXSERO. Par définition, sujets ayant reçu BEXSERO chez lesquels on a recueilli des données sur l'innocuité après le début de l'étude.
[b] Groupes I, II et III : Les sujets ont reçu 2 ou 3 doses de primovaccination suivies d'une dose de rappel.
[c] Groupe IV : Les sujets ont reçu 2 doses de rattrapage; le groupe IVa était composé d'enfants âgés de 2 à 5 ans; le groupe IVb était composé d'enfants âgés de 6 à 10 ans.
[d] Groupes V et VI : Les nourrissons âgés de 3 mois ont reçu 2 doses de primovaccination suivies d'une dose de rappel de BEXSERO en concomitance avec le vaccin conjugué anti-MenC, ou le vaccin conjugué anti-MenC seul.
Ac : anticorps; i.m. : intramusculaire; s.o. : sans objet.

14.4 Immunogénicité

L'immunogénicité de BEXSERO a été évaluée dans le cadre d'études principales et de prolongation. La majorité des études principales sur l'immunogénicité étaient des essais cliniques multicentriques avec répartition aléatoire menés chez des nourrissons, des enfants, des adolescents et des adultes

(tableau 15). Le principal paramètre d'évaluation de l'immunogénicité était la proportion de sujets ayant des titres (mesurés par dosage hSBA) égaux ou supérieurs au seuil de 1:4 pour ce qui est des anticorps dirigés contre chacune des souches MenB de référence. Ce seuil, fixé au cours des premières études cliniques menées (V72P6, V72P9, V72P4, V72P5 et V72P10) et de leurs volets de prolongation (V72P6E1, V72P9E1, V72P10E1), est un critère accepté de corrélation avec la protection conférée. Après validation de la méthode de dosage hSBA, on a fixé le seuil à 1:5 à partir de la valeur intermédiaire de précision des résultats, afin de s'assurer qu'une réponse réelle de 1:4 soit certaine à 95 %; cette valeur seuil a servi à définir la séroconversion durant les études cliniques menées par la suite.

Résultats des études

Tableau 1 Résumé des études principales

Étude	Principaux objectifs relatifs à l'immunogénicité	Critère défini prospectivement	Résultat
V72P12 Phase 2b	• Mise au jour d'une réponse immunitaire satisfaisante quand BEXSERO est administré avec les vaccins usuels à des nourrissons sains à l'âge de 2, 4 et 6 mois ou de 2, 3 et 4 mois, par détermination des titres hSBA 1 mois après l'injection de la 3e dose de BEXSERO	• Réponse immunitaire jugée satisfaisante si la limite inférieure de l'IC à 95 % bilatéral relatif au pourcentage de sujets ayant des titres hSBA ≥ 1:5, 1 mois après l'injection de la 3e dose, est ≥ 70 % pour les 3 souches de référence retenues (H44/76, NZ98/254 et 5/99)	Objectif atteint • Vaccination à l'âge de 2, 4 et 6 mois - limites inférieures de l'IC à 95 % bilatéral relatif au pourcentage de sujets ayant des titres hSBA ≥ 1:5 : 98 % (H44/76), 98 % (5/99) et 75 % (NZ98/254) • Vaccination à l'âge de 2, 3 et 4 mois - limites inférieures de l'IC à 95 % bilatéral relatif au pourcentage de sujets ayant des titres hSBA ≥ 1:5 : 97 % (H44/76), 99 % (5/99) et 76 % (NZ98/254)

Étude	Principaux objectifs relatifs à l'immunogénicité	Critère défini prospectivement	Résultat
V72P13 Phase 3	Deux objectifs principaux : • Mise au jour de l'uniformité de la réponse immunitaire à 3 lots de BEXSERO, par détermination des MGT hSBA, 1 mois après l'injection de la 3e dose de BEXSERO chez des nourrissons sains vaccinés à l'âge de 2, 4 et 6 mois • Mise au jour d'une réponse immunitaire satisfaisante quand BEXSERO (3 lots regroupés) est administré avec les vaccins usuels à des nourrissons sains à l'âge de 2, 4 et 6 mois, par détermination des titres hSBA 1 mois après l'injection de la 3e dose de BEXSERO	• Mise au jour de l'équivalence des trois lots de BEXSERO si, pour chacune des souches de référence (H44/76, NZ98/254 et 5/99) et chaque paire de lots, l'IC à 95 % bilatéral relatif au rapport entre les MGT, 1 mois après l'injection de la 3e dose, se situait dans l'intervalle [de 0,50 à 2,00] • Réponse immunitaire jugée satisfaisante si la limite inférieure de l'IC à 95 % bilatéral relatif au pourcentage de sujets ayant des titres hSBA ≥ 1:5, 1 mois après l'injection de la 3e dose, était ≥ 70 % pour les 3 souches de référence retenues (H44/76, NZ98/254 et 5/99) pour les 3 lots regroupés	Objectifs atteints • Pour chaque souche de référence <u>et</u> les 3 paires de lots de vaccin BEXSERO, l'IC à 95 % bilatéral relatif au rapport entre les MGT, 1 mois après l'injection de la 3e dose, se situait invariablement dans l'intervalle [de 0,74 à 1,33], remplissant le critère relatif à l'uniformité des lots [de 0,50 à 2,00] • Limites inférieures de l'IC à 95 % bilatéral relatif au pourcentage de sujets ayant des titres hSBA ≥ 1:5, 1 mois après l'injection de la 3e dose, de 100 % (H44/76 et 5/99) et de 84 % (NZ98/254), remplissant le critère relatif à la réponse immunitaire
V72P13E1 Phase 3	• Mise au jour d'une réponse immunitaire satisfaisante à une 4e dose de BEXSERO administrée à des enfants âgés de 12 mois, avec ou sans le vaccin Priorix-Tetra (reçu à l'âge de 2 ans ou moins) ayant déjà reçu les 3 premières doses de BEXSERO en tant que nourrissons durant l'étude V72P13.	• Réponse immunitaire à la 4e dose jugée satisfaisante si la limite inférieure de l'IC à 95 % bilatéral relatif au pourcentage de sujets ayant des titres hSBA ≥ 1:5 était ≥ 75 % pour les 3 souches de référence retenues (H44/76, NZ98/254 et 5/99)	Objectifs atteints • Souches H44/76 et 5/99 : titres hSBA ≥ 1:5 chez 100 % des sujets; limite inférieure de l'IC à 95 % bilatéral de 98 %, que BEXSERO ait été administré avec ou sans Priorix-Tetra • Souche NZ98/254 : titres hSBA ≥ 1:5 chez 97 et 94 % des sujets; limite inférieure de l'IC à 95 % bilatéral de 93 et 90 %, respectivement chez les sujets ayant reçu BEXSERO avec et sans Priorix-Tetra
V72_41 Phase 3	• Mise au jour de l'équivalence de 2 lots de vaccin recombinant anti-MenB contenant des VME de souche NZ administré à des	• Mise au jour de l'équivalence si, 1 mois après l'injection de la 2e dose, les IC à 95 % bilatéraux relatifs au rapport entre les MGT	Objectif atteint • Rapports des MGT hSBA entre le lot 1_Rosia et le lot 2_Siena, 1 mois après l'injection de la 2e dose : 1,0 (H44/76); 0,92 (5/99); et 0,81 (NZ98/254), IC

Étude	Principaux objectifs relatifs à l'immunogénicité	Critère défini prospectivement	Résultat
	adolescents, par mesure des MGT hSBA dirigés contre les souches H44/76, 5/99 et NZ98/254 et par mesure, suivant la technique ELISA, des MGC en Ac dirigés contre l'antigène vaccinal 287-953, environ 30 jours après la primovaccination (2 doses à 1 mois d'intervalle)	hSBA pour chacune des 3 souches de référence (H44/76, 5/99 et NZ98/254) et au rapport entre les MGC (ELISA) des Ac dirigés contre l'antigène vaccinal 287-953 se situent dans l'intervalle (de 0,5 à 2,0)	à 95 % bilatéraux correspondants de 0,82 à 1,23; de 0,77 à 1,10; et de 0,60 à 1,09 • Rapport de 0,83 entre les MGC (ELISA) des Ac dirigés contre l'antigène vaccinal 287-953, 1 mois après l'injection de la 2e dose; IC à 95 % bilatéral correspondant de 0,67 à 1,02

IC : intervalle de confiance; MGT : moyenne géométrique des titres; hSBA : activité bactéricide dans le sérum humain (source du complément); MGC : moyenne géométrique des concentrations; Ac : anticorps.

Immunogénicité chez les nourrissons âgés de 2 à 5 mois

Schéma posologique 3+1 chez le nourrisson

Les données sur l'immunogénicité recueillies 1 mois après la dernière injection de BEXSERO, chez des nourrissons ayant reçu 3 doses de ce vaccin à l'âge de 2, 3 et 4 mois et de 2, 4 et 6 mois, sont résumées au tableau 17. Les taux de séroconversion et les données sur la persistance des anticorps chez les enfants qui ont reçu une quatrième dose de BEXSERO à l'âge de 12 mois (après avoir reçu les 3 autres doses à l'âge de 2, 3 et 4 mois dans le cadre de l'étude V72P12E1 et à l'âge de 2, 4 et 6 mois dans le cadre de l'étude V72P13E1) sont résumés au tableau 18.

Les moyennes géométriques des titres (MGT) initiales des anticorps dirigés contre toutes les souches examinées étaient uniformément faibles dans les groupes ayant reçu BEXSERO (allant de 1,02 à 1,49 dans le cas des antigènes fHbp, NadA et PorA P1.4, et de 3,15 à 3,51 dans celui de l'antigène NHBA) et les groupes témoins (allant de 1,01 à 1,28 dans le cas des antigènes fHbp, NadA et PorA P1.4, et 3,91 dans celui de l'antigène NHBA) pour toutes les études. Dans tous les groupes ayant reçu BEXSERO, on a observé une forte réponse immunitaire à tous les antigènes vaccinaux un mois après l'administration de la troisième dose aux enfants qui avaient reçu le vaccin à l'âge de 2, 4 et 6 mois (tableau 17). En revanche, la valeur moyenne des MGT hSBA est demeurée basse et comparable à la valeur initiale mesurée dans les groupes témoins (extrêmes : 1,04 et 1,25).

Tableau 2 Pourcentage des nourrissons séroconvertis, 1 mois après l'injection de la troisième dose de BEXSERO à l'âge de 2, 3 et 4 mois, ou à l'âge de 2, 4 et 6 mois (V72P12, V72P13 et V72P16)

Antigène		Étude V72P13 Sujets vaccinés à l'âge de 2, 4 et 6 mois	Étude V72P12 Sujets vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois	Étude V72P16 Sujets vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois

fHbp	% de séroconversion[a] (IC à 95 %)	N = 1149 100 % (de 99 à 100)	N = 273 99 % (de 97 à 100)	N = 170 100 % (de 98 à 100)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	91 (de 87 à 95)	82 (de 75 à 91)	101 (de 90 à 113)
NadA	% de séroconversion[a] (IC à 95 %)	N = 1152 100 % (de 99 à 100)	N = 275 100 % (de 99 à 100)	N = 165 99 % (de 97 à 100)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	635 (de 606 à 665)	325 (de 292 à 362)	396 (de 348 à 450)
PorA P1.4	% de séroconversion[a] (IC à 95 %)	N = 1152 84 % (de 82 à 86)	N = 274 81 % (de 76 à 86)	N = 171 78 % (de 71 à 84)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	14 (de 13 à 15)	11 (de 9,14 à 12)	10 (de 8,59 à 12)
NHBA	% de séroconversion[a] (IC à 95 %)	N = 100 84 % (de 75 à 91)	N = 112 37 % (de 28 à 46)	N = 35 43 % (de 26 à 61)
	MGT hSBA (IC à 95 %)	16 (de 13 à 21)	3,24 (de 2,49 à 4,21)	3,29 (de 1,85 à 5,83)

[a] % de séroconversion = pourcentage de sujets séropositifs, c'est-à-dire ayant un titre hSBA ≥ 1:5
hSBA = dosage des titres d'anticorps bactéricides dans le sérum humain (source du complément); MGT : moyenne géométrique des titres.
N = Nombre de sujets dont les titres d'anticorps sériques dirigés contre la souche en question étaient évaluables.

Un mois après l'injection de la troisième dose de BEXSERO, le pourcentage de séroconversion (titres hSBA anti-NHBA ≥ 1:5) et les MGT des anticorps anti-NHBA, anti-NadA et anti-PorA P1.4 étaient significativement plus bas chez les sujets vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois durant les études V72P12 et V72P16 que chez les sujets vaccinés à l'âge de 2, 4 et 6 mois pendant l'étude V72P13.

Une réponse modeste a été mise en évidence chez les participants aux études V72P12 et V72P16 qui ont reçu BEXSERO à l'âge de 2, 3 et 4 mois, car le pourcentage de séroconversion (titres hSBA anti-NHBA ≥ 1:5) dans les groupes vaccinés et témoins était respectivement de 36 et 6 % et de 43 et 20 %.

Schéma posologique 2+1 chez le nourrisson

L'immunogénicité de l'administration de deux doses (à l'âge de 3 ½ mois et de 5 mois) ou de trois doses (à l'âge de 2 ½ mois, 3 ½ mois et de 5 mois) de BEXSERO suivies d'une dose de rappel a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique de phase 3 additionnelle (étude V72_28). Le pourcentage de sujets séroconvertis (c'est-à-dire, les sujets ayant des titres hSBA égaux ou supérieurs au seuil de 1:4) variait entre 44 et 100 % un mois après l'administration de la deuxième dose, et entre 55 et 100 % un mois après l'administration de la troisième dose pour les schémas posologiques comptant 2 et 3 doses de primovaccination, respectivement. Un mois après la dose de rappel, administrée 6 mois après la dernière dose de primovaccination, le pourcentage de sujets séroconvertis variait entre 87 et 100 % chez les sujets qui avaient reçu le schéma posologique 2+1 et entre 83 et 100 % chez les sujets qui avaient reçu le schéma posologique 3+1.

Persistance des anticorps chez le nourrisson après l'administration du schéma posologique 2+1 ou 3+1

Les titres des anticorps dirigés contre les antigènes PorA et fHbp ont rapidement décliné chez les nourrissons 6 et 12 mois, respectivement après l'administration de la troisième dose. Cependant, on a observé une recrudescence de ces titres après l'injection d'une quatrième dose (rappel) au cours de la deuxième année de vie, concordant avec la réponse immunitaire suscitée par l'injection des trois doses de primovaccination (tableau 18).

La persistance des anticorps a été évaluée dans le cadre d'une étude de prolongation menée auprès d'enfants âgés de 3 à 4 ans (étude V72_28E1). De 2 à 3 ans après la fin de la vaccination administrée dans le cadre de l'étude V72_28, les titres d'anticorps dirigés contre tous les antigènes avaient décliné, tant chez les sujets qui avaient reçu le schéma posologique 2+1 que chez ceux qui avaient reçu le schéma 3+1; les pourcentages de sujets séroconvertis (c'est-à-dire, les sujets ayant des titres hSBA égaux ou supérieurs au seuil de 1:4) variaient entre 35 et 91 % et entre 36 et 84 %, respectivement. Dans la même étude, la réponse à une dose additionnelle, administrée de 2 à 3 ans après la dose de rappel, témoignait d'une mémoire immunologique démontrée par de forts titres d'anticorps dirigés contre tous les antigènes contenus dans BEXSERO et des taux de séroconversion variant entre 81 et 100 % et entre 70 et 99 %, respectivement.

Effet de la vaccination sur l'incidence de la maladie

Au Royaume-Uni, BEXSERO a été offert dans le cadre du programme national d'immunisation de septembre 2015 à août 2018 sur la base d'un schéma à deux doses administrées à des nourrissons (à l'âge de 2 et 4 mois), suivies d'une dose de rappel (à l'âge de 12 mois); de 88 à 96 % des 1 950 000 nourrissons ont ainsi été vaccinés par BEXSERO. C'est dans ce contexte que Public Health England a mené une étude d'observation d'envergure nationale de 3 ans couvrant l'ensemble de la cohorte de naissance afin d'évaluer l'effet de BEXSERO sur la réduction de l'incidence de la méningococcie invasive du sérogroupe B (V72_38OB). Le taux de vaccination a été constamment élevé tout au long du programme (92,5 % des nourrissons ont été vaccinés avant leur premier anniversaire, 87,9 % avaient reçu les 3 doses à l'âge de 2 ans). Trois ans après l'inclusion de BEXSERO dans le programme national d'immunisation, une réduction de 75 % (rapport des taux d'incidence : 0,25 [IC à 95 % : de 0,19 à 0,36]) de la méningococcie invasive causée par *Neisseria meningitidis* du sérogroupe B a été observée chez les nourrissons admissibles au vaccin, quels que soient les antécédents vaccinaux des nourrissons et les prévisions de protection contre les souches de méningocoque du sérogroupe B[1].

[1] Ladhani SN *et al*. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *New England Journal of Medicine.* 2020 January 23; 382(4): 309-317.

Tableau 3 Pourcentage de séroconversion chez des nourrissons ayant reçu une dose de rappel à l'âge de 12 mois, après avoir reçu les 3 premières doses à l'âge de 2, 3 et 4 mois ou de 2, 4 et 6 mois (primovaccination), et persistance de titres bactéricides, 1 an après l'injection de rappel (V72P12E1 et V72P13E1)

Antigène		Sujets vaccinés à l'âge de 2, 3, 4 et 12 mois	Sujets vaccinés à l'âge de 2, 4, 6 et 12 mois
fHbp	Avant la dose de rappel[a] % de séroconversion[b] (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 81 58 % (de 47 à 69) 5,79 (de 4,54 à 7,39)	N = 426 82 % (de 78 à 85) 10 (de 9,55 à 12)
	1 mois après la dose de rappel % de séroconversion[b] (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 83 100 % (de 96 à 100) 135 (de 108 à 170)	N = 422 100 % (de 99 à 100) 128 (de 118 à 139)
	12 mois après la dose de rappel % de séroconversion[b] (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 299 62 % (de 56 à 67) 6,5 (de 5,63 à 7,5)
NadA	Avant la dose de rappel[a] % de séroconversion[b] (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 79 97 % (de 91 à 100) 63 (de 49 à 83)	N = 423 99 % (de 97 à 100) 81 (de 74 à 89)
	1 mois après la dose de rappel % de séroconversion[b] (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 84 100 % (de 96 à 100) 1558 (de 1262 à 1923)	N = 421 100 % (de 99 à 100) 1465 (de 1350 à 1590)
	12 mois après la dose de rappel % de séroconversion[b] (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 298 97 % (de 95 à 99) 81 (de 71 à 94)
PorA P1.4	Avant la dose de rappel[a] % de séroconversion[b] (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 83 19 % (de 11 à 29) 1,61 (de 1,32 à 1,96)	N = 426 22 % (de 18 à 26) 2,14 (de 1,94 à 2,36)
	1 mois après la dose de rappel % de séroconversion[b] (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 86 97 % (de 90 à 99) 47 (de 36 à 62)	N = 424 95 % (de 93 à 97) 35 (de 31 à 39)
	12 mois après la dose de rappel % de séroconversion[b] (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 300 17 % (de 13 à 22) 1,91 (de 1,7 à 2,15)
NHBA	Avant la dose de rappel[a] % de séroconversion[b] (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 69 25 % (de 15 à 36) 2,36 (de 1,75 à 3,18)	N = 100 61 % (de 51 à 71) 8,4 (de 6,4 à 11)
	1 mois après la dose de rappel % de séroconversion[b] (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	N = 67 76 % (de 64 à 86) 12 (de 8,52 à 17)	N = 100 98 % (de 93 à 100) 42 (de 36 à 50)
	12 mois après la dose de rappel % de séroconversion[b] (IC à 95 %) MGT hSBA (IC à 95 %)	-	N = 291 36 % (de 31 à 42) 3,35 (de 2,88 à 3,9)

[a] Avant la dose de rappel : persistance de titres bactéricides 8 mois après la primovaccination (sujets vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois) et 6 mois après la primovaccination (sujets vaccinés à l'âge de 2, 4 et 6 mois).
[b] % de séroconversion = pourcentage de sujets séropositifs, c'est-à-dire ayant un titre hSBA ≥ 1:5
hSBA = dosage des titres d'anticorps bactéricides dans le sérum humain (source du complément); MGT : moyenne géométrique des titres

N = Nombre de sujets dont les titres d'anticorps sériques dirigés contre la souche en question étaient évaluables.

Emploi de BEXSERO avec les vaccins usuels

Des études ont porté sur l'administration de BEXSERO avec l'un ou l'autre des vaccins antigéniques suivants, qu'il s'agisse de vaccins univalents ou polyvalents : vaccin contre la diphtérie et le tétanos, vaccin acellulaire contre la coqueluche, vaccin contre *Hæmophilus influenzæ* de type b, vaccin inactivé contre la poliomyélite, vaccin contre l'hépatite B (collectivement appelés DCaT-HB-VPI-Hib), vaccin conjugué heptavalent antipneumococcique, vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons, la varicelle et vaccin conjugué contre le méningocoque des groupes A, C, W et Y.

L'étude clinique V72P12 a permis de constater que les titres hSBA dirigés contre la souche NZ98/254 étaient ≥ 1:5 chez un plus faible pourcentage de sujets ayant reçu les vaccins usuels (vaccin DCaT-HB-VPI-Hib et vaccin conjugué heptavalent antipneumococcique) en même temps que BEXSERO plutôt que 1 mois après la troisième dose de ce vaccin. Les MGT hSBA dirigés contre toutes les souches retenues se sont également révélées plus élevées quand BEXSERO était administré seul plutôt qu'avec les vaccins usuels. La portée clinique de ces observations n'a pas été établie.

Les résultats relatifs à la réponse au vaccin inactivé contre le poliovirus de type 2 et au vaccin conjugué contre le pneumocoque de sérotype 6B varient entre les études; de plus, on a observé que les titres d'anticorps dirigés contre la pertactine coquelucheuse étaient plus faibles.

Une étude clinique portant sur l'administration de BEXSERO avec le vaccin monovalent contre le méningocoque du groupe C conjugué à la protéine CRM a montré que, un mois suivant l'administration de 2 doses du vaccin et un mois après l'administration de la dose de rappel, les pourcentages de sujets ayant obtenu des titres hSBA dirigés contre le méningocoque du groupe C étaient comparables dans les deux groupes. Des moyennes géométriques des titres (MGT) plus faibles ont été observées pour le méningocoque du groupe C (vaccin contre le méningocoque du groupe C conjugué à la protéine CRM) dans le groupe ayant reçu les vaccins en concomitance comparativement aux valeurs enregistrées dans le groupe ayant reçu le vaccin MenC-CRM seul. Étant donné que les titres étaient élevés dans les deux groupes, il est peu probable que cette différence ait un effet cliniquement important.

Une étude clinique portant sur l'administration concomitante de BEXSERO avec le vaccin conjugué contre le méningocoque des sérogroupes A, C, W et Y combinés a révélé la présence d'une forte réponse immunitaire un mois après l'administration d'une série de 3 doses du vaccin et d'une dose de rappel, ce qui indique que l'administration concomitante des deux vaccins est non inférieure à l'administration de chacun des deux vaccins séparément.

En outre, l'administration de BEXSERO avec le vaccin RROV s'est révélée non inférieure à celle du vaccin RROV seul pour ce qui est de la séroconversion (production de titres d'anticorps anti-varicelle ≥ 1,25 unités gpELISA/mL), mais pas sur le plan de la séroprotection (≥ 5 unités gpELISA/mL) après la première injection; toutefois, l'écart entre les deux groupes n'était que de 2 % (IC à 95 % de -11 à 7 %). La portée clinique de cet écart reste à établir.

Au cours d'une étude clinique, l'administration prophylactique d'acétaminophène n'a pas eu d'incidence sur la réponse immunitaire à BEXSERO et à la plupart des antigènes compris dans les vaccins usuels après la primovaccination. Aucune donnée n'incite à penser que l'acétaminophène nuit

de manière notable à l'efficacité clinique du vaccin, d'autant plus qu'aucun effet sur la réponse immunitaire n'a été observé après les doses de rappel.

Immunogénicité chez les nourrissons de 6 à 11 mois et les enfants de 12 mois à 10 ans

L'immunogénicité du vaccin consécutive à l'injection de deux doses à des nourrissons et à des enfants a été documentée dans le cadre de deux études dont les résultats sont résumés au tableau 19. Les MGT initiales des anticorps dirigés contre les trois souches examinées étaient uniformément faibles (allant de 1,00 à 1,70) chez les nourrissons âgés de 6 à 11 mois et les enfants âgés de 12 à 23 mois, et elles ont augmenté après la vaccination. La hausse des titres hSBA d'anticorps dirigés contre les antigènes vaccinaux était comparable dans d'autres groupes d'enfants qui avaient reçu le vaccin BEXSERO à l'âge de 12 et 14 mois et de 18 et 20 mois. Dans ces autres groupes, on a également observé une réponse comparable quant aux pourcentages de séroconversion (100 % contre l'antigène fHbp; de 98 à 100 % contre l'antigène NadA; de 93 à 99 % contre l'antigène PorA P1.4; de 74 à 86 % contre l'antigène NHBA).

Chez les enfants ayant entre 24 et 26 mois, les MGT initiales étaient également faibles (allant de 1,01 à 2,32 pour l'ensemble des antigènes vaccinaux). Dans deux autres groupes d'enfants qui avaient reçu deux doses de BEXSERO à intervalle de 2 mois, respectivement à l'âge de 40 et 42 mois et de 60 et 62 mois (études V72P6E1 et V72P9E1), les données recueillies concordaient avec les réponses présentées au tableau 19.

Tableau 4 Pourcentage d'enfants séroconvertis après l'injection du vaccin BEXSERO à l'âge de 6 et 8 mois (étude V72P9) ou de 13 et 15 mois (V72P13E1) ou 24 et 26 mois (V72P13E2) et persistance de titres bactéricides, 1 an après l'injection de 2 doses du vaccin à l'âge de 13 et 15 mois (V72P13E2)

Antigène		Âge (extrêmes)		
		De 6 à 11 mois	De 12 à 23 mois	De 2 à 10 ans
		Âge au moment des injections		
		6 et 8 mois	13 et 15 mois	24 et 26 mois
fHbp	1 mois après la 2e dose % de séroconversion[a] MGT hSBA	N = 23 100 % 250	N = 163 100 % (de 98 à 100)[b] 271 (de 237 à 310)[b]	N = 105 100 % (de 97 à 100)[b] 220 (de 186 à 261)[b]
	12 mois après la 2e dose % de séroconversion[a] MGT hSBA	-	N = 68 74 % (de 61 à 83)[b] 14 (de 9,4 à 20)[b]	-
NadA	1 mois après la 2e dose % de séroconversion[a] MGT hSBA	N = 23 100 % 534	N = 164 100 % (de 98 à 100)[b] 599 (de 520 à 690)[b]	N = 103 99 % (de 95 à 100)[b] 455 (372-556)[b]
	12 mois après la 2e dose % de séroconversion[a] MGT hSBA	-	N = 68 97 % (de 90 à 100)[b] 70 (de 47 à 104)[b]	-
PorA P1.4	1 mois après la 2e dose % de séroconversion[a] MGT hSBA	N = 22 95 % 27	N = 164 100 % (de 98 à 100)[b] 43 (de 38 à 49)[b]	N = 108 98 % (de 93 à 100)[b] 27 (23 à 32)[b]

	12 mois après la 2e dose % de séroconversion[a] MGT hSBA	-	N = 68 18 % (de 9 à 29)[b] 1,65 (de 1,2 à 2,28)[b]	-
NHBA	1 mois après la 2e dose % de séroconversion[a] MGT hSBA	-	N = 46 63 % (de 48 à 77)[b] 11 (de 7,07 à 16)[b]	N = 100 97 % (de 91 à 99)[b] 38 (32 à 45)[b]
	12 mois après la 2e dose % de séroconversion[a] MGT hSBA	-	N = 65 38 % (de 27 à 51)[b] 3,7 (de 2,15 à 6,35)[b]	-

[a] % de séroconversion = pourcentage de sujets séropositifs, c'est-à-dire ayant des titres hSBA ≥ 1:4 (alors qu'ils avaient entre 6 et 11 mois) et ≥ 1:5 (alors qu'ils avaient entre 12 et 23 mois).
[b] Intervalles de confiance à 95 % rapportés entre parenthèses seulement pour les études cliniques V72P13E1 et V72P13E2, et les sujets dont l'âge se situait entre 12 et 23 mois.
hSBA = dosage des titres d'anticorps bactéricides dans le sérum humain (source du complément)
MGT : moyenne géométrique des titres
N = Nombre de sujets dont les titres d'anticorps sériques dirigés contre la souche en question étaient évaluables.

Les participants à l'étude V72_28 ont reçu deux doses de BEXSERO à deux mois d'intervalle. Les taux de séroconversion et les moyennes géométriques des titres hSBA sont présentés au tableau 20.

Tableau 5 Pourcentage d'enfants séroconvertis 1 mois après l'administration de la deuxième dose de BEXSERO à des enfants âgés de 2 à 10 ans à deux mois d'intervalle (V72_28)

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

	MGT hSBA (IC à 95 %)	23 (18-30)	35 (29-41)

* % de séroconversion = pourcentage de sujets séropositifs, c'est-à-dire ayant des titres hSBA ≥ 1:4 (pour les souches de référence fHbp, NadA et PorA P1.4) et ≥ 1:5 (pour les souches de référence NHBA).
** MGT : moyenne géométrique des titres.
N = Nombre de sujets dont les titres d'anticorps sériques dirigés contre la souche en question étaient évaluables.

Dans la deuxième étude (V72_28E1), deux doses de BEXSERO ont été administrées à un mois d'intervalle à des enfants âgés de 3 à 12 ans. Chez les 10 ans et moins, le pourcentage d'enfants séroconvertis à l'égard de toutes les souches (c'est-à-dire, les sujets ayant des titres hSBA égaux ou supérieurs au seuil de 1:4) variait entre 46 et 95 % un mois après l'administration de la première dose et entre 69 et 100 % un mois après l'administration de la deuxième dose.

Cette étude a également évalué la persistance des anticorps et la réponse à une dose de rappel chez des enfants ayant reçu la série de deux doses de primovaccination à un âge de 2 à 5 ans ou de 6 à 10 ans. Après 24 à 36 mois, les pourcentages de sujets séroconvertis à l'égard de toutes les souches (c'est-à-dire, les sujets ayant des titres hSBA égaux ou supérieurs au seuil de 1:4) ont diminué, variant entre 21 et 74 % chez les enfants de 4 à 7 ans et entre 47 et 86 % chez les enfants de 8 à 12 ans. La réponse à une dose de rappel administrée 24 à 36 mois après la série de primovaccination évoquait l'existence d'une mémoire immunologique, car les pourcentages de sujets séroconvertis à l'égard de toutes les souches s'échelonnaient entre 93 et 100 % chez les enfants de 4 à 7 ans et entre 96 et 100 % chez les enfants de 8 à 12 ans.

Immunogénicité chez les adolescents de 11 à 17 ans

Les données sur l'immunogénicité de deux doses administrées à intervalle de 1, 2 ou 6 mois chez les adolescents (V72P10, V72_41) sont exposées au tableau 21. Les moyennes géométriques des titres (MGT) initiales se situaient entre 2,61 et 4,11 chez les adolescents pour ce qui est des antigènes fHbp, NadA et PorA P1.4. Les MGT initiales des anticorps dirigés contre l'antigène NHBA se situaient entre 30 et 32 chez les adolescents (V72P10).

Tableau 6 Réponse immunitaire (anticorps bactéricides sériques) chez des adolescents, 1 mois après l'injection de 2 doses de BEXSERO suivant 2 calendriers différents (V72_41 et V72P10)

Antigène		**V72_41** **Mois 0 et 1**	**V72P10** **Mois 0 et 1**	**V72P10** **Mois 0 et 2**	**V72P10** **Mois 0 et 6**
fHbp	% de séroconversion[a]	N = 298 99 % (de 98 à 100)[b]	N = 638 100 % (de 99 à 100)[b]	N = 319 100 % (de 99 à 100)[b]	N = 86 100 % (de 99 à 100)[b]
	MGT hSBA	117 (de 105 à 130)[b]	210 (de 193 à 229)[b]	234 (de 209 à 263)[b]	218 (de 157 à 302)[b]
NadA	% de séroconversion[a]	N = 299 100 % (de 99 à 100)[b]	N = 639 100 % (de 99 à 100)[b]	N = 320 99 % (de 98 à 100)[b]	N = 86 99 % (de 94 à 100)[b]

	MGT hSBA	179 (de 163 à 197)[b]	490 (de 455 à 528)[b]	734 (de 653 à 825)[b]	880 (de 675 à 1147)[b]
PorA P1.4	% de séroconversion[a]	N = 298 75 % (de 70 à 80)[b]	N = 639 100 % (de 99 à 100)[b]	N = 319 100 % (de 99 à 100)[b]	N = 86 100 % (de 96 à 100)[b]
	MGT hSBA	10 (de 8,77 à 12)[b]	92 (de 84 à 102)[b]	123 (de 107 à 142)[b]	140 (de 101 à 195)[b]
NHBA	% de séroconversion[a]	-	N = 46 100 % (de 92 à 100)[b]	N = 46 100 % (de 92 à 100)[b]	-
	MGT hSBA	-	99 (de 76 à 129)[b]	107 (de 82 à 140)[b]	-

[a] % de séroconversion = pourcentage de sujets séropositifs, c'est-à-dire ayant des titres hSBA ≥ 1:4 (études cliniques V72P5, V72P4 et V72P10) et ≥ 1:5 (étude V72_41).
[b] Intervalles de confiance à 95 % rapportés entre parenthèses seulement pour les études cliniques V72P10 et V72_41.
hSBA = dosage des titres d'anticorps bactéricides dans le sérum humain (source du complément); MGT : moyenne géométrique des titres.
N = Nombre de sujets dont les titres d'anticorps sériques dirigés contre la souche en question étaient évaluables.

Au cours de l'étude V72P10, les sujets ont été stratifiés suivant qu'ils avaient un titre hSBA initial < 1:4 ou ≥ 1:4 avant de recevoir le vaccin. Le pourcentage de sujets dont le titre hSBA initial avait au moins quadruplé dans le mois suivant l'injection de la dernière dose de BEXSERO est présenté au tableau 22.

Tableau 7 Pourcentage d'adolescents séroconvertis et dont le titre d'anticorps bactéricides a au moins quadruplé 1 mois après l'injection de 2 doses de BEXSERO suivant 2 calendriers différents – Stratification suivant le titre mesuré avant la vaccination (V72P10)

Antigène		Titres avant la vaccination	Mois 0 et 1	Mois 0 et 2	Mois 0 et 6
fHbp	% de séroconversion[a] (IC à 95 %)	< 1:4	N = 369 100 % (de 98 à 100)	N = 179 100 % (de 98 à 100)	N = 55 100 % (de 94 à 100)
		≥ 1:4	N = 269 100 % (de 99 à 100)	N = 140 100 % (de 97 à 100)	N = 31 100 % (de 89 à 100)
	% de titres quadruplés (IC à 95 %)	< 1:4	N = 369 100 % (de 98 à 100)	N = 179 100 % (de 98 à 100)	N = 55 100 % (de 94 à 100)
		≥ 1:4	N = 268 90 % (de 86 à 93)	N = 140 86 % (de 80 à 92)	N = 31 90 % (de 74 à 98)
NadA	% de séroconversion[a] (IC à 95 %)	< 1:4	N = 427 100 % (de 99 à 100)	N = 211 99 % (de 97 à 100)	N = 64 98 % (de 92 à 100)
		≥ 1:4	N = 212 100 % (de 98 à 100)	N = 109 100 % (de 97 à 100)	N = 22 100 % (de 85 à 100)

	% de titres quadruplés (IC à 95 %)	< 1:4	N = 426 99 % (de 98 à 100)	N = 211 99 % (de 97 à 100)	N = 64 98 % (de 92 à 100)
		≥ 1:4	N = 212 96 % (de 93 à 98)	N = 109 95 % (de 90 à 98)	N = 22 95 % (de 77 à 100)
PorA P1.4	% de séroconversion[a] (IC à 95 %)	< 1:4	N = 427 100 % (de 98 à 100)	N = 208 100 % (de 98 à 100)	N = 64 100 % (de 94 à 100)
		≥ 1:4	N = 212 100 % (de 98 à 100)	N = 111 100 % (de 97 à 100)	N = 22 100 % (de 85 à 100)
	% de titres quadruplés (IC à 95 %)	< 1:4	N = 426 99 % (de 98 à 100)	N = 208 100 % (de 98 à 100)	N = 64 100 % (de 94 à 100)
		≥ 1:4	N = 211 81 % (de 75 à 86)	N = 111 77 % (de 68 à 84)	N = 22 82 % (de 60 à 95)
NHBA	% de séroconversion[a] (IC à 95 %)	< 1:4	N = 2 100 % (de 16 à 100)	N = 9 100 % (de 66 à 100)	-
		≥ 1:4	N = 44 100 % (de 92 à 100)	N = 37 100 % (de 91 à 100)	-
	% de titres quadruplés (IC à 95 %)	< 1:4	N = 2 100 % (de 16 à 100)	N = 9 89 % (de 52 à 100)	-
		≥ 1:4	N = 44 30 % (de 17 à 45)	N = 37 19 % (de 8 à 35)	-

[a] % de séroconversion = pourcentage de sujets séropositifs, c'est-à-dire ayant des titres hSBA ≥ 1:4
[b] Au moins quadruplé = un titre hSBA ≥ 1:8 après la vaccination chez les sujets qui présentaient un titre hSBA < 1:2 avant la vaccination; titre ayant quadruplé après la vaccination chez les sujets qui présentaient un titre hSBA < 1:2 avant la vaccination.
N = Nombre de sujets dont les titres d'anticorps sériques dirigés contre la souche en question étaient évaluables.

Immunogénicité chez les enfants et les adolescents présentant un déficit en complément et chez les sujets présentant une dysfonction splénique ou une asplénie

Dans le cadre d'une étude clinique ouverte de phase 3b (étude V72_62), des enfants et des adolescents de 2 à 17 ans présentant un déficit en complément (n = 40), une asplénie ou une dysfonction splénique (n = 107) et des sujets en santé appariés en fonction de l'âge (n = 85) ont reçu deux doses de BEXSERO à deux mois d'intervalle. Un mois suivant la vaccination de deux doses, les pourcentages de sujets ayant des titres hSBA ≥ 1:5 chez ceux qui présentaient un déficit en complément et une asplénie ou une dysfonction splénique s'élevaient à 87 % (IC à 95 % : de 72,6 à 95,7) et 97 % (IC à 95 % : de 91,8 à 99,4) pour l'antigène fHbp, à 95 % (IC à 95 % : de 82,3 à 99,4) et 100 % (IC à 95 % : de 96,6 à 100) pour l'antigène NadA, à 68 % (IC à 95 % : de 51,3 à 82,5) et 86 % (IC à 95 % : de 77,7 à 91,9) pour l'antigène PorA P1.4, à 73 % (IC à 95 % : de 55,9 à 86,2) et 94 % (IC à 95 % : de 87,8 à 97,8) pour l'antigène NHBA, respectivement, reflétant une réponse immunitaire chez ces sujets immunodéprimés. Les pourcentages

de sujets en santé ayant des titres hSBA ≥ 1:5 s'élevaient à 98 % (IC à 95 % : de 91,8 à 99,71) pour l'antigène fHbp, à 99 % (IC à 95 % : de 93,5 à 99,97) pour l'antigène NadA, à 83 % (IC à 95 % : de 73,6 à 90,6) pour l'antigène PorA P1.4 et à 99 % (IC à 95 % : de 93,5 à 99,97) pour l'antigène NHBA.

Adultes (âgés de 18 à 25 ans)

Des données tirées de l'étude V72P5 ont été obtenues au Canada et en Australie après l'administration de 2 doses de BEXSERO selon un calendrier de 0-1 mois. Les réactions d'immunogénicité, indiquées sous la forme de pourcentages de sujets présentant des titres hSBA ≥ 1:5 (seuil de séroconversion) et des MGT 1 mois après avoir reçu 2 doses (0, 1 mois) de BEXSERO chez les sujets âgés de 18 à 24 ans sont présentées au tableau 23. Les pourcentages de sujets qui présentaient des titres ayant au moins quadruplé un mois après la deuxième dose par rapport au départ variaient de 24 à 100 % pour les antigènes fHbp, NadA et NHBA.

Tableau 8 Réponse[a] immunitaire (anticorps bactéricides sériques) chez des adultes canadiens et australiens (18 à 24 ans), 1 mois après l'injection de 2 doses (V72_75)

Antigène	Étude	V72_75[b]	
		Au départ	1 mois après un calendrier de 2 doses (0, 1 mois)
fHbp	N % de séroconversion[a] (IC à 95 %)	48 6 (1,3-17,2)	98 (88,9-99,95) 48
	N MGT hSBA (IC à 95 %)	48 1,17 (1,00-1,37)	45,09 (35 - 59) 48
NadA	N % de séroconversion[a] (95 % CI)	44 7 (1,4-18,7)	100 (92,3-100) 46
	N MGT hSBA (IC à 95 %)	44 1,28 (1,00-1,66)	233,99 (177 - 309) 46
PorA P1.4	N % de séroconversion[a] (IC à 95 %)	48 0 (0-7,4)	77 (62,7-88) 48
	N MGT hSBA (IC à 95 %)	48 1,00 (1,00-1,00)	12,39 (8,33 - 18) 48
NHBA	N % de séroconversion[a] (IC à 95 %)	48 54 (39,2-68,6)	88 (74,8-95,3) 48
	N MGT hSBA (IC à 95 %)	48 8,97 (5,21-15)	30,38 (19-49) 48

Abréviations : IC = intervalle de confiance; hSBA = dosage des titres d'anticorps bactéricides dans le sérum humain; MGT : moyenne géométrique des titres.

[a] Sous-ensemble de données sur l'immunogénicité. % de séroconversion = pourcentage de sujets séropositifs, c'est-à-dire ayant un titre hSBA ≥ 1:5.

[b] N = 145 pour les sujets en suivi et N = 105 pour les sujets n'ayant jamais été vaccinés.

N = Nombre de sujets dont les titres d'anticorps sériques dirigés contre la souche en question étaient évaluables.

Dans le cadre de l'étude V72_75, des données sur la persistance des anticorps ont été obtenues au Canada et en Australie (V72_41) ainsi qu'au Chili (V72P10). Après environ 4 ans et suivant la primovaccination de 2 doses, les MGT hSBA ont baissé chez les adolescents au Canada et en Australie. Les pourcentages de sujets présentant des titres hSBA ≥ 1:5 étaient 26 % pour fHbp, 84 % pour 5/99NadA, 9 % pour PorA P1.4, et 71 % pour NHBA. La réaction à une dose de rappel après 4 ans témoignait d'une mémoire immunologique puisque 98 % des sujets ont atteint des titres hSBA ≥ 1:5 pour fHbp, 100 % pour NadA, 92 % pour PorA P1.4 et 99 % pour NHBA, respectivement. Après environ 7,5 ans et suivant la primovaccination de deux doses, les MGT hSBA ont baissé chez les adolescents du Chili. Le pourcentage de sujets présentant des titres hSBA ≥ 1:4 était 44 % pour fHbp, 84 % pour NadA, 29 % pour PorA P1.4 et 78 % pour NHBA. La réaction à une dose de rappel après 7,5 années témoigne d'une mémoire immunologique puisque 100 % des sujets ont atteint un titre hSBA ≥ 1:4 pour fHbp, 100 % pour NadA, 93 % pour PorA P1.4 et 98 % pour NHBA, respectivement.

Des données limitées sur l'immunogénicité sont disponibles chez les sujets de plus de 25 ans dans les études V72P4, V72P5 et V72P59. Les intervalles de variation d'une étude à l'autre du pourcentage des sujets âgés de plus de 25 ans qui présentaient un titre hSBA préexistant ≥ 1:4/1:5 étaient les suivants : 0 à 39 % pour fHbp, 33 à 41 % pour NadA, 0 à 22 % pour PorA P.4. Tous les sujets (100 %) de l'étude V72_59 présentaient un titre hSBA ≥ 1:5 pour NHBA. Un mois suivant le calendrier de 2 doses de BEXSERO, la majorité des sujets ont atteint un titre hSBA ≥ 1:4/1:5 pour chacune des souches étudiées (portée dans l'ensemble des études : 100 % pour fHbp, 100 % pour NadA, 73 à 96 % pour PorA P1.4 et 100 % pour NHBA (étude V72_59 seulement).

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Tableau 9 Études de toxicité non clinique

Type d'étude, sexe et espèces	Voie et schéma d'administration	Résultats
Toxicologie générale		
Toxicité et tolérabilité locale de doses uniques et multiples; lapins mâles et femelles	Injection i.m. de 1 ou 5 doses de 0,5 ou 1 mL de vaccin recombinant anti-MenB avec ou sans VME[d] [50 ou 100 mcg de chacune des protéines recombinantes NHBA, NadA et fHbp[a], et 25 mcg de VME NZ ou NW adsorbés sur 1,5 ou 3 mg d'$Al(OH)_3$] à 2 semaines d'intervalle, durant 8 semaines	Absence d'effets indésirables généraux; bonne tolérabilité locale
Toxicité et tolérabilité locale de doses uniques et multiples; lapins mâles et femelles	Injection i.m. de 1 ou 5 doses de 0,5 mL de protéine 287 de MenB avec ou sans VME [50 mcg de protéine 287 recombinante de MenB avec ou sans 25 mcg de VME adsorbés sur 1,65 mg d'$Al(OH)_3$], à 2 semaines d'intervalle	Absence d'effets indésirables généraux; bonne tolérabilité locale
Toxicologie pour la reproduction et le développement		

Étude pilote de la toxicité pour la reproduction et le développement; lapines	Injection i.m. de 5 doses de 0,5 ou 1 mL de vaccin recombinant anti-MenB avec ou sans VME[d] à environ 2 semaines d'intervalle, dont 3 doses avant l'accouplement et 2 durant la gestation [dose de 0,5 mL : 50 mcg de chacune des protéines recombinantes NHBA, NadA et fHbp[a], 25 mcg de VME NZ adsorbés sur 1,5 mg d'$Al(OH)_3$; dose de 1 mL divisée en 2 injections de 0,5 mL, 1 injection dans chaque patte]	Absence d'effets toxiques généraux chez les mères et d'effets tératogènes chez les petits
Étude déterminante de la toxicité pour la reproduction et le développement; lapines	Injection i.m. de 5 doses de 0,5 mL de vaccin recombinant anti-MenB avec ou sans VME[d] à 2 semaines d'intervalle, dont 3 doses avant l'accouplement et 2 durant la gestation [50 mcg de chacune des protéines recombinantes NHBA, NadA et fHbp[a], 25 mcg de VME NZ adsorbés sur 1,5 mg d'$Al(OH)_3$]	Absence d'effets toxiques généraux chez les mères et d'effets sur la reproduction et le développement embryo-fœtal ou postnatal
Étude de la toxicité pour la reproduction et le développement; lapines	Injection i.m. de 8 doses de 0,5 mL de MeNZB[MC], dont 3 doses à 2 semaines d'intervalle avant l'accouplement et 5 doses à intervalles de 3 ou 4 jours durant la gestation [25 mcg de VME dans 0,5 mL adsorbés sur 1,65 mg d'$Al(OH)_3$ avant l'accouplement; 6,25, 25 ou 50 mcg de VME dans 0,13 à 1 mL adsorbés sur $Al(OH)_3$ durant la gestation]	Absence d'effets toxiques généraux chez les mères et d'effets tératogènes chez les petits
Toxicologie particulière		
Études de la toxicité *in vitro* (sans certification BPL); cellules humaines	Incubation de durée variable de cellules HBMEC, de cellules HUVEC[b], de plasma humain ou de sang complet et de plasma riche en plaquettes exposés aux constituants du vaccin	Absence d'effets cytotoxiques et d'effets sur la liaison aux cellules humaines, la production de cytokines, la coagulation[c], l'activation plaquettaire et l'agrégation leuco-plaquettaire

[a] Protéines NHBA, NadA et fHbp également appelées antigènes 287-953, 961c et 936-741;
[b] HBMEC : cellules endothéliales de microvaisseaux cérébraux humains; HUVEC : cellules endothéliales de veine ombilicale humaine;
[c] Temps de Quick, temps de céphaline et taux de protéine C activée;
[d] Vaccin recombinant anti-MenB avec VME NZ = BEXSERO.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

BEXSERO

Vaccin à constituants multiples contre le méningocoque B (recombinant, adsorbé)

Lisez ce qui suit attentivement avant de recevoir **BEXSERO** et chaque fois qu'on vous administrera ce vaccin. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce vaccin. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **BEXSERO**.

Pourquoi utilise-t-on BEXSERO?

BEXSERO est un vaccin qui sert à prévenir une maladie appelée « méningococcie », causée par la bactérie *Neisseria meningitidis* du groupe B. Cette bactérie peut causer une méningococcie invasive du sérogroupe B (aussi appelée méningite B ou MenB) et entraîner des infections graves pouvant parfois mettre la vie en danger comme la méningite (infection de l'enveloppe du cerveau et de la moelle épinière) et la septicémie (infection du sang).

BEXSERO peut être administré aux personnes âgées de 2 mois à 25 ans.

Comment BEXSERO agit-il?

BEXSERO agit en stimulant le système immunitaire de la personne qui le reçoit, pour que son corps produise dans le sang des substances appelées « anticorps ». Les anticorps détruisent la bactérie qui cause la méningococcie *N. meningitidis.* Si la personne vaccinée entre en contact avec *N. meningitidis,* son système immunitaire est habituellement prêt à détruire cette bactérie.

BEXSERO a réduit le nombre de nouveaux cas de méningite B (MenB) chez les nourrissons de 75 % lorsqu'il a été administré dans le cadre d'un programme national d'immunisation au Royaume-Uni de 2015 à 2018.

Quels sont les ingrédients de BEXSERO?

Ingrédients médicinaux :
50 mcg de protéine NHBA hybride recombinante de *Neisseria meningitidis* du groupe B
50 mcg de protéine NadA recombinante de *Neisseria meningitidis* du groupe B
50 mcg de protéine fHbp hybride recombinante de *Neisseria meningitidis* du groupe B
25 mcg de vésicule de membrane externe de la souche NZ98/254 de *Neisseria meningitidis* du groupe B

Ces antigènes sont adsorbés sur de l'hydroxyde d'aluminium (0,5 mg d'aluminium).

(mcg = microgrammes)

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, eau pour injection, histidine, hydroxyde d'aluminium, saccharose. Résidu entrant dans le procédé de fabrication : kanamycine.

BEXSERO est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Chaque dose de 0,5 mL est une suspension pour injection intramusculaire offerte en seringues de verre (type I) préremplies. Les seringues sont offertes en boîtes de 1 ou 10, avec ou sans aiguilles.

Ne pas utiliser BEXSERO si :

- vous ou votre enfant êtes allergique (hypersensible) aux substances actives comprises dans ce vaccin ou à tout autre ingrédient de ce vaccin.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir BEXSERO, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous ou votre enfant avez une infection grave et faites beaucoup de fièvre. Dans un tel cas, il faudra reporter la vaccination. La présence d'une infection sans gravité, comme un rhume banal, ne devrait pas être une raison de reporter la vaccination, mais vous devriez en parler d'abord avec votre professionnel de la santé;
- si vous ou votre enfant recevez un traitement, comme l'éculizumab, qui bloque la partie du système immunitaire qu'on appelle activation du complément. Même si vous avez reçu le vaccin BEXSERO, votre risque de contracter la maladie causée par la bactérie *Neisseria meningitidis* du groupe B demeure élevé;
- si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez. Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir BEXSERO;
- si vous ou votre enfant êtes atteint d'hémophilie, d'un autre problème de coagulation ou prenez des médicaments qui ralentissent la coagulation, comme des anticoagulants (agents qui éclaircissent le sang);
- si votre enfant est né prématurément (à 28 semaines de grossesse ou avant), présentant particulièrement des troubles respiratoires. De courts épisodes d'arrêt momentané de la respiration ou une respiration irrégulière peuvent être plus courants au cours des trois premiers jours suivant la vaccination chez ces nourrissons; une surveillance particulière pourrait s'imposer.
- si vous ou votre enfant êtes allergique à l'antibiotique kanamycine. Il se peut que le vaccin contienne une très petite quantité de kanamycine. Si vous ou votre enfant risquez d'être allergique à la kanamycine, parlez-en d'abord à votre professionnel de la santé.
- si vous ou votre enfant êtes allergique au latex. Le capuchon de la seringue peut contenir du latex de caoutchouc naturel. Même si le risque de réaction allergique est très faible, votre professionnel de la santé doit peser ce risque et les bienfaits de la vaccination avant d'administrer ce vaccin aux personnes qui ont des antécédents connus d'hypersensibilité au latex.

Autres mises en garde :

Un évanouissement, une sensation d'être sur le point de s'évanouir et d'autres réactions liées au stress peuvent survenir en réponse à toute injection avec une aiguille. Si vous avez déjà présenté de telles réactions, dites-le au médecin ou à l'infirmière.

Votre professionnel de la santé pourrait vous dire de donner à votre enfant des médicaments pour faire baisser la fièvre au moment de la vaccination et après celle-ci. Ces médicaments aideront à réduire certains des effets secondaires de BEXSERO.

Il existe peu de données sur l'emploi de BEXSERO chez les personnes atteintes de maladies chroniques ou immunodéprimées. Si vous ou votre enfant êtes immunodéprimé (p. ex., à cause d'un traitement immunosuppresseur, d'une infection par le VIH ou d'un trouble héréditaire des défenses naturelles du corps), il se peut que BEXSERO soit moins efficace.

Comme tous les vaccins, BEXSERO pourrait ne pas protéger entièrement toutes les personnes qui le reçoivent.

On ne s'attend pas à ce que BEXSERO protège contre toutes les souches de MenB en circulation.

BEXSERO n'affecte pas votre capacité à conduire ou à faire fonctionner des machines. Cependant, certains des effets mentionnés à la section « Effets secondaires et mesures à suivre » peuvent nuire temporairement à la capacité à conduire ou à faire fonctionner des machines.

Administration de BEXSERO avec d'autres vaccins et médicaments :

Si vous ou votre enfant prenez, avez récemment pris ou pensez prendre d'autres médicaments, ou avez récemment reçu n'importe quel autre vaccin, dites-le à votre professionnel de la santé.

BEXSERO peut être administré avec n'importe lequel des vaccins antigéniques suivants, qu'il s'agisse de vaccins univalents ou polyvalents : vaccin contre la diphtérie et le tétanos, vaccin acellulaire contre la coqueluche, vaccin contre *Hæmophilus influenzæ* de type b, vaccin inactivé contre la poliomyélite, vaccin contre l'hépatite B, vaccin conjugué heptavalent antipneumococcique, vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons, la varicelle et vaccin conjugué contre le méningocoque des groupes A, C, W et Y. Adressez-vous à votre professionnel de la santé pour obtenir plus d'information à ce sujet.

Si on administre BEXSERO en même temps qu'un autre vaccin, on injectera chaque vaccin à un endroit différent.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits alternatifs.

Comment BEXSERO est-il administré :

Dose habituelle :

Vous ou votre enfant recevrez la dose recommandée (0,5 mL) du vaccin par injection dans le muscle du bras ou de la cuisse.

BEXSERO ne doit jamais être mélangé avec d'autres vaccins ou d'autres produits médicinaux dans la même seringue.

Bébés âgés de 2 à 5 mois au moment de la première dose

Votre enfant devrait recevoir une première série de deux ou trois injections, suivie d'une dose supplémentaire (dose de rappel).

Les injections doivent être séparées par un intervalle d'au moins 2 mois si la première série comprend deux doses, ou d'au moins 1 mois si elle en compte trois. Une dose de rappel sera administrée durant la deuxième année de vie de votre enfant, au moins 6 mois après la dernière dose de la première série de vaccins.

Bébés âgés de 6 à 11 mois au moment de la première dose

Votre enfant devrait recevoir deux injections du vaccin séparées par un intervalle d'au moins 2 mois. Une dose de rappel sera administrée durant la deuxième année de vie, mais au moins 2 mois après la deuxième injection.

Enfants âgés de 12 à 23 mois au moment de la première dose

Votre enfant devrait recevoir deux injections du vaccin séparées par un intervalle d'au moins 2 mois. Une dose de rappel sera administrée entre 12 et 23 mois après la deuxième injection.

Enfants, adolescents et adultes âgés de 2 à 25 ans au moment de la première dose

Vous ou votre enfant devriez recevoir deux injections séparées par un intervalle d'au moins 1 mois. L'administration d'une dose de rappel supplémentaire peut être envisagée chez les personnes présentant un risque continu d'exposition à la méningococcie.

Assurez-vous que vous ou votre enfant recevez toutes les doses recommandées, afin d'obtenir toute la protection offerte par BEXSERO.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de BEXSERO, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de vous présenter au moment prévu pour recevoir une dose de vaccin, demandez conseil à votre professionnel de la santé. Si vous avez d'autres questions au sujet de BEXSERO, adressez-les à votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BEXSERO?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous recevez BEXSERO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme tous les vaccins, BEXSERO peut causer certains effets secondaires, mais pas nécessairement chez toutes les personnes qui le reçoivent.

Après avoir reçu BEXSERO, vous ou votre enfant pourriez présenter les effets secondaires suivants, qui sont très fréquents (survenant chez plus de 1 personne sur 10) chez les personnes de tous âges :
- douleur ou sensibilité douloureuse au toucher au point d'injection, rougeur, enflure ou durcissement de la peau autour du point d'injection.

Les effets secondaires suivants pourraient également survenir après l'injection de ce vaccin.

Bébés et enfants (2 mois à 10 ans)

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :
- fièvre (≥ 38 ºC);
- perte d'appétit;
- sensibilité douloureuse au toucher à l'endroit où l'injection est faite (incluant une très grande sensibilité douloureuse se manifestant par des pleurs quand le membre où a été injecté le vaccin est mobilisé);
- éruption cutanée (peu fréquente après l'injection de rappel);
- somnolence;
- irritabilité;
- pleurs inhabituels;
- vomissements (peu fréquents après l'injection de rappel);
- diarrhée;
- maux de tête;
- douleurs articulaires.

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :
- forte fièvre (≥ 40 °C);
- convulsions (incluant convulsions fébriles);
- sécheresse de la peau, démangeaisons, éruption cutanée;
- pâleur de la peau (rare après l'injection de rappel);
- démangeaisons, éruption cutanée.

Rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000) :
- maladie de Kawasaki pouvant se manifester par les symptômes suivants : fièvre qui persiste plus de cinq jours, accompagnée d'éruption cutanée sur le tronc, parfois suivie de la desquamation (peau qui pèle) des mains et des doigts, de l'enflure des ganglions du cou et de la rougeur des yeux, des lèvres, de la gorge et de la langue.

Adolescents et adultes (11 ans et plus)

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :
- douleur au point d'injection qui empêche le sujet d'accomplir ses activités quotidiennes habituelles;
- douleurs musculaires et articulaires;
- nausées;
- malaise général;

- maux de tête.

Des effets secondaires ont été signalés dans le cadre de l'utilisation du vaccin après sa mise sur le marché, notamment :
- une enflure des ganglions lymphatiques;
- des réactions allergiques pouvant inclure une enflure sévère des lèvres, de la bouche et de la gorge (pouvant causer de la difficulté à avaler), des difficultés respiratoires s'accompagnant d'une respiration sifflante ou d'une toux, une éruption cutanée, une perte de conscience, et une très basse tension artérielle;
- un collapsus (affaissement musculaire soudain), une réactivité inhabituelle ou une absence de reconnaissance, une pâleur ou une coloration bleutée de la peau chez les jeunes enfants;
- une sensation d'être sur le point de s'évanouir ou un évanouissement;
- de la fièvre (chez les adolescents de 11 ans et plus et chez les adultes); réactions au point d'injection (y compris enflure généralisée du membre injecté, ampoules au point d'injection ou autour de celui-ci et nodule au point d'injection pouvant persister pendant plus d'un mois);
- une éruption cutanée (chez les adolescents de 11 ans et plus et chez les adultes).

Si n'importe lequel des effets remarqués devient grave, ou si vous remarquez l'apparition d'un effet secondaire non mentionné dans ce dépliant, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

Pour le grand public : Si vous ressentez un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé. Si vous souhaitez obtenir des informations sur l'atténuation des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et GSK ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

Pour les professionnels de la santé : Si un patient ressent un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez remplir le formulaire approprié de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) selon votre province ou territoire (https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html) et l'envoyer à votre unité de santé locale.

Entreposage :

Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Ne pas administrer si le vaccin a peut-être été congelé.

Conserver à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser ce vaccin après la date de péremption.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur BEXSERO :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.gsk.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7374.

Le présent dépliant a été rédigé par GlaxoSmithKline Inc.

Dernière révision : 31 mars 2022.

©2022 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.