



Vaccins anti-méningocoques: quelles politiques dans les pays européens, et quelles conséquences

Paris : 04/05/2017

Muhamed-Kheir TAHA, MD, PhD

Institut Pasteur, Paris

Unité Infections Bactériennes Invasives

CNR des Méningocoques et d'*Haemophilus influenzae*

CCOMS des méningites

FOR RESEARCH, FOR HEALTH,
FOR OUR FUTURE

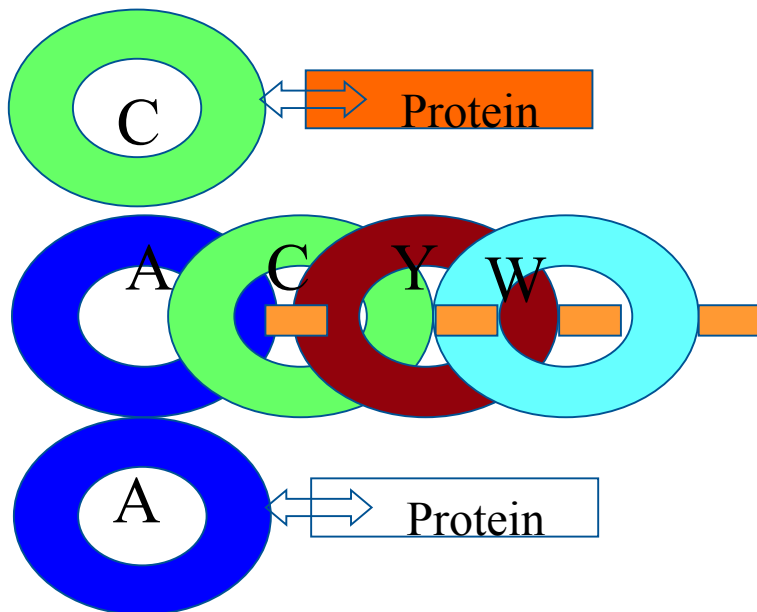


Institut Pasteur

Liens d'intérêt

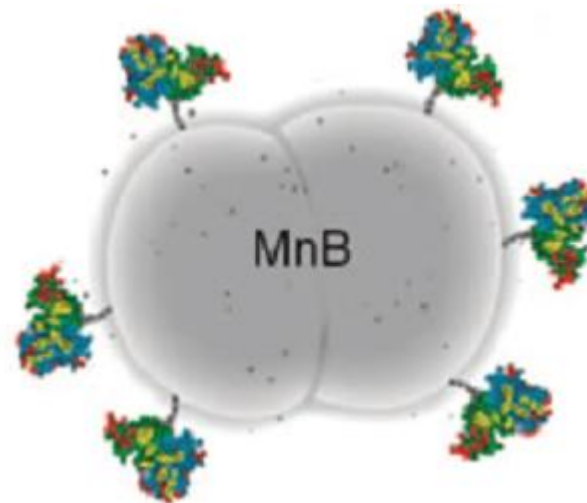
- **Travaux scientifiques à l'Institut Pasteur en collaboration/financement par Novartis/GSK, Pfizer et Sanofi Pasteur**
- **Brevet Bexsero *Neisseria meningitidis* X (Novartis/GSK)**
- **Conférences et advisory Boards pour par Novartis/GSK, Wyeth/Pfizer et Sanofi Pasteur**
- **Financement des travaux de recherche par la Fondation TOTAL**
- **Aucune rémunération personnelle**

Anti-meningococcal Vaccines



- T-dependant Immunity
- Immunogenicity \nearrow 2 Mo

- Serogroup specific Immunity
- No vaccine against serogroup B: self homologue (NCAM)
- OMV-based vaccines



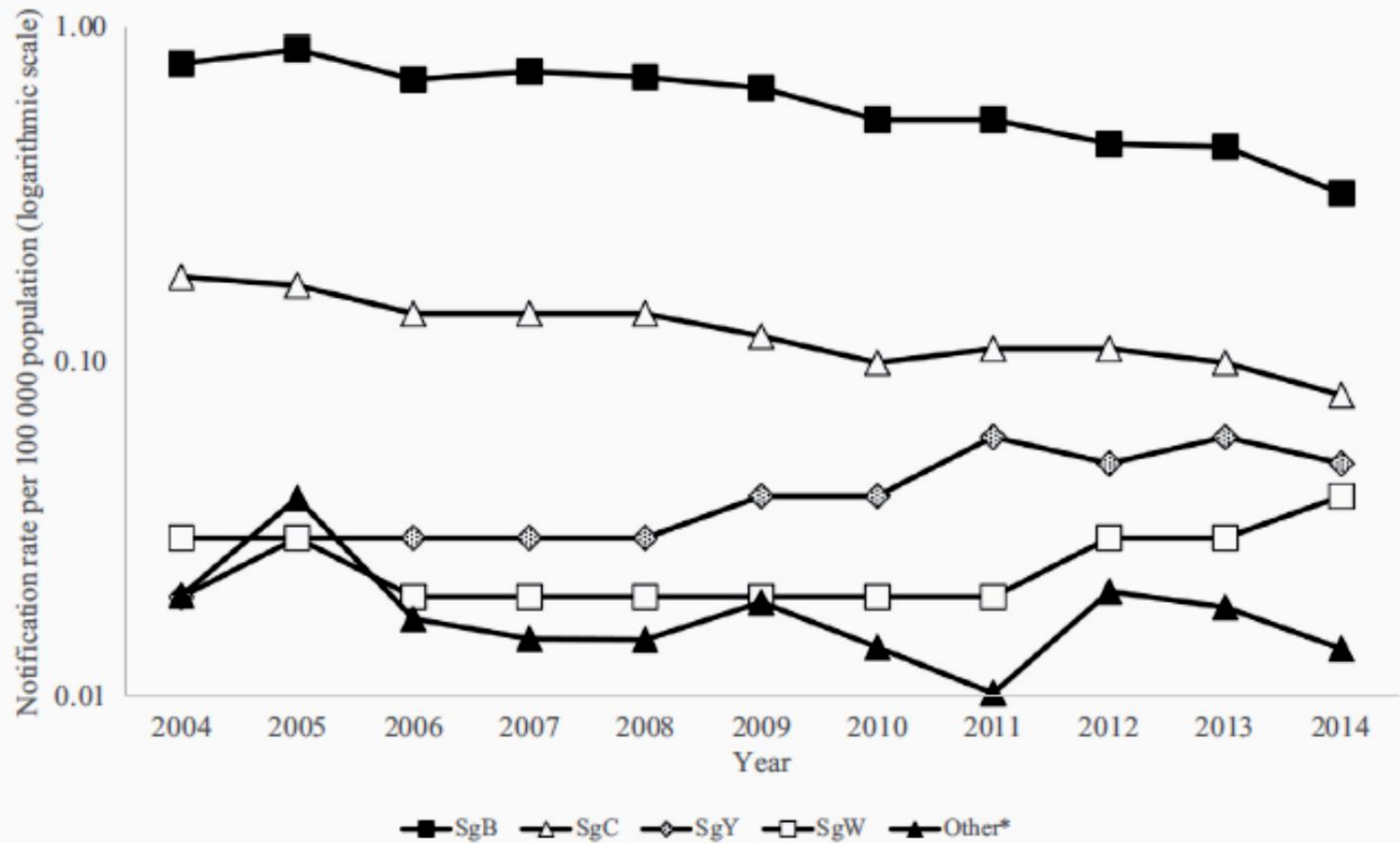
Trumenba® Bivalent rLP2086, approved in the United States in individuals 10 to 25 years of age
Positive opinion CHMP 23 Mars 2017

Bexsero® 4CMenB licensed from the age of 2 months in the European Union, Canada, Australia, and United States.

Les vaccins Disponibles

Sérogroupe	Type de vaccin	Nom commercial	Remarques
A	Vaccin monovalent conjugué	MenAfriVac® Serum Institute of India	• 1-29 ans (rattrapage dès 9 mois)
C	Vaccin monovalent conjugué	Neisvac ® (PFIZER) Menjugate ® (GSK)	•dès l'âge de 2 mois
A C Y W	Vaccin tétravalent conjugué	Menveo® (GSK)	• dès l'âge de 2 ans
		Nimenrix® (PFIZER)	•dès l'âge de 6 semaines
		Mencatra® SANOFI PASTEUR	US dès 9 mois- 55 ans
B	Vaccin spécifique efficace sur 66-92% des souches B en circulation	Bexsero ® (GSK)	•dès de l'âge de 2 mois
		Trumenba ® PFIZER	• dès 10 ans

Annual notification rate per 100,000 Europe, 2004–2014



Vaccin MenC conjugué dans l'UE

Type de vaccination

● Universel (8/27)

Belgique, Chypre, Allemagne, Irlande, Luxembourg, Pays-Bas, Espagne, Royaume-Unis

● Vaccination ciblée (2/27)

France Italie

● Pas de recommandation (17/27)

Schéma vaccinal

● 1 dose (entre 12-14m)

Belgique, Chypre, Allemagne, Luxembourg, Pays-Bas

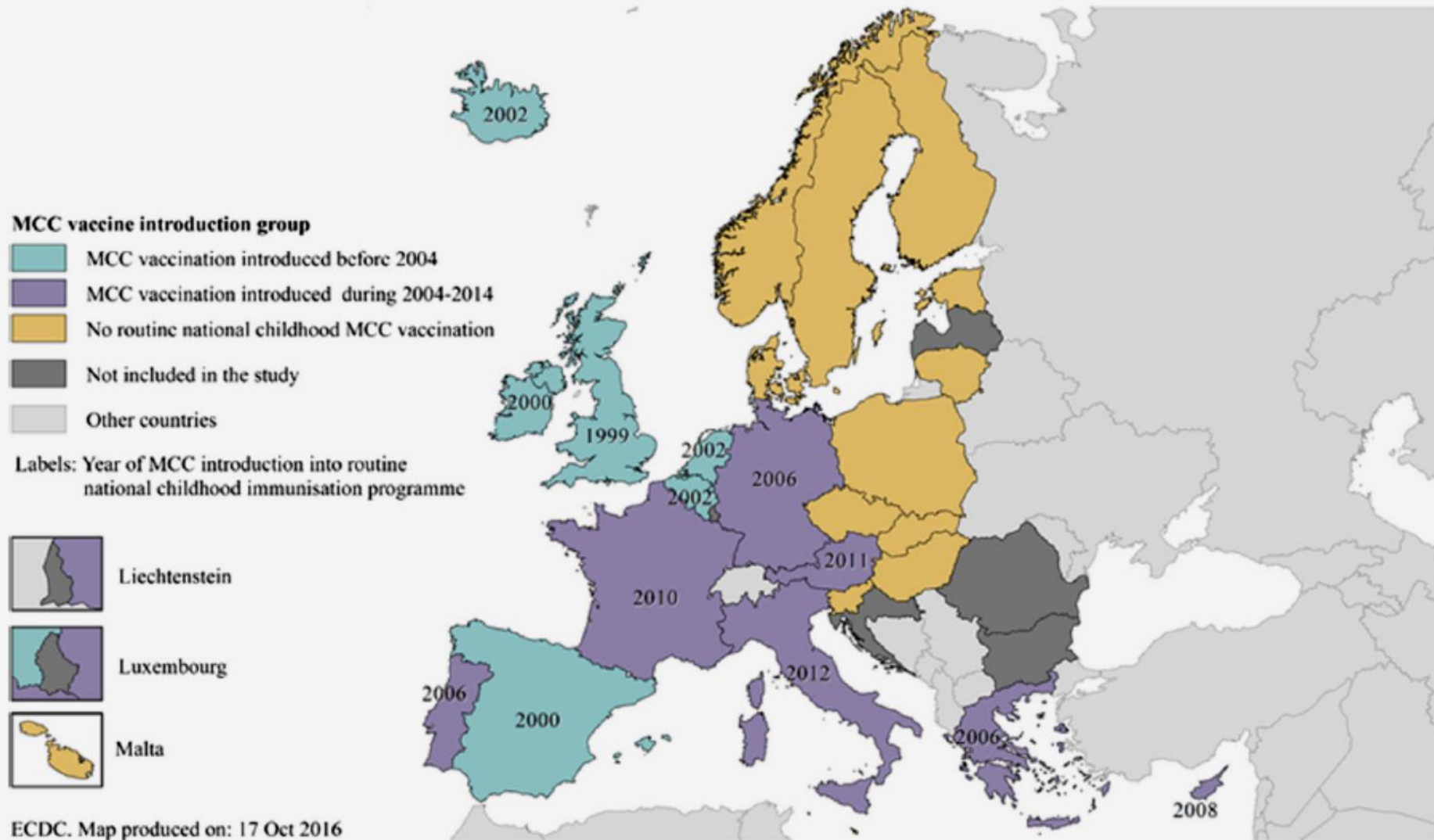
● 2 doses (3, 4m)

Royaume-Unis

● 3 doses (2, 4, 6m)

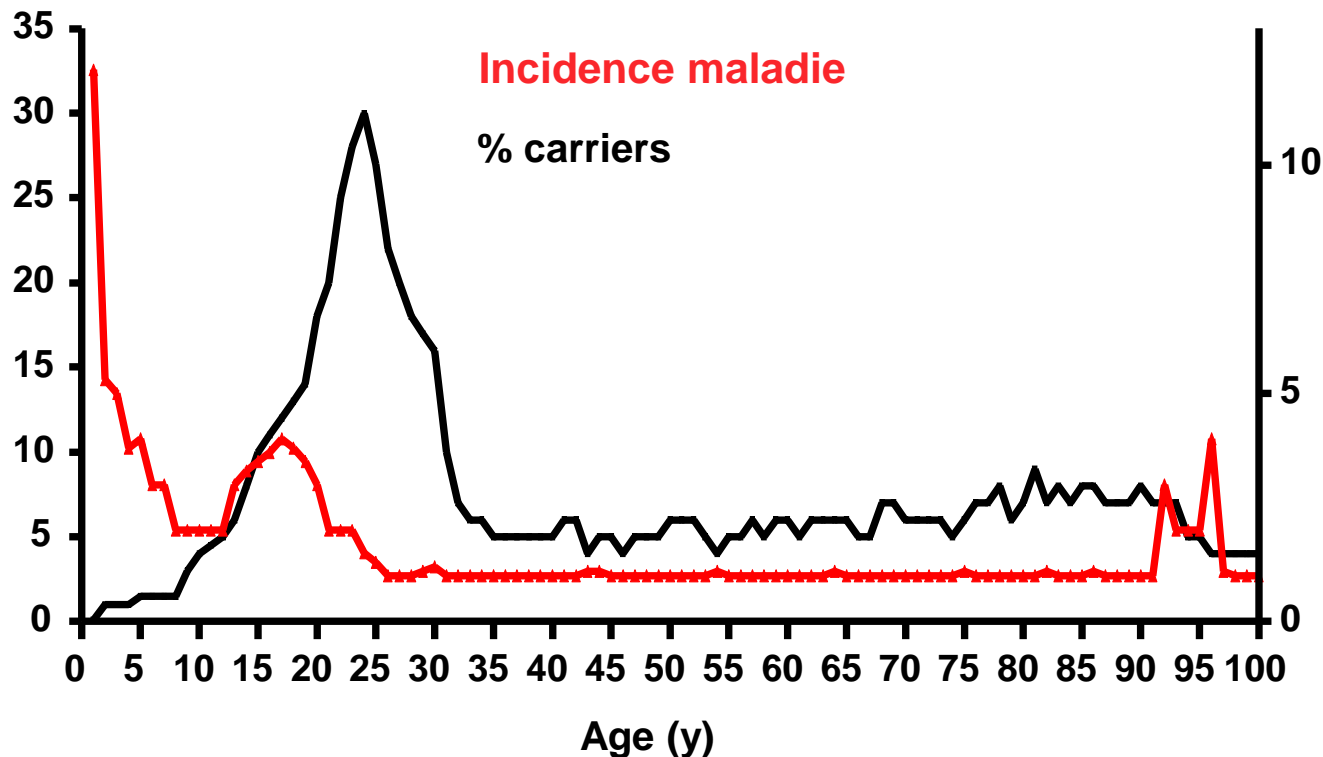
Espagne, Irlande

Year of introduction of routine childhood MCC vaccination



Schémas vaccinaux

- Nourrissons < 1 an : 2+1.
- Enfants à partir de 1 an: une dose unique de 0,5 ml. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie chez les sujets vaccinés par dose unique.
- Rattrapage (Catch-up) : adolescents et adultes



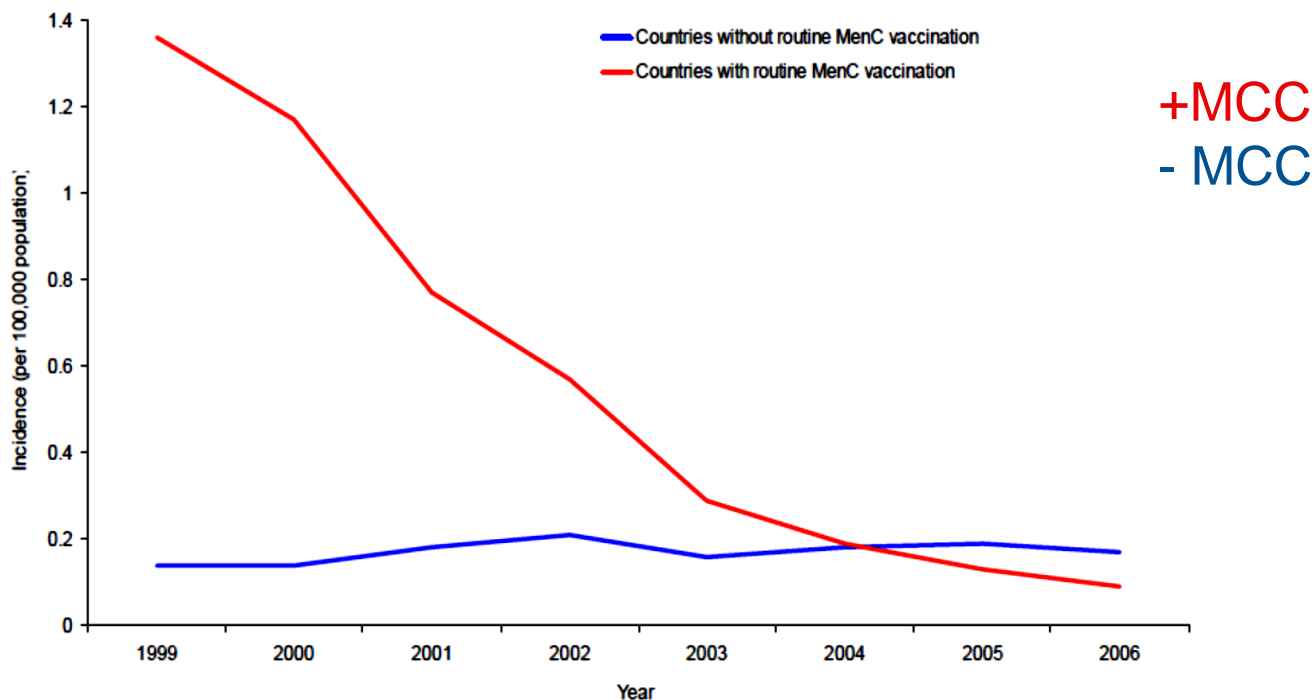
Countries with routine vaccination up to 2006

Countries with routine vaccination

Country	Routine schedule	Year introduced	Catch-up	Year undertaken	
Belgium	1. Wallonie	12 months	2002	1 year - 6 years	2002
	2. Flanders	12 months	2002	1 years - 3 years 1 year - 6 years and 14 years - 17 years 10 years - 14 years 7 years - 9 years	2001 2002 2003 2004
Germany	12 – 23 months	2006	No formal catch-up campaign, general recommendation to complete all outstanding vaccinations, including MCC, in older children		
Iceland	6 and 8 months	2002	6 months - 19 years	October 2002 – October 2003	
Ireland	2, 4 and 6 months	2000	<23 years	October 2000 - March 2002	
Netherlands	14 months	2002	1 year - 18 years	June 2002 - November 2002	
Portugal*	3, 5 and 15 months	2006	<10 years 10 years - 18 years	January – December 2006 January – December 2007	
Spain	2, 4 and 6 months	2000	7 months - 19 years 15 out of 19 Spanish regions	2001 – 2004	
UK	2, 3 and 4 months 3, 4 and about 12 months	1999 - 2006 Sept 2006	<18 years 19 years - 25 years	November 1999 – 2000 December 2001 – 2002	

Carriage and disease

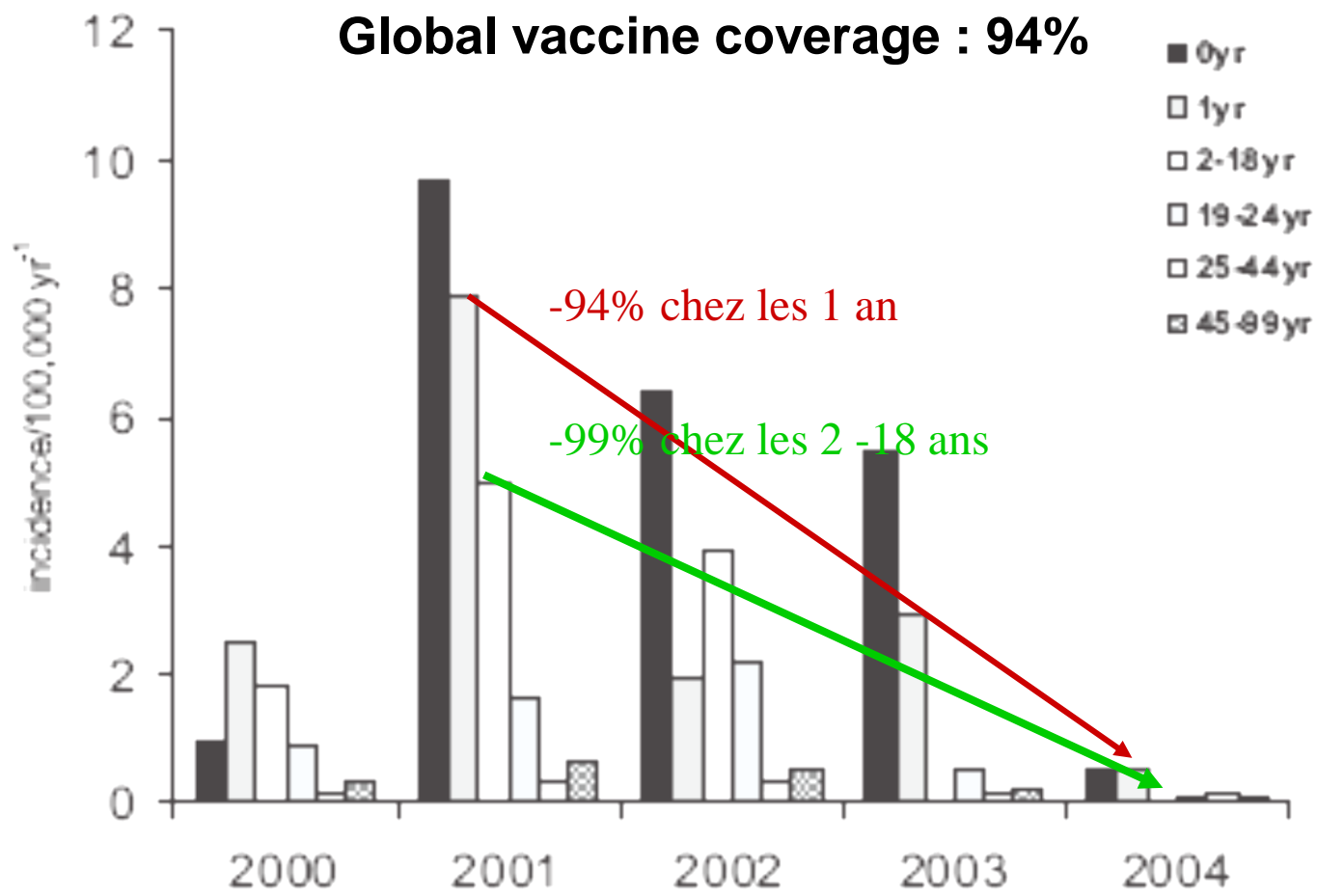
	Incidence 1999	Incidence 2006	Vaccination	Age	Rattrapage
Royaume-Uni	1,840	0,053	1999	NRS	<19 ans
Pays-Bas	0,523	0,025	2002	14m	1-18 ans



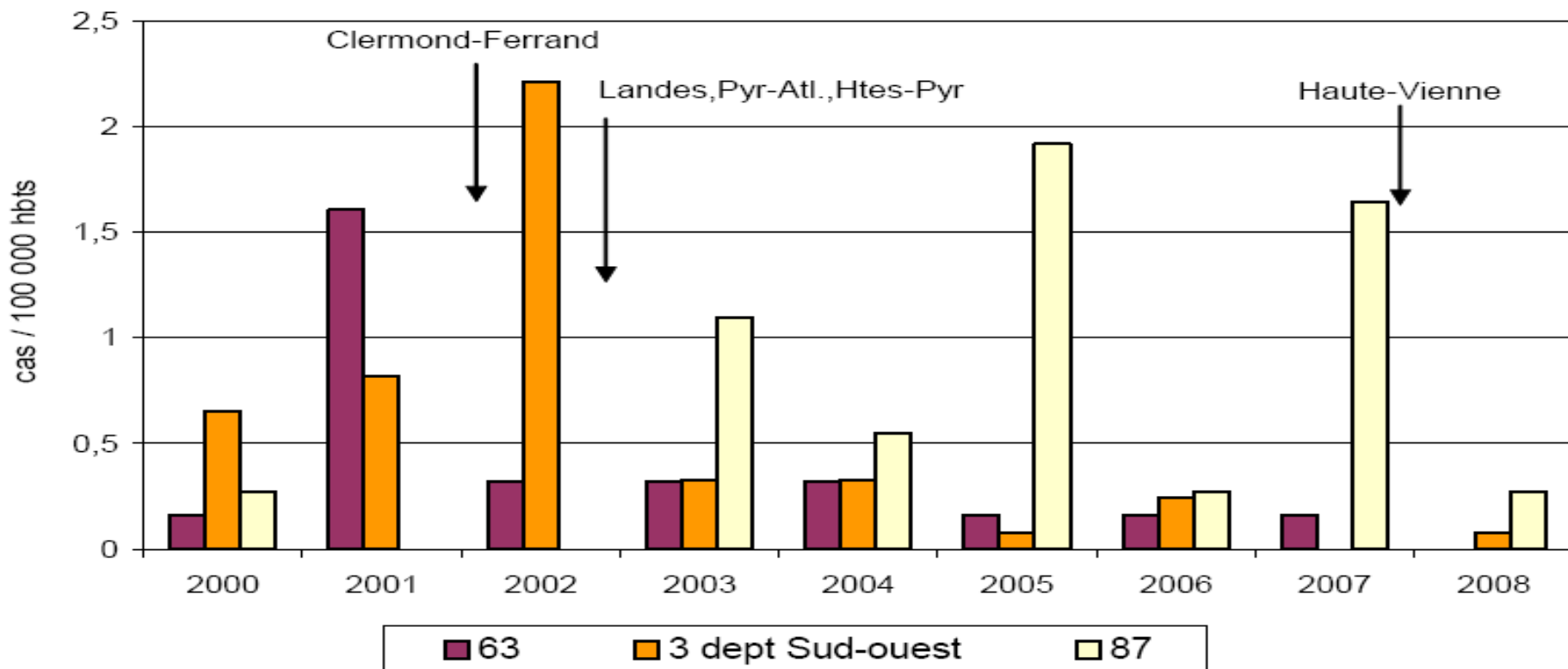
Cohort			Overall		Within 1 year		> than 1 year	
	Age	Doses	cases (vaccinates)	Effectiveness (95% CI)	cases (vaccinate)	Effectiveness (95% CI)	cases (vaccinates)	Effectiveness (95% CI)
Routine	2–4 months	3	28 (21)	66% (6 to 86)	9 (3)	93% (67 to 99)	19 (18)	–81% (–7430 to 71)
Infant catch-up	5–11 months	2	13 (5)	85% (46 to 96)	6 (2)	87% (11 to 99)	7 (3)	82% (–8 to 97)
Toddlers catch-up	1–2 years	1	25 (10)	83% (60 to 93)	19 (6)	88% (65 to 96)	6 (4)	61% (–327 to 94)
Pre-school catch-up	3–4 years	1	37 (2)	98% (91 to 100)	45 (1)	98% (90 to 100)	19 (4)	93% (78 to 98)
Infant school catch-up	4–6 years	1	19 (0)	100% (71 to 100)				
Junior school catch-up	7–10 years	1	8(3)	88% (38 to 98)				
secondary school catch-up	11–16 years	1	40 (8)	96% (90 to 98)	45 (4)	96% (89 to 99)	39 (8)	90% (77 to 96)
Sixth from catch-up	17-18 years	1	44 (4)	93% (82 to 98)				

Direct and indirect impacts of MCC Vaccination: The Netherlands

Recommendation June 2002 = 1 dose at 14 months + catch-up 2-18 years-old



Vaccination ciblée (riposte)



Taux d'incidence annuel dans les départements où des hyperendémies d'IM C ont conduit à des campagnes de vaccination

Rapport du groupe de travail du CTV/HCSP sur la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque de séro groupe C du 9 avril 09

Rationnel d'une recommandation généralisée

- La France a désormais l'un des taux d'incidence d'infections invasives (IIMC) à méningocoque C les plus élevés d'Europe
- Augmentation des alertes.
- Association spatio-temporelle entre grippe et IIM
- Émergence d'un nouveau clone virulent (++Mortalité et %PF)
- Analyse médico-économique
- Efficacité clinique démontrée à travers les programmes de vaccination généralisée en Europe
- Pas d'expansion de switch capsulaire

Avis du HCSP du 24 avril et 26 juin 2009 relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C

Une vaccination généralisée contre le méningocoque C

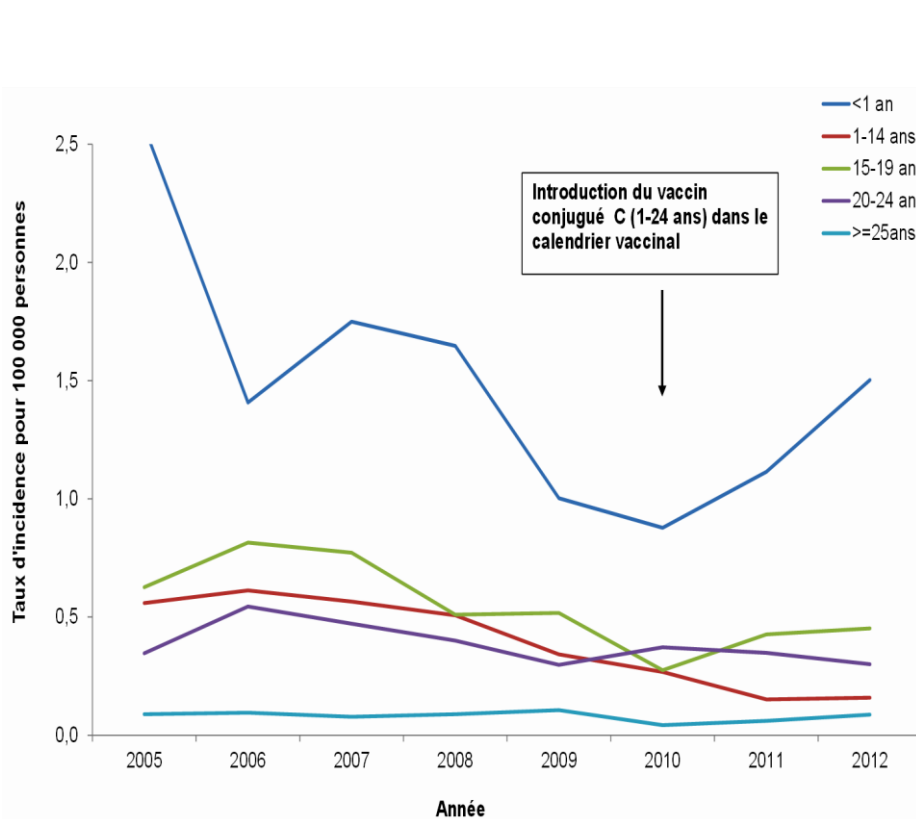
Le Haut Conseil de santé publique et le Comité Technique des Vaccinations recommande en 2009 :

La vaccination systématique des enfants à **partir de l'âge de 12 mois** avec **une seule dose** de vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C

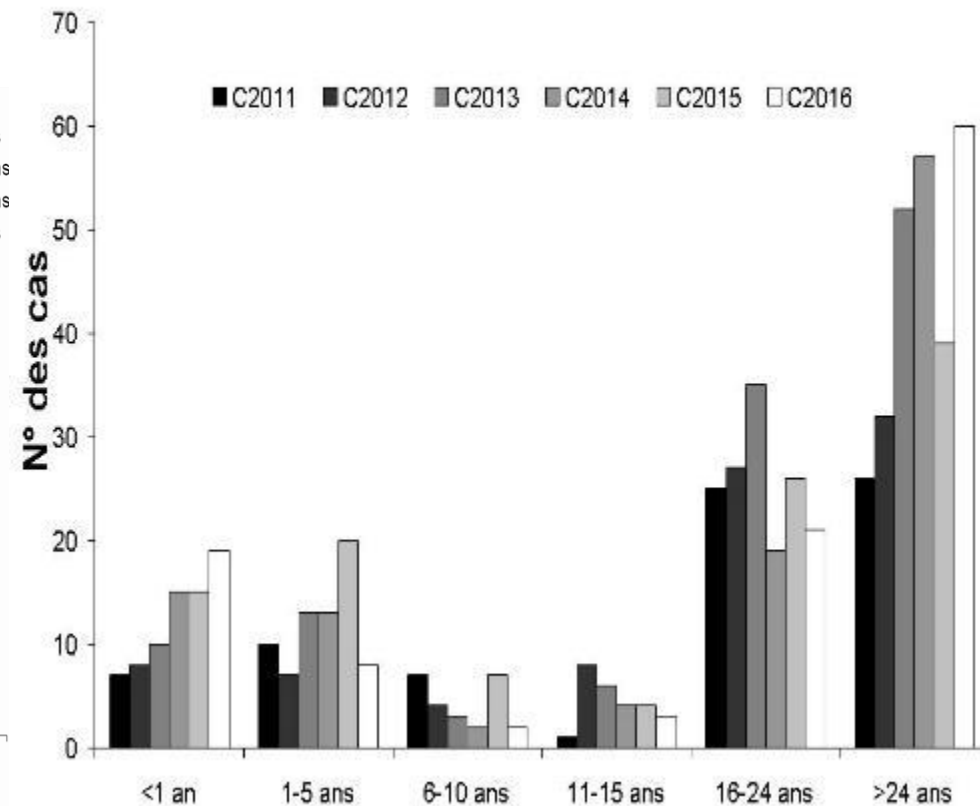
L'extension de cette vaccination **jusqu'à l'âge de 24 ans révolus** selon le même schéma à 1 dose

Another example: France

Recommendation 2009 (MenCC): One dose at 12 months+ catch-up 2-24 years-old



Barret et al., BEH 2013



Données du CNRM, MK Taha

Couverture vaccinale méningocoque C

Proportion de personnes vaccinées depuis janvier 2010 (source : EGB)

Age	24 mois	3-9 ans	10-14 ans	15-19 ans	20-25 ans
Au 31/12/2011	48,0%	29,2%	14,9%	8,6%	1,7%
Au 31/12/2012	54,1%	36,8%	20,6%	13,3%	2,8%
Au 31/12/2013	56,4%	46,2%	24,8%	17,0%	4,0%
Au 31/12/2014	64,0%	53,6%	28,7%	20,5%	5,4%
Au 31/12/2015	69,8%	59,8%	31,9%	23,0%	6,6%

	Cas Finistère	Reste France	Population Finistère	Reste France	Nb attendu	ratio observé/attendu	p
<1	3	8	9700	809 948	0,09467479	31,7	0,000
1-4 ans	2	7	41 239	3 148 561	0,09049878	22,1	0,004
5-14 ans	1	10	107 777	7 873 121	0,1350437	7,4	ns
15-19	1	17	52 959	3 944 804	0,22520169	4,4	ns
20-24	0	13	49 258	4 018 480	0,15742263	0	ns
>=25	3	24	635 729	43 956 024	0,34215959	8,8	0,010
Total	10	79	896 662	63 750 938	1,09572974	9,1	0,000



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à la vaccination contre le méningocoque du séro groupe C
au vu de la situation épidémiologique du Finistère

19 octobre 2012

En conséquence, le HCSP recommande :

- qu'une vaccination méningococcique C conjuguée soit proposée de manière transitoire dans le département du Finistère aux jeunes nourrissons âgés de 2 à 11 mois selon un schéma comportant deux doses espacées de deux mois. Ces vaccins peuvent être co administrés avec ceux du calendrier vaccinal, ou administrés séparément sans qu'il soit nécessaire de ménager un délai par rapport à l'administration des autres vaccins. Le rappel de la seconde année sera ensuite administré à ces nourrissons dans le cadre des recommandations habituelles [5] (cf. Schéma vaccinal en Annexe).

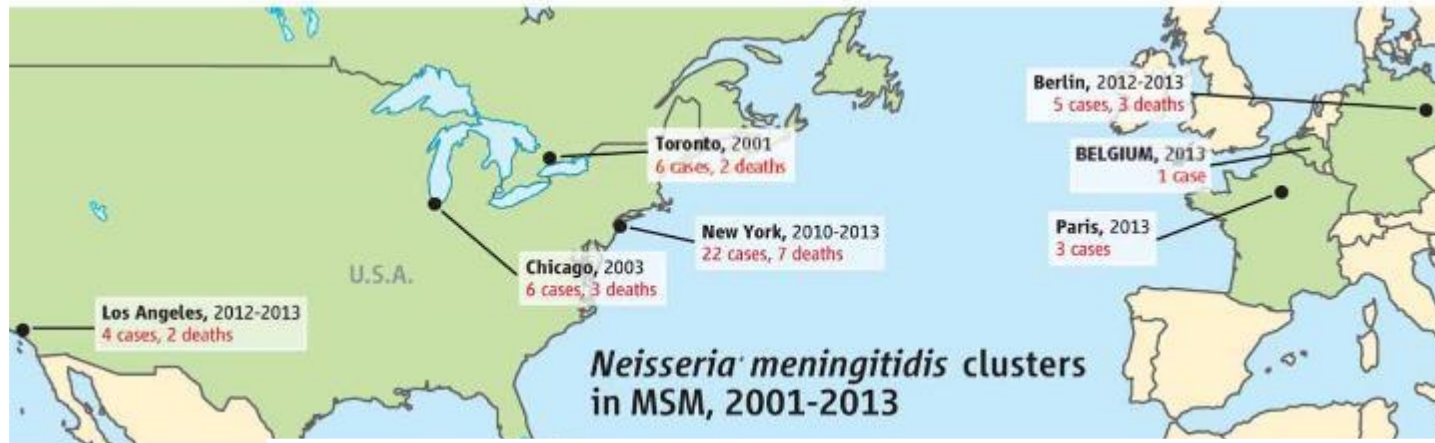


Nouvelles recos : avis HCSP décembre 2016

- **Méningocoque C :**

- L HCSP insiste sur les recommandations vaccinales en vigueur qui com un schéma de vaccination à **1 dose pour tous les sujets dont l'âge est compris entre 1 an et 24 ans.**
- Le HCSP insiste sur l'importance de la vaccination de rattrapage chez les **adolescents (11-13 ans) et des jeunes adultes (14-24 ans) :**
 - Profiter de toute occasion pour mettre à jour le calendrier vaccinal (**les rendez-vous vaccinaux du calendrier actuel, à 11- 13 ans mais également à 6 ans).**)
 - Mettre en place une véritable campagne nationale de vaccination de rattrapage.
- Le HCSP recommande de façon transitoire la vaccination des nourrissons dès la première année de vie selon un schéma à une seule dose de primovaccination à **5 mois** avec le vaccin MenCC-TT (**NeisVac®**) suivi d'un **rappel à 12 mois** en conformité avec son AMM (6 mois d'intervalle entre primovaccination et rappel).

Les IIM C chez les HSH



KAI KUPFERSCHMIDT 26 JULY 2013 VOL 341 SCIENCE www.sciencemag.org



RESEARCH ARTICLE

Evolutionary Events Associated with an Outbreak of Meningococcal Disease in Men Who Have Sex with Men

Muhamed-Kheir Taha^{1*}, Heike Claus^{2☉}, Martin Lappann^{2☉}, Frédéric J. Veyrier^{1☉}, Andreas Otto^{3☉}, Dörte Becher³, Ala-Eddine Deghmane¹, Matthias Frosch², Wiebke Hellenbrand⁴, Eva Hong¹, Isabelle Parent du Châtelet⁵, Karola Prior⁶, Dag Harmsen⁶, Ulrich Vogel^{2*}

AVIS

relatif aux recommandations de vaccination contre le méningocoque C au-delà de 24 ans, notamment chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH)

1^{er} juillet 2013

Cette saisine fait suite à la survenue récente de trois cas d'infections invasives à méningocoque C chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et résidant en Ile-de-France.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique considère que sont exposés à un sur-risque d'IIM C :

- les HSH vivant en Ile-de-France et qui vont fréquenter dans les trois mois à venir les lieux de convivialité ou de rencontre gays parisiens,

ainsi que

- les HSH résidant en France et souhaitant se rendre à un ou des rassemblements gays organisés sur le territoire national ou en Europe durant les trois mois à venir.

et recommande pour ces populations :

- qu'en complément des recommandations vaccinales contre le méningocoque de séro-groupe C chez les personnes âgées de 1 à 24 ans révolus, la vaccination soit étendue et proposée aux personnes âgées de 25 ans et plus ;

Depuis 7 Nov 2014 → extension de la recommandation pour toute la France

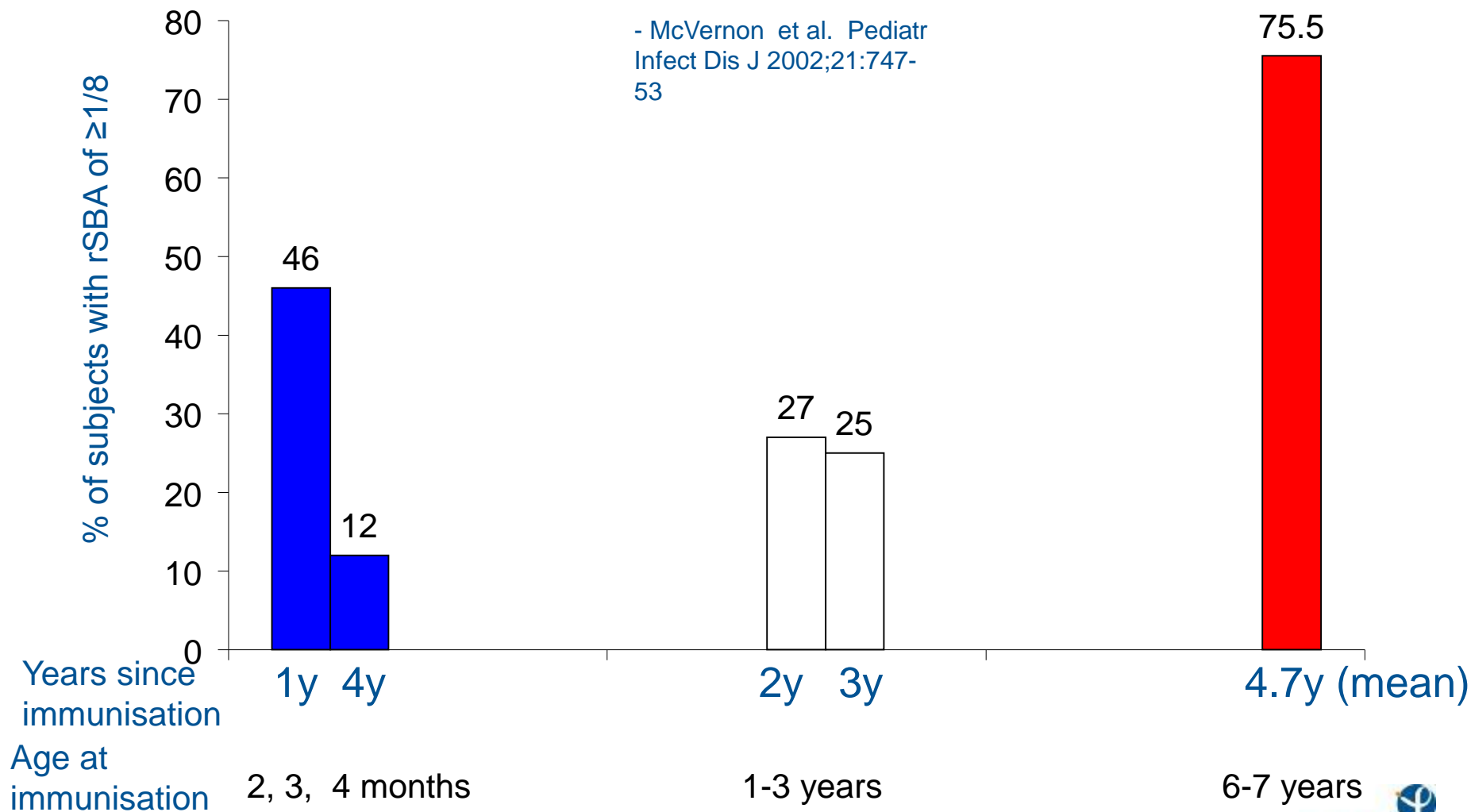
Persistence of bactericidal titers

Borrow et al., J Infect Dis 2002;186:1353-7.

- Snape et al., Pediatr Infect Dis J 2005;24:128-31.

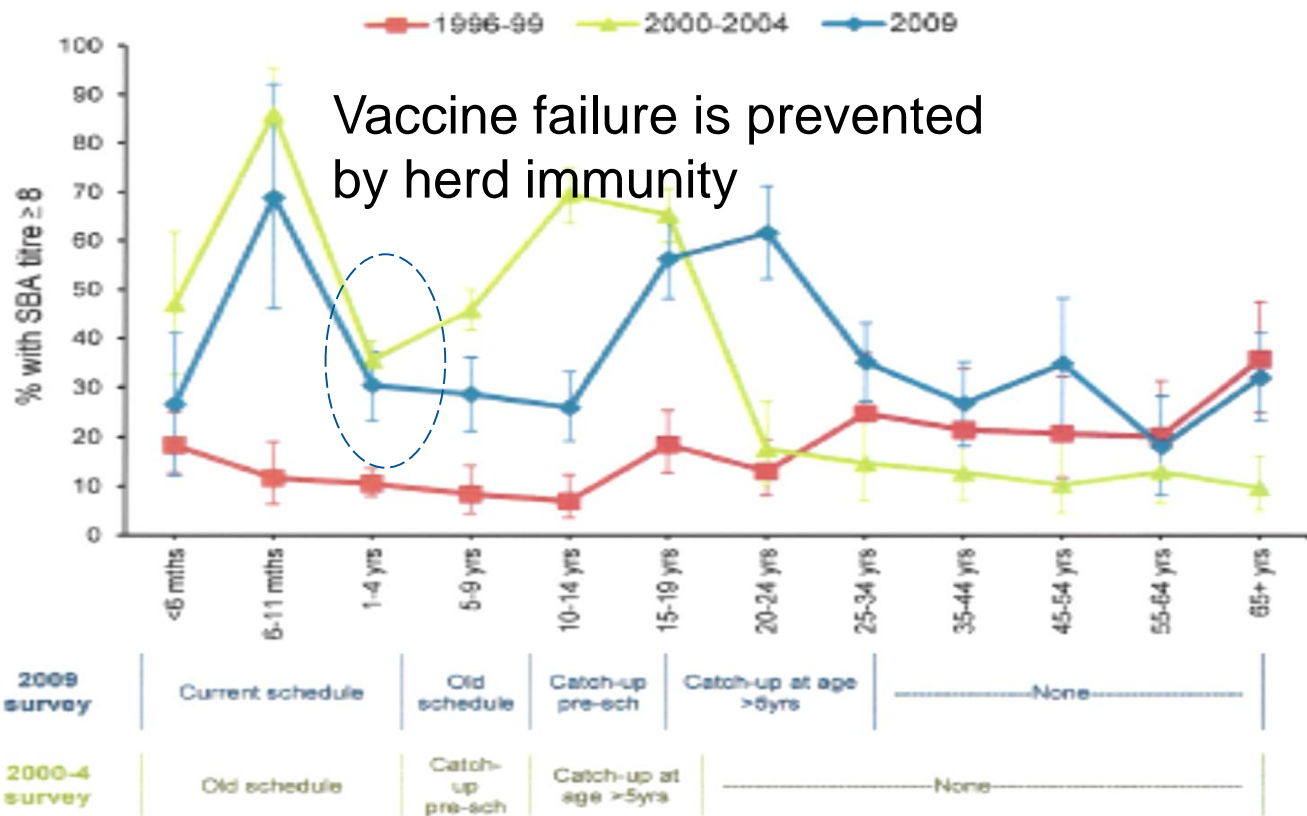
Snape et al., Bmj. 2008; 28;336(7659):1487-91.

- McVernon et al. Pediatr Infect Dis J 2002;21:747-53



Catch-up then booster

Trotter et al., 2008
Clin Vaccine Immunol



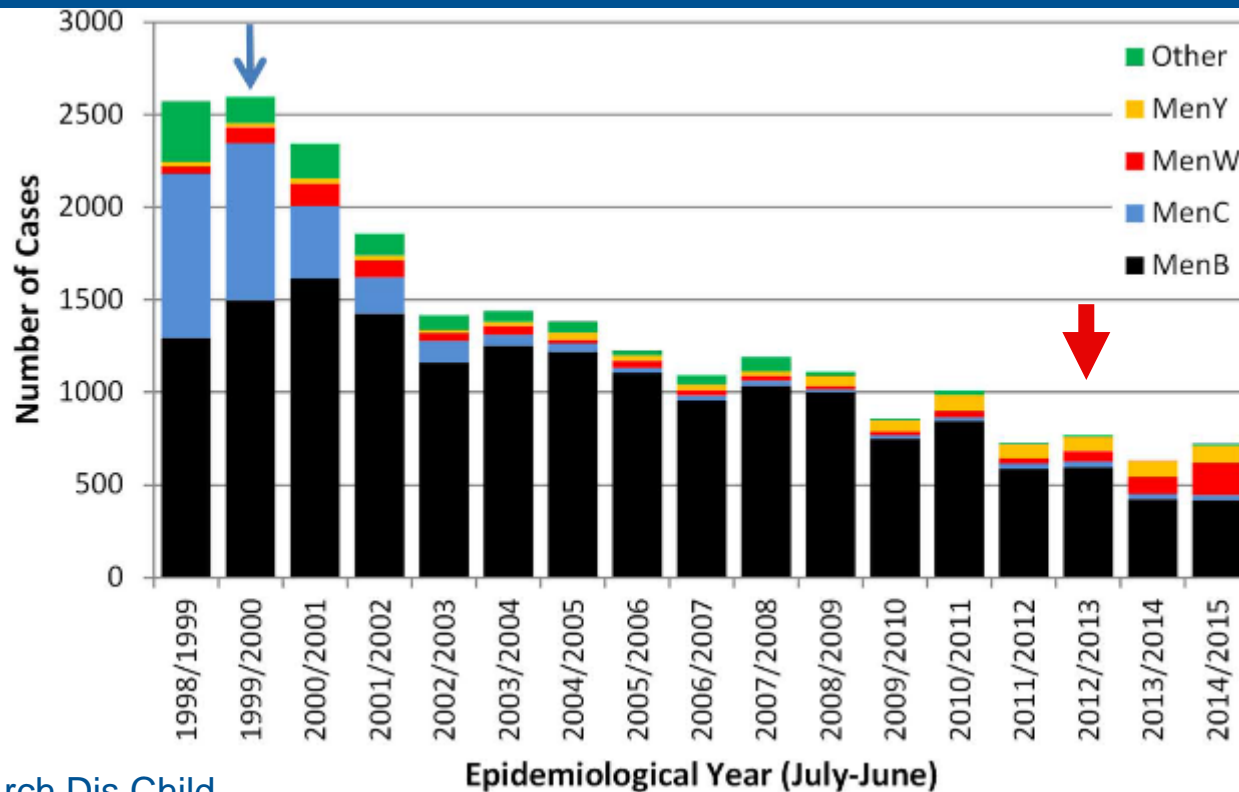
Before 2013
2+1 (2mo, 4mo 12-13mo)
June 2013

Removal of the dose at 4mo
Introduction of a booster around 14 years of age

France

8 cases of vaccine failure 4 years after primary vaccination between 1-2 years of age

ACYW: UK

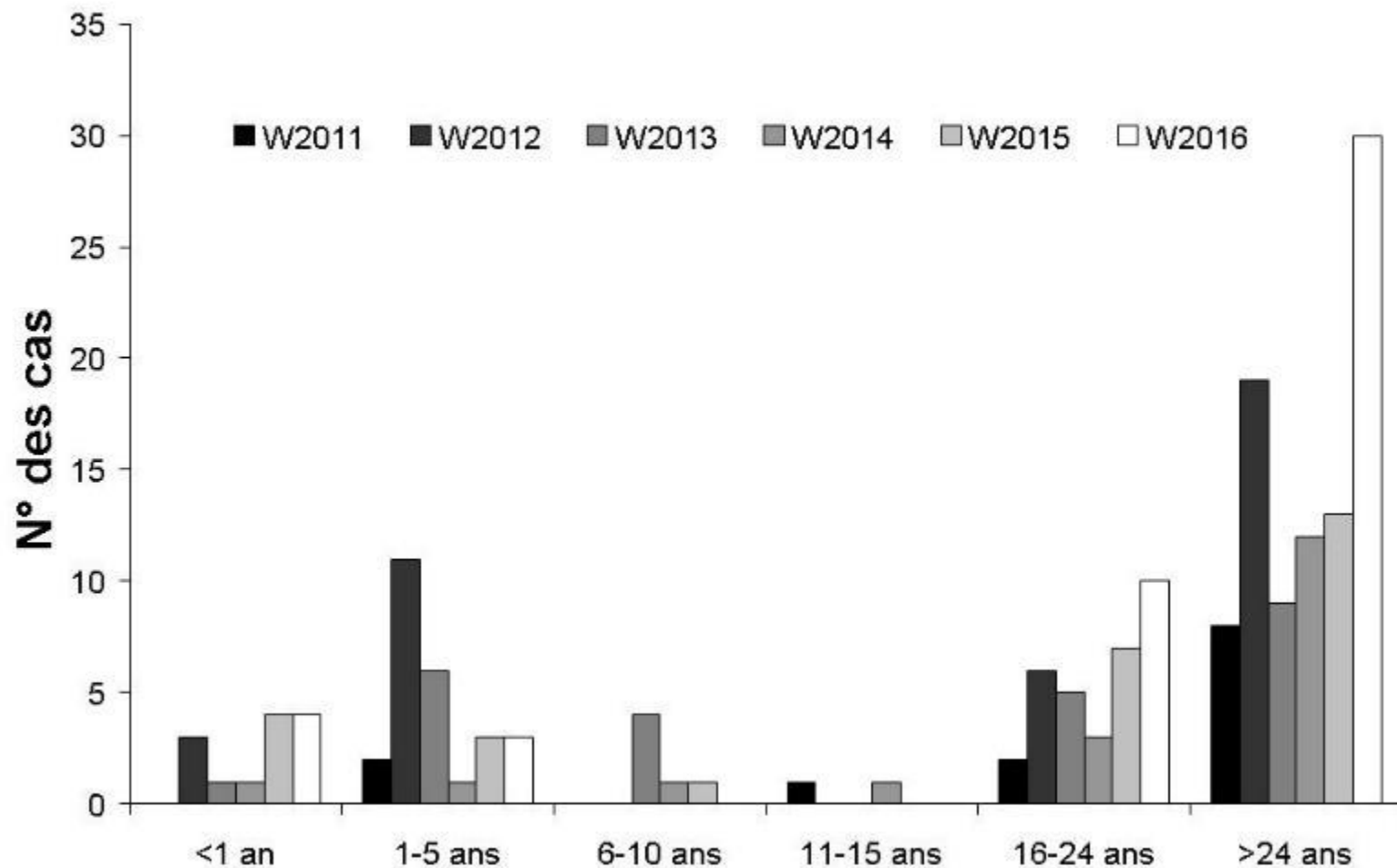


Ladhani, et al. Arch Dis Child
2016;101:91–95

Autumn 2015, replace MCC booster by MenACWY conjugate for 13-14 year olds and new university entrants

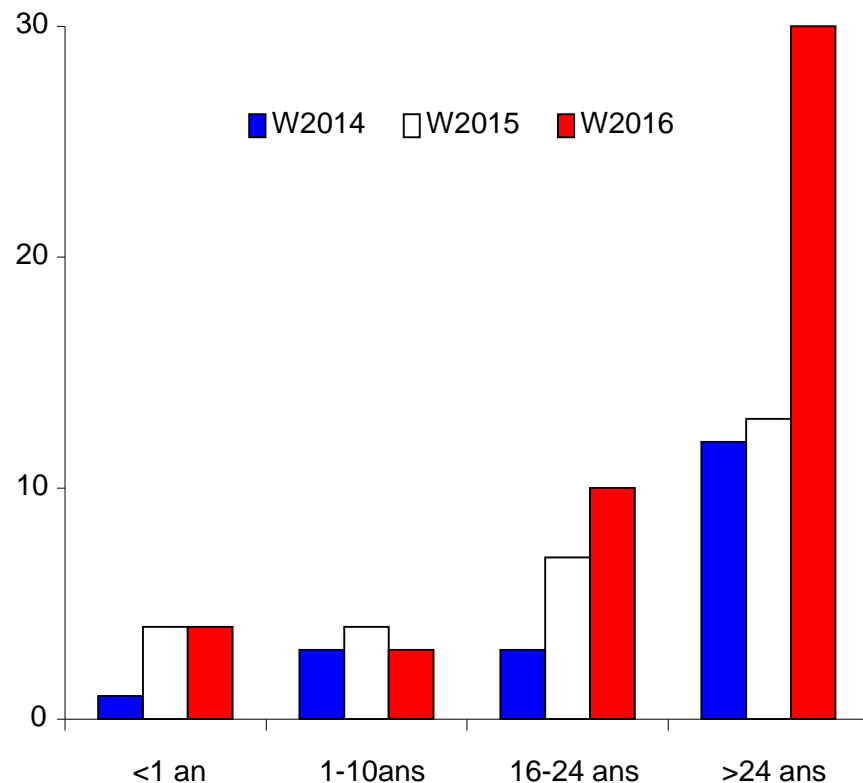
**2015 - 2017.
catch up campaigns to all 13-18 year olds**

MenW IMD : Age and groups



Situation inhabituelle: IIMW Dijon 2016

- Trois cas d'IIMW parmi les étudiants de l'Université de Dijon entre Octobre et Décembre 2016.
- Deux cas mortels
- Pas de lien direct entre les cas
- Les souches sont du même génotype "W:P1-5,2:F1-1:cc11"
- Séquençage du génome entier --> souches liées au variant « UK/Amérique du Sud »
- Taux d'attaque de 10,8 / 100 000 sur 2 mois (seuil épidémique franchi)
- Campagne de vaccination du campus

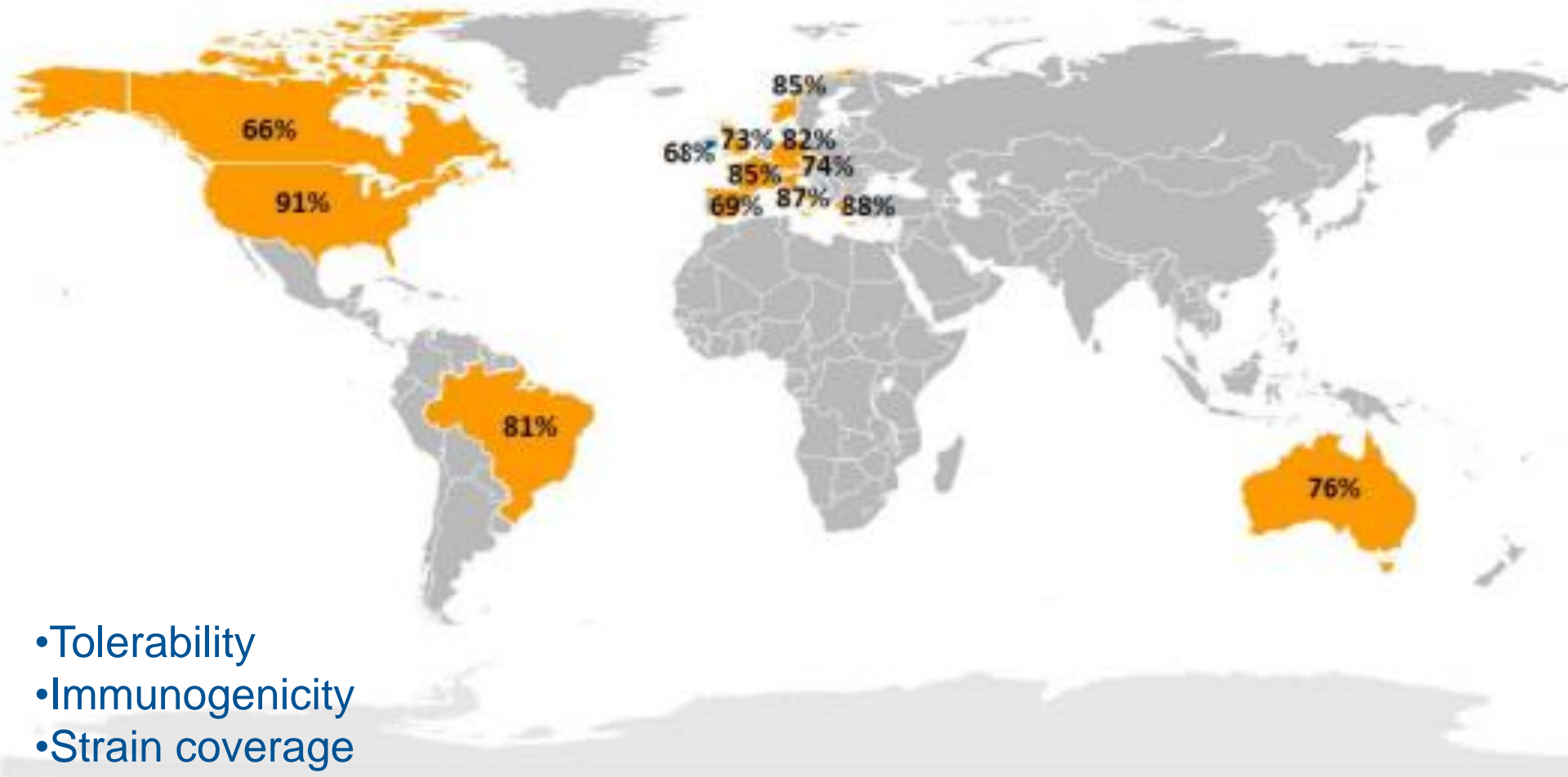


N° de cas d'IIMW en France en fonction de l'âge
Donnée CNRM MK Taha

Bexsero® : Schémas vaccinaux recommandés par l'AMM

Tranche d'âge	Primovaccination	Intervalles entre les doses de primovaccination	Rappel
Nourrissons de 2 à 5 mois	Trois doses de 0,5 ml chacune, avec une première dose administrée à l'âge de 2 mois	1 mois minimum	Une dose entre 12 et 23 mois
Nourrissons non vaccinés de 6 à 11 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Une dose au cours de la deuxième année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel
Enfants non vaccinés de 12 à 23 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel
Enfants de 2 à 10 ans	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Besoin non établi
Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes	Deux doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Besoin non établi

Predicted strain coverage by the 4CMenB vaccine

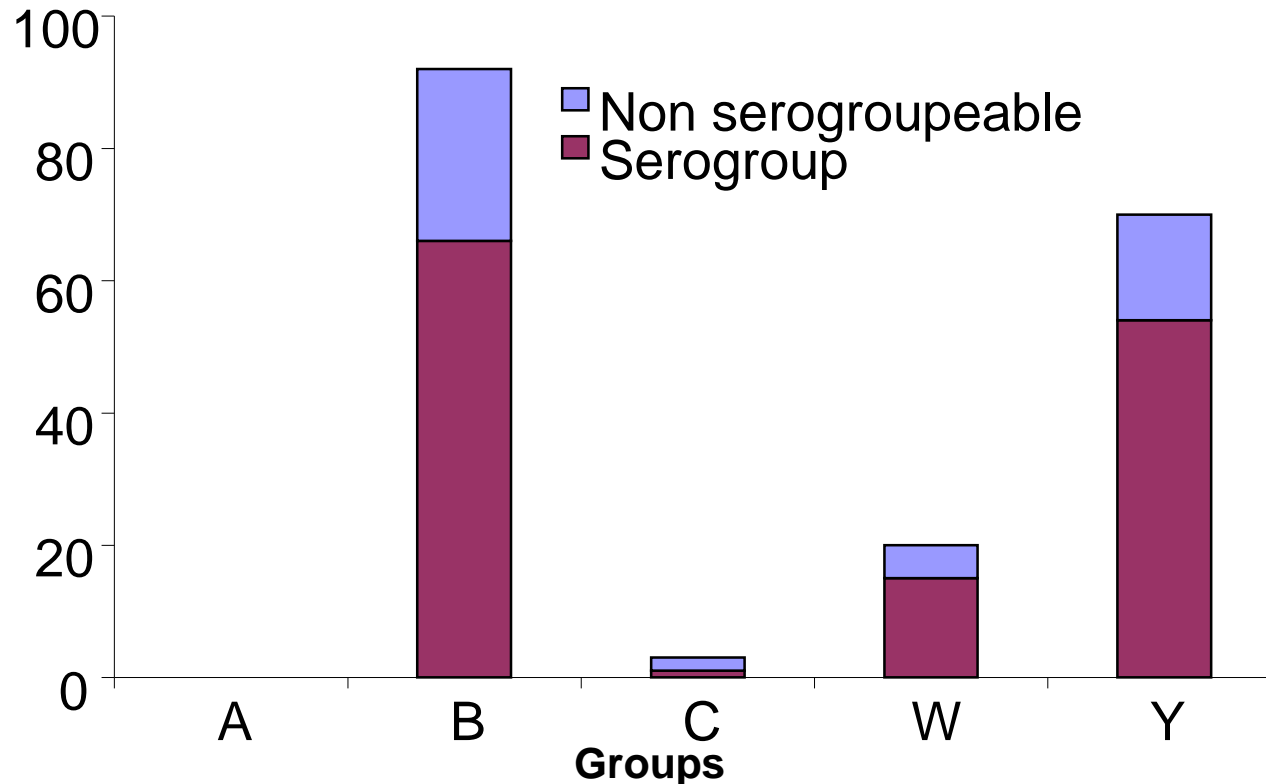


- Tolerability
- Immunogenicity
- Strain coverage
- Persistence
- Impact on acquisition of carriage
- Cost-effectiveness

Effect of 4CMenB vaccine on meningococcal carriage

976 students aged 18–24 years

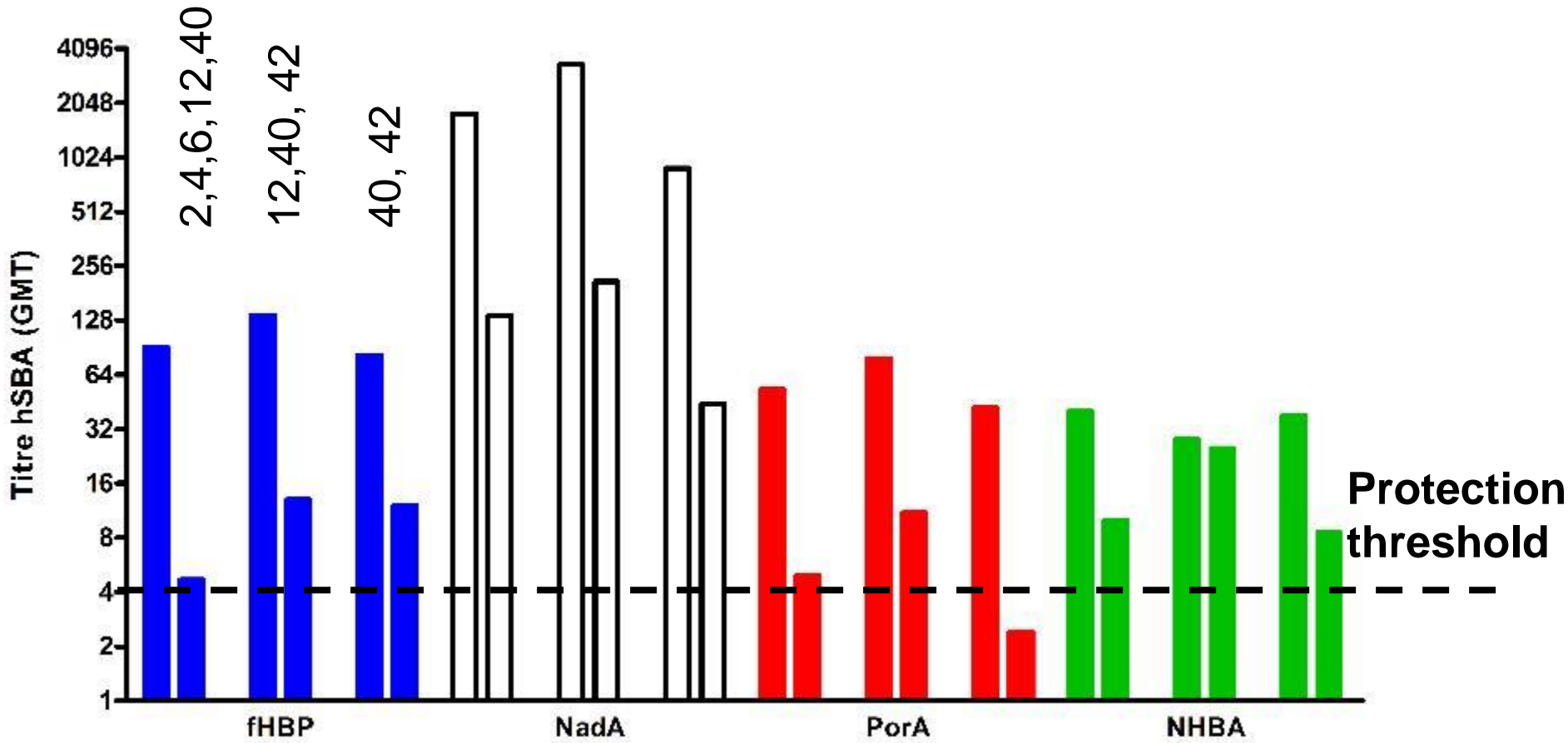
Read et al., 2015, Lancet



• From 3 months after two doses, 4CMenB vaccination resulted in significantly lower carriage of any meningococcal strain (18.2% [95% CI 3.4–30.8])

• No significant impact on group B carriage

Five-years Persistence of hSBA (GMT)

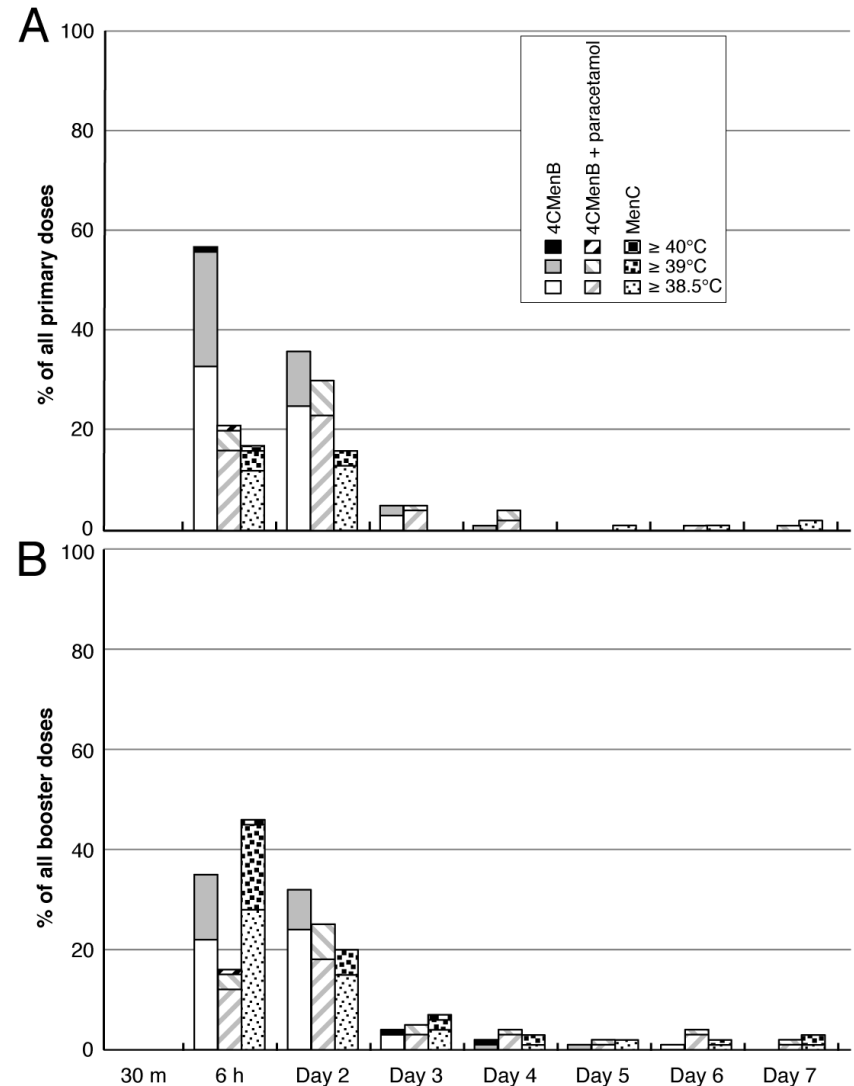
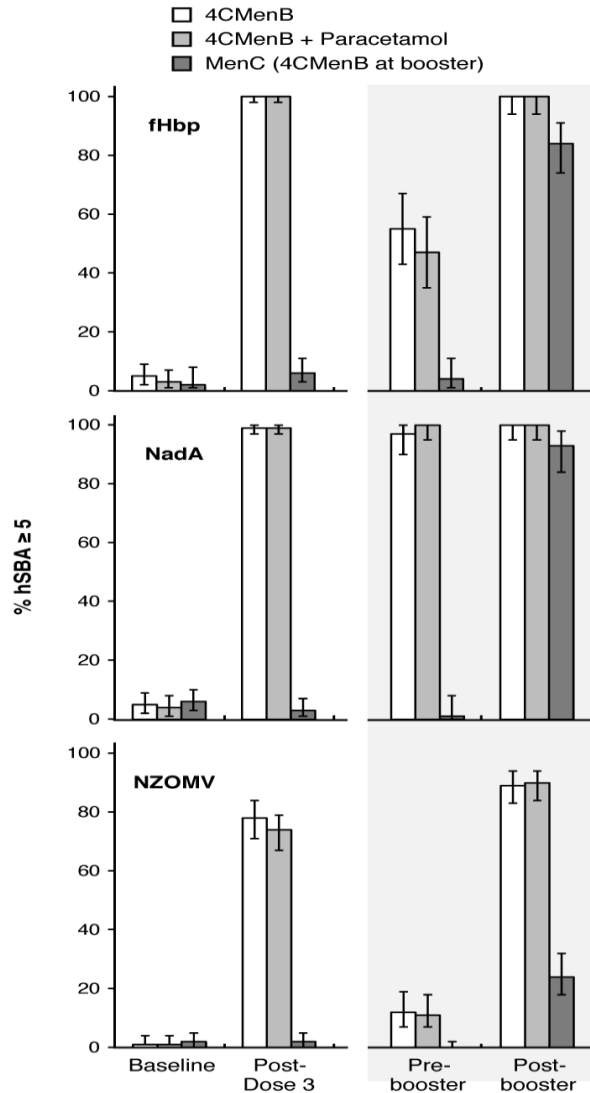


Effects of prophylactic paracetamol

4CMenB

Prymula et al., 2014, *Hum Vaccin Immunother* 10: 1993-2004

4-dose series at 2, 3, 4, and 12 months of age concomitantly with routine infant vaccines: DTaP-HBV-IPV/Hib and PCV7



Cost effectiveness

Cost-effectiveness of Bexsero® vaccination against serogroup B IMD in the absence of herd immunity (base-case scenario).

Vaccination strategies	Annual cases \square (% reduction from reference)	Annual deaths \square	Discounted cost related to disease (€millions)	Discounted cost of vaccination (€millions)	Total discounted cost (€millions)	QALYs	QALY gained	Discounted cost per QALY gained (€)
Reference (no vaccination)	524	50	582.70		582.70	2,006,263,552	–	–
Routine								
3, 5, 6+13 months (A)	432 (-18%)	41	464.03	3940.72	4404.75	2,006,273,664	10,112	380,973
13, 15+27 months (B)	462 (-12%)	44	506.73	3494.65	4001.38	2,006,270,208	6656	512,747
15 years (C)	495 (-5%)	48	557.72	1580.32	2138.04	2,006,266,112	2560	618,847
Routine + booster + catch-up								
3, 5, 6+13 months + booster at 15 years + catch-up at 15 years during 15 years (D)	405 (-23%)	39	439.92	5137.56	5577.48	2,006,276,096	12,544	400,911
13, 15+27 months + booster at 15 years + catch-up at 15 years during 15 years (E)	435 (-17%)	42	482.59	4780.13	5262.72	2,006,272,640	9088	514,497

Lecocq et al., 2016 *Vaccine* **34**: 2240-2250

Results of the dynamic model of meningococcal disease and vaccination in England.

	Discounting of costs Discounting of benefits	Discounted cost per QALY gained (£)			
		Base case ^a	3.5%	5.0%	6.0%
A	2,3,4 + 12 months	96,000	116,200	158,000	£27,900
B	2,4,6 + 12 months	91,800	111,700	153,100	£26,800
D	Routine infant 2,3,4 + 12 months of age plus catch-up in 1-4 year olds (0,2,6 schedule)	97,600	117,700	161,800	£30,700
E	Routine infant 2,3,4 + 12 months of age plus catch-up in 1-4 year olds (0,2,6 schedule) and 5-17 year olds (0,2 schedule)	83,400	97,900	135,000	£30,600
F	Adolescent: 0, 2, 6 schedule	40,200	54,000	84,500	£12,600
G	Routine adolescent (0,2,6 schedule) plus catch-up in 13-17 year olds (0,2,6 schedule)	39,200	51,600	81,100	£13,800

Christensen et al., 2013 *Vaccine* **31**: 2638-2646

Impact on non-B isolates

Could the multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) control *Neisseria meningitidis* capsular group X outbreaks in Africa?

Eva Hong^a, Marzia Monica Giuliani^b, Ala-Eddine Deghmane^a, Maurizio Comanducci^b, Brunella Brunelli^b, Peter Dull^b, Mariagrazia Pizza^b, Muhamed-Kheir Taha^{a,*}

Vaccine 31 (2013) 1113–1116

Effectiveness of Meningococcal B Vaccine against Endemic Hypervirulent *Neisseria meningitidis* W Strain, England

Shamez N. Ladhani, Marzia Monica Giuliani,
Alessia Biolchi, Mariagrazia Pizza,
Kazim Beebeejaun, Jay Lucidarme,
Jamie Findlow, Mary E. Ramsay, Ray Borrow

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 22, No. 2, February 2016

JCVI interim position statement, July 2013

On the basis of the available evidence, routine infant or toddler immunisation using Bexsero® is highly unlikely to be cost effective at any vaccine price based on the accepted threshold for cost effectiveness used in the UK and could not be recommended.

Similarly if the vaccine had little or no impact on the acquisition of meningococcal carriage, adolescent immunisation is also highly unlikely to be cost effective at any vaccine price.

JCVI interim position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the UK. Juillet 2013.

Recommendations 4CMenB: UK

- Reevaluation of strain coverage
- Reevaluation of cost effectiveness
- Consider an impact on non-B

Meningitis B vaccine to be introduced in UK after U turn on its cost effectiveness

BMJ 2014;348:g2327 doi: 10.1136/bmj.g2327 (Published 24 March 2014)

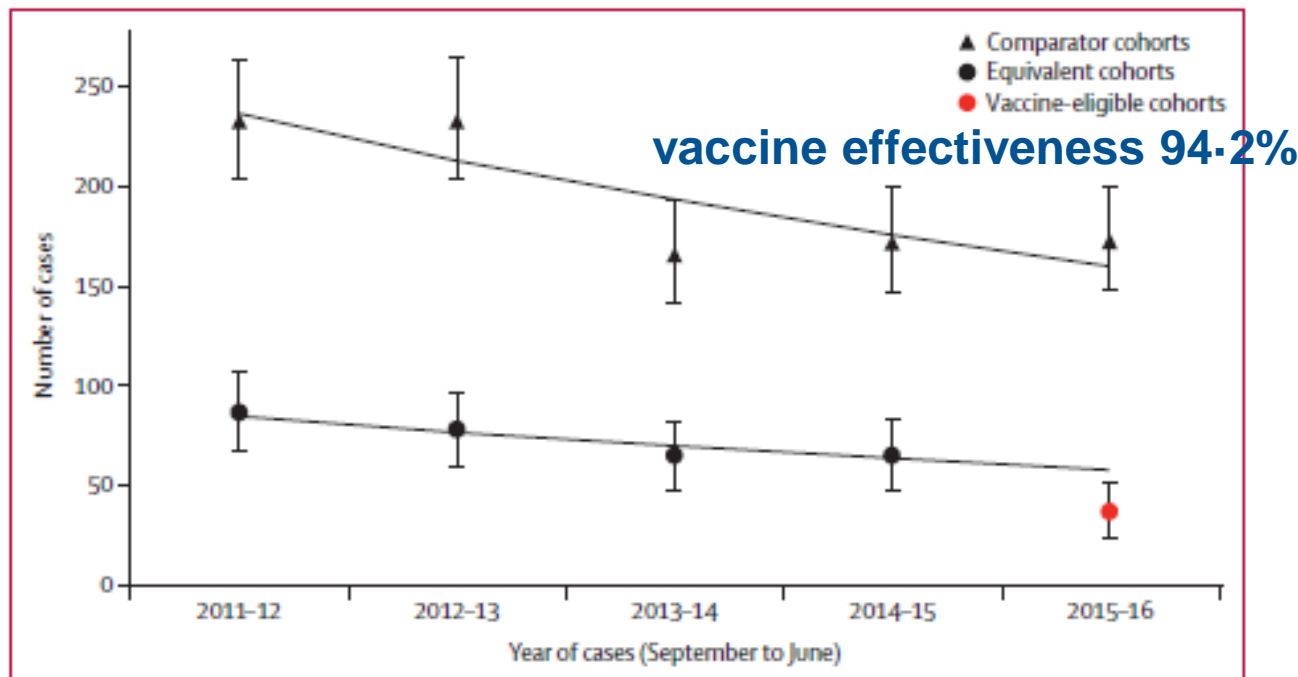
Jacqui Wise

An abbreviated schedule was likely to be sufficiently immunogenic → cost-effectiveness could be improved by using a three-dose (2+1) schedule (2, 4, and 12 months).

- Provision of prophylactic paracetamol at the time of or shortly after vaccination, with a further 2 doses every 4-6 hours thereafter
- Reduce likelihood or intensity of fever without diminishing immune response

Impact of 4CMenB on MenB IMD in the United Kingdom

- September, 2015 2 doses at 2 months and 4 months + an opportunistic catch-up for 3 month and 4 month olds.
- Coverage: 95.5% for one dose and 88.6% for two doses
- Cases diagnosed between Sept 1, 2015, and June 30, 2016



4CMenB: France



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero®
(Novartis Vaccines and Diagnostics)

25 octobre 2013

- **At risk subjects**
- **Outbreak control**

Le vaccin est réservé aux sujets ayant un risque élevé de contracter une infection invasive et dans des situations spécifiques (cas groupés et épidémies)
(<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386>).

Cette position est motivée par :

- un rapport coût-efficacité défavorable, quels que soit le prix du vaccin et la stratégie vaccinale,
- le faible impact, ou son absence, sur l'acquisition de portage du méningocoque,
- le déclin de la production d'anticorps après vaccination,
- la réactogénicité (en particulier la fièvre) du vaccin lorsqu'il est co-administré avec les autres vaccins de la petite enfance.

A prolonged outbreak of invasive meningococcal disease in an extended Irish Traveller family across three Health Service Executive (HSE) areas in Ireland, 2010 to 2013

L O'Connor (lois_oconnor@hotmail.com)¹, M Ward¹, D Bennett², R Mulhall², P O'Lorcain³, R Cunney^{2,3}, R McDermott¹, E Neville⁴, J Heslin⁴, R FitzGerald⁵, K Meyler², M Conlon¹, A Clarke¹, B Corcoran⁶, G Fitzpatrick¹, B O'Connor⁴, P Flanagan³, D O'Flanagan³, S Cotter³

Article submitted on 09 July 2014 / published on 28 May 2015

- March 2010–November 2013 eight laboratory-confirmed cases of serogroup B, invasive meningococcal disease (IMD) were identified in an extended Irish Traveller family
- B:P1.7-2,4:cc41/44
- 4CMenB vaccine was administered to family members aged 2 months to 23 years

Use of 4CMenB in Beaujolais Region in France

- | | |
|-------------|---|
| Background | <ul style="list-style-type: none">• 4 cases of MenB IMD reported in February/March 2016• Serotype: B:P1.19.15:F4-28:cc32 |
| Vaccination | <ul style="list-style-type: none">• 2 doses of 4CMenB vaccination• Recommended for all persons aged 2 months to 24 years (4338 subjects) in 12 municipalities in affected region |
| Outcomes | <ul style="list-style-type: none">• No new cases reported• Alert lifted August 2016, surveillance continues |

Conclusion

Vaccins anti-méningocoques:

Quelles politiques dans les pays européens, et quelles conséquences

Vaccins anti-méningocoques:

Quelles épidémiologies et quels changements épidémiologiques dans les pays européens pour quelles stratégies et quelles conséquences