

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MENVEO

Vaccin oligosaccharidique contre le méningocoque des groupes A, C, W-135 et Y conjugué au CRM₁₉₇

Poudre et solution pour injection

Agent immunisant actif

Code ATC : J07AH08

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga, Ontario
L5N 6L4

Date d'approbation initiale :
21 mai 2010

Date de révision :
3 juin 2020

N° de contrôle : 236611

©2020 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

MENACTRA est une marque de commerce de Sanofi Pasteur Limitée.

GARDASIL 9 est une marque de commerce de Merck Canada Inc.

MENOMUNE est une marque de commerce de Sanofi Pasteur Limitée.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	4
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	27
SURDOSAGE.....	28
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	29
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	30
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
ESSAIS CLINIQUES	32
TOXICOLOGIE	32
RÉFÉRENCES	46
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	47

MENVEO

Vaccin oligosaccharidique contre le méningocoque des groupes A, C, W-135 et Y conjugué au CRM₁₉₇

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	<p>Poudre et solution pour injection</p> <p>Une dose (0,5 mL de vaccin reconstitué) contient :</p> <p>10 mcg d'oligosaccharides du méningocoque du groupe A conjugués à 16,7 à 33,3 mcg de protéine CRM₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i></p> <p>5 mcg d'oligosaccharides du méningocoque du groupe C conjugués à 7,1 à 12,5 mcg de protéine CRM₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i></p> <p>5 mcg d'oligosaccharides du méningocoque du groupe W-135 conjugués à 3,3 à 8,3 mcg de protéine CRM₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i></p> <p>5 mcg d'oligosaccharides du méningocoque du groupe Y conjugués à 5,6 à 10 mcg de protéine CRM₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i></p>	<p>Dihydrogénophosphate de potassium, chlorure de sodium, tampon de phosphate de sodium (dihydrogénophosphate de sodium monohydraté et hydrogénophosphate de disodium bihydraté), saccharose, eau pour injection.</p>

DESCRIPTION

Après reconstitution, MENVEO (vaccin oligosaccharidique contre le méningocoque des groupes A, C, W-135 et Y conjugué au CRM₁₉₇) est un vaccin liquide stérile composé d'oligosaccharides de *N. meningitidis* des sérogroupes A, C, W-135 et Y conjugués individuellement à la protéine CRM₁₉₇ de *C. diphtheriae*. Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire. Les polysaccharides sont produits par fermentation bactérienne de *N. meningitidis* (des sérogroupes A, C, W-135 ou Y). Les polysaccharides MenA, MenW-135 et MenY sont purifiés au fil de plusieurs étapes d'extraction et de précipitation. Le polysaccharide MenC est purifié au terme d'un procédé associant la chromatographie et la précipitation.

Le vecteur protéique (CRM₁₉₇) est produit par fermentation bactérienne et purifié au fil d'une série d'étapes de chromatographie et d'ultrafiltration.

Les oligosaccharides sont préparés en vue de la conjugaison par hydrolyse, dimensionnement et amination réductive. Après l'activation, chaque oligosaccharide est lié de manière covalente au CRM₁₉₇. Les glucuroconjugués résultants sont purifiés de manière à produire les quatre substances pharmaceutiques, qui composent le vaccin final. Aucun agent de conservation ni adjuvant n'est ajouté au cours de la fabrication. Le vaccin ne contient pas de thimérosal.

Les flacons dans lesquels sont contenues les composantes du vaccin sont en verre de type I, USP. Les bouchons en caoutchouc synthétique sont exempts de latex.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MENVEO est indiqué pour l'immunisation active des patients âgés de 2 mois à 55 ans visant à prévenir la méningococcie invasive causée par les sérogroupes A, C, W-135 et Y de *Neisseria meningitidis*.

CONTRE-INDICATIONS

La vaccination est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue à l'un des composants de MENVEO, y compris à des vaccins contenant la protéine CRM₁₉₇ ou d'autres anatoxines diphtériques, ou de réaction menaçant le pronostic vital survenue après l'administration d'un vaccin renfermant des composants similaires.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les précautions appropriées doivent être prises avant l'administration de MENVEO afin de réduire au minimum le risque de réactions indésirables. Il faut notamment passer en revue le dossier d'immunisation et les antécédents médicaux du sujet afin de relever toute contre-indication à la vaccination, y compris une éventuelle hypersensibilité à MENVEO ou à des vaccins semblables (dont des vaccins contenant une protéine diphtérique), et évaluer l'état de santé actuel du patient.

Par mesure de précaution, il faut avoir à portée de la main une solution de chlorhydrate d'épinéphrine (1:1000) et d'autres produits et équipement appropriés pour le cas où surviendrait une réaction anaphylactique ou une réaction allergique grave.

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 EFFETS INDÉSIRABLES). Il importe que des mesures soient en place pour éviter les blessures consécutives à un évanouissement.

Comme c'est le cas pour tout vaccin injectable indiqué chez l'enfant, l'administration de MENVEO 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'immaturation de l'appareil respiratoire. Comme la vaccination est très bénéfique chez ce type de nourrisson, elle ne doit pas être refusée ou retardée.

Comme pour tout vaccin, la date de vaccination, le numéro de lot et le fabricant du vaccin administré doivent être consignés dans le dossier d'immunisation du patient.

MENVEO doit être administré par injection intramusculaire (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Considérations posologiques). Il faut prendre soin de ne pas injecter MENVEO par voie sous-cutanée ni intraveineuse.

Une seringue et une aiguille stériles neuves doivent être utilisées pour chaque patient afin de prévenir la transmission d'agents infectieux à diffusion hématogène d'une personne à une autre. Il ne faut pas remettre le capuchon en place sur les aiguilles; celles-ci doivent être jetées conformément aux directives sur la prise en charge des déchets posant un risque biologique.

Comme c'est le cas avec d'autres vaccins, l'administration de MENVEO doit être reportée en présence de maladie fébrile aiguë grave. La présence d'une infection sans gravité n'est pas une contre-indication.

La réponse immunitaire déclenchée par le vaccin MENVEO chez les personnes immunodéprimées n'a pas été étudiée.

Comme c'est le cas avec tous les vaccins, une réponse immunitaire protectrice ne se manifeste

pas nécessairement chez toutes les personnes vaccinées (voir Partie II, ESSAIS CLINIQUES).

MENVEO ne confère pas de protection contre les infections causées par les souches de *N. meningitidis* qui ne sont pas présentes dans le vaccin.

MENVEO ne doit pas être administré aux sujets qui ont des antécédents connus d'un syndrome de Guillain-Barré.

Fonction hématologique

MENVEO n'a pas été évalué chez les personnes présentant une thrombocytopénie ou d'autres troubles hémorragiques. Étant donné le risque d'hématome, MENVEO ne doit pas être administré aux personnes qui présentent un trouble hémorragique tel qu'une hémophilie ou une thrombocytopénie, ni à celles qui reçoivent une anticoagulothérapie, sauf si les bienfaits potentiels du vaccin surpassent les risques qui lui sont associés.

Le CCNI a publié des recommandations sur l'immunisation des personnes atteintes d'hémophilie ou d'autres troubles hémorragiques (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-3-vaccination-populations-particulieres.html>).

Système immunitaire

Chez les personnes immunodéprimées, la vaccination pourrait ne pas conférer une réponse immunitaire appropriée et ainsi fournir une protection insuffisante. La réponse immunitaire déclenchée par le vaccin MENVEO chez les personnes immunodéprimées n'a pas été étudiée.

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* des groupes A, C, W-135 et Y même après la vaccination par MENVEO.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Données précliniques

D'après les données de toxicité pour l'appareil reproducteur recueillies chez le lapin, on ne s'attend pas à ce que MENVEO influe sur la grossesse ou la parturition, ni à ce qu'il augmente le risque d'anomalies embryofœtales.

Données cliniques

Jusqu'ici, les essais cliniques n'ont pas été conçus spécifiquement pour évaluer l'emploi de MENVEO chez les femmes enceintes ou qui allaitent. On ne dispose d'aucune donnée démontrant si oui ou non MENVEO influe sur la capacité reproductrice ou s'il nuit au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

MENVEO ne doit être administré aux femmes enceintes que si les bienfaits de la vaccination surpassent nettement les risques qui lui sont associés (voir EFFETS INDÉSIRABLES – Effets

indésirables graves).

Femmes qui allaitent :

Données précliniques

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

Données cliniques

Résumé des risques

Aucune étude n'a été réalisée dans le but d'évaluer les effets de MENVEO sur la production de lait, sur sa présence dans le lait maternel ni sur ses effets chez l'enfant allaité.

Considération clinique

On ne dispose pas de données d'étude ayant trait spécifiquement aux effets de la vaccination sur les mères qui allaitent ou sur les enfants allaités.

Enfants (< 2 mois) :

L'innocuité et l'efficacité de MENVEO chez les bébés de moins de 2 mois n'ont pas été établies.

Personnes âgées :

L'innocuité et l'immunogénicité de MENVEO chez les adultes âgés de 56 ans et plus n'ont pas été établies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Lors des essais cliniques réalisés chez des nourrissons ayant reçu le vaccin selon le calendrier de quatre doses, dont la première a été administrée à l'âge de 2 mois, les effets indésirables locaux et généraux les plus fréquents ont été la sensibilité (24-41 %) et l'érythème au point d'injection (11-15 %), l'irritabilité (42-57 %), la somnolence (29-50 %), les pleurs persistants (21-41 %), les changements dans les habitudes alimentaires (17-23 %), les vomissements (5-11 %) et la diarrhée (8-16 %).

Chez les bébés ayant reçu le vaccin selon le calendrier de deux doses, dont la première a été administrée entre 7 et 23 mois, les effets indésirables locaux et généraux les plus fréquents ont été la sensibilité (10-16 %) et l'érythème au point d'injection (12-15 %), l'irritabilité (27-40 %), la somnolence (17-29 %), les pleurs persistants (12-21 %), les changements des habitudes alimentaires (12-20 %) et la diarrhée (10-16 %).

Lors des essais réalisés chez les enfants de 2 à 10 ans, les effets indésirables locaux les plus fréquents ont été des réactions au point d'injection : douleur (31 %), érythème (23 %) et induration (16 %). Les effets indésirables généraux le plus fréquemment signalés après l'administration de MENVEO ont été l'irritabilité (18 %), la somnolence (14 %), le malaise (12 %) et les céphalées (11 %).

Les effets indésirables locaux et généraux le plus souvent signalés par les adolescents et les adultes lors des études cliniques étaient la douleur au point d'injection (41 %), les céphalées (30 %), la myalgie (18 %), le malaise (16 %) et les nausées (10 %).

Effets indésirables rapportés durant les études cliniques

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

Dans la plupart des essais, les réactions locales mentionnées sur demande et les effets indésirables généraux ont été relevés quotidiennement durant 7 jours après la vaccination et consignés dans un journal. Les participants ont été suivis pendant au moins 28 jours en vue du dépistage d'effets indésirables mentionnés spontanément, y compris ceux ayant nécessité une visite chez le médecin ou aux urgences, ou ayant motivé l'abandon de l'étude. Les effets indésirables importants sur le plan médical et graves ont fait l'objet d'un suivi pendant toute la durée de l'étude.

Bébés de 2 à 23 mois

L'innocuité de MENVEO chez les bébés vaccinés à 2, 4, 6 et 12-16 mois a été évaluée dans le cadre de trois essais cliniques multicentriques avec répartition aléatoire menés aux États-Unis, en Australie, au Canada, à Taïwan et dans plusieurs pays d'Amérique latine. Durant ces études, 8735 bébés ont reçu au moins une dose de MENVEO en plus de vaccins usuels, systématiquement offerts aux nourrissons (anatoxine diphtérique, vaccin anticoquelucheux acellulaire, anatoxine tétanique, vaccin inactivé contre les poliovirus de types 1, 2 et 3, vaccin contre l'hépatite B, antigènes d'*Haemophilus influenzae* de type b [Hib]; vaccin pentavalent contre le rotavirus et vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué). Les enfants de 7 à 23 mois ont reçu les vaccins suivants en concomitance avec la 4^e dose de MENVEO : le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué, le vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle et le vaccin inactivé contre l'hépatite A. Au total, 2864 enfants ayant participé à ces études ont reçu uniquement les vaccins pédiatriques usuels. Les nourrissons qui ont reçu MENVEO étaient de race blanche (33 %), hispaniques (44 %), afro-américains (8 %), asiatiques (8 %) ou d'autres groupes ethniques (7 %); 51 % étaient des garçons, et la moyenne d'âge était de 65,1 jours (écart-type : 7,5 jours) au moment du premier vaccin.

Dans le cadre de trois essais avec répartition aléatoires menés aux États-Unis, en Amérique latine et au Canada, des données ont été recueillies sur l'innocuité de l'administration de deux doses de MENVEO chez des bébés de 6 à 23 mois. La caractérisation de l'innocuité des deux doses de MENVEO administrées chez des bébés de 6 à 23 mois repose sur les données issues de l'étude de base américaine qui portait précisément sur l'administration concomitante de MENVEO avec le vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (RROV). Les 1985 enfants de 7 à 23 mois qui ont reçu deux doses de MENVEO étaient de race blanche (49 %), hispaniques

(32 %), afro-américains (11 %) ou d'autres groupes ethniques (8 %); 51 % étaient des garçons, et la moyenne d'âge était de 10,1 mois (écart-type : 2,0 mois).

Enfants de 2 à 10 ans

L'innocuité de MENVEO chez les enfants âgés de 2 à 10 ans a été évaluée dans le cadre de 4 essais cliniques menés auprès de 3181 sujets ayant reçu MENVEO et de 2190 sujets ayant reçu un agent comparateur (vaccin polysaccharidique contre le méningocoque des groupes A, C, Y et W-135 combinés – MENOMUNE [N = 861]; vaccin polysaccharidique contre le méningocoque des groupes A, C, Y et W-135 conjugué à l'anatoxine diphtérique – MENACTRA [N = 1255] ou vaccin polysaccharidique contre le méningocoque des groupes A, C, Y et W-135 combinés – MENCEVAX [N = 74]). Ces essais ont été réalisés aux États-Unis, au Canada, en Finlande, en Pologne et en Argentine. Les sujets âgés de 2 à 10 ans qui ont reçu MENVEO étaient de race blanche (69 %), hispaniques (13 %), afro-américains (7 %) et d'autres groupes ethniques (6 %); 51 % étaient des garçons, et la moyenne d'âge était de 5,2 ans.

Personnes de 11 à 65 ans

L'innocuité de MENVEO a également été évaluée au cours de 5 essais cliniques contrôlés avec répartition aléatoire menés auprès de 6185 adolescents et adultes âgés de 11 à 55 ans qui ont reçu MENVEO (MENVEO a été administré seul à 5286 sujets et en concomitance avec d'autres vaccins à 899 patients : BOOSTRIX, vaccin associé antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheux acellulaire [adsorbé], ou BOOSTRIX et GARDASIL, vaccin recombinant quadrivalent contre le virus du papillome humain de types 6, 11, 16 et 18) et 1966 témoins qui ont reçu un agent comparateur (MENOMUNE [N = 209] ou MENACTRA [N = 1757]). Au cours de deux de ces essais, BOOSTRIX ou BOOSTRIX et GARDASIL ont été administrés de façon concomitante aux participants. Les essais ont été réalisés en Amérique du Nord, en Amérique latine et en Europe. Dans l'ensemble, les sujets étaient de race blanche (50 %), hispaniques (40 %), afro-américains (7 %) ou d'autres groupes ethniques (3 %). Parmi les patients ayant reçu MENVEO, 61 %, 17 % et 22 % avaient de 11 à 18 ans, de 19 à 34 ans et de 35 à 55 ans, respectivement; la moyenne d'âge était de 23,5 ans (écart-type : 12,9 ans). Dans le groupe MENACTRA, 31 %, 32 % et 37 % des patients avaient de 11 à 18 ans, de 19 à 34 ans et de 35 à 55 ans, respectivement; la moyenne d'âge était de 29,2 ans (écart-type : 13,4 ans). Tous les participants du groupe MENOMUNE (100 %) étaient âgés de 11 à 18 ans; leur moyenne d'âge était de 14,2 ans (écart-type : 1,8 an).

Effets indésirables mentionnés sur demande

Bébés de 2 à 23 mois

Les fréquences rapportées d'effets indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande dans le cadre de la plus vaste étude d'innocuité multinationale sur MENVEO sont présentées dans le Tableau 1. Chez les participants américains du groupe ayant reçu MENVEO et les vaccins usuels, 51 % étaient des filles; de plus, 64 % étaient de race blanche, 12 % étaient afro-américains, 15 % étaient hispaniques, 2 % étaient asiatiques et 7 % appartenaient à d'autres groupes ethniques.

Chez des nourrissons ayant reçu le vaccin selon le calendrier de quatre doses, dont la première a été administrée à l'âge de 2 mois, les effets indésirables courants mentionnés sur demande chez > 10 % des sujets étaient la sensibilité (24-41 %) et l'érythème au point d'injection (11-15 %), l'irritabilité (42-57 %), la somnolence (29-50 %), les pleurs persistants (21-41 %), les changements des habitudes alimentaires (17-23 %), les vomissements (5-11 %) et la diarrhée (8-16 %). Les taux d'effets indésirables mentionnés sur demande chez les sujets de 2 mois ou plus qui recevaient MENVEO en concomitance avec les vaccins usuels à 2, 4, 6 et 12 mois étaient semblables à ceux qui étaient observés chez les sujets qui ne recevaient que les vaccins usuels.

Tableau 1 : Étude V59P23 – Taux d’effets indésirables mentionnés sur demande chez des bébés de 2 mois ou plus au cours des 7 jours qui ont suivi chaque administration de MENVEO en concomitance avec les vaccins usuels ou chaque administration des vaccins usuels seulement, à 2, 4, 6 et 12 mois^a

	Dose 1		Dose 2		Dose 3		Dose 4	
	MENVEO et vaccins usuels ^b %	Vaccins usuels ^b %	MENVEO et vaccins usuels ^b %	Vaccins usuels ^b %	MENVEO et vaccins usuels ^b %	Vaccins usuels ^b %	MENVEO et vaccins usuels ^b %	Vaccins usuels ^b %
Effets indésirables locaux^c	N = 1250-1252	N = 428	N = 1205-1207	N = 399	N = 1056-1058	N = 351-352	N = 1054-1055	N = 334-337
Toute sensibilité	41	45	31	36	24	32	29	39
Sensibilité sévère ^d	3	5	2	2	1	3	1	1
Tout érythème	11	14	12	21	14	23	15	25
Érythème > 50 mm	<1	<1	0	0	0	0	0	0
Toute induration, Induration > 50 mm	8 0	16 <1	9 0	17 0	8 0	19 0	8 0	21 0
Effets indésirables généraux	N = 1246-1251	N = 427-428	N = 1119-1202	N = 396-398	N = 1050-1057	N = 349-350	N = 1054-1056	N = 333-337
Toute irritabilité	57	59	48	46	42	38	43	42
Irritabilité élevée ^e	2	2	1	3	1	1	2	1
Toute somnolence	50	50	37	36	30	30	29	27
Somnolence sévère ^f	2	1	1	1	< 1	< 1	1	0
Tous pleurs persistants	41	38	28	24	22	17	21	18
Pleurs persistants ≥ 3 heures	2	2	2	2	1	1	1	1
Tout changement des habitudes alimentaires	23	24	18	17	17	13	19	16
Changement important des habitudes alimentaires ^g	1	1	1	1	1	< 1	1	0
Tout vomissement	11	9	7	6	6	4	5	4

Vomissement grave ^h	< 1	0	< 1	0	< 1	0	< 1	0
Toute diarrhée	16	11	11	8	8	6	13	9
Diarrhée grave ⁱ	< 1	< 1	< 1	< 1	1	< 1	1	1
Éruption cutanée ^j	3	3	3	4	3	3	4	3
Fièvre ≥ 38 °C ^k	3	2	4	6	7	6	9	7
Fièvre 38,0-38,9 °C	3	2	4	5	7	6	6	5
Fièvre 39,0-39,9 °C	0	0	1	1	< 1	0	2	2
Fièvre ≥ 40,0 °C	0	< 1	0	< 1	0	0	< 1	0

Notice de conditionnement américaine, Tableau 1; addendum du rapport de l'étude clinique V59P23 CSR, section 12.4.

N = nombre de sujets dont le journal a été rempli pour un symptôme donné après la vaccination précisée

^a Sous-population de patients traités ayant fait l'objet de l'analyse d'innocuité = enfants américains ayant reçu au moins une dose du vaccin à l'étude et dont les journaux ont été remplis conformément au protocole et retournés au centre

^b Les vaccins usuels sont les suivants : DCaT-VPI-Hib et VPC7 aux 1^{re}, 2^e et 3^e doses et VPC7, vaccin RROV et vaccin contre l'hépatite A à la 4^e dose. Les vaccins contre le VHB et le rotavirus sont permis selon les renseignements thérapeutiques.

^c La réactogénicité locale de MENVEO et du VPC7 a été évaluée.

^d Sensibilité sévère = pleurs lors du mouvement du membre où le vaccin a été injecté

^e Irritabilité sévère = bébé inconsolable

^f Somnolence sévère = bébé qui dort la plupart du temps, difficile à stimuler

^g Changement important des habitudes alimentaires = > 2 boires sautés

^h Vomissement grave = peu ou pas d'apport alimentaire pendant une période plus prolongée

ⁱ Diarrhée grave = ≥ 6 selles liquides, sans consistance solide

^j Seules la présence ou l'absence d'éruption cutanée ont été évaluées; aucun degré de gravité n'a été attribué.

^k Température axillaire

L'innocuité d'une seconde dose de MENVEO administrée à l'âge de 12 mois en concomitance avec le vaccin RROV a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique contrôlée avec répartition aléatoire menée aux États-Unis. Les taux d'effets indésirables mentionnés sur demande étaient similaires dans le groupe où MENVEO et le RROV ont été administrés en concomitance et dans le groupe où le RROV a été administré seul ou dans le groupe où MENVEO a été administré seul. La fréquence et la gravité des effets indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande survenus en l'espace de 7 jours après la vaccination des bébés de 12 mois sont présentées dans le Tableau 2. Chez les sujets qui ont reçu MENVEO et le RROV à l'âge de 12 mois, les réactions locales aux deux points d'injection ont été évaluées séparément. Des mesures de la température corporelle ont été prises pendant 28 jours après la visite effectuée à l'âge de 12 mois, lorsque le RROV a été administré. Les effets indésirables courants mentionnés sur demande chez ≥ 10 % des enfants qui avaient reçu leur premier vaccin entre les âges de 7 et 23 mois selon le calendrier de deux doses ont été la sensibilité (10-16 %) et l'érythème au point d'injection (12-15 %), l'irritabilité (27-40 %), la somnolence (17-29 %), les pleurs persistants (12-21 %), les changements dans les habitudes alimentaires (12-20 %) et la diarrhée (10-16 %). Un examen des données sur la fièvre durant cette période a révélé que l'administration de MENVEO en concomitance avec le RROV n'a pas accru la fréquence ni l'intensité de la fièvre par rapport à ce qui a été observé chez les sujets ayant reçu seulement le vaccin RROV.

Tableau 2 : Étude V59P21 – Taux d’effets indésirables mentionnés sur demande au cours des 7 jours qui ont suivi l’administration de MENVEO seul à l’âge de 7-9 mois et à l’âge de 12 mois, de MENVEO seul à l’âge de 7-9 mois et en concomitance avec le RROV à l’âge de 12 mois et du RROV seul à l’âge de 12 mois

	Groupe MENVEO		Groupe MENVEO + RROV		Groupe RROV
	MENVEO 7-9 mois %	MENVEO 12 mois %	MENVEO 7-9 mois %	MENVEO + RROV 12 mois %	RROV 12 mois %
Effets indésirables locaux – point d’injection de MENVEO	N = 460-462	N = 381-384	N = 430-434	N = 386-387	
Toute sensibilité	11	10	11	16	s.o.
Sensibilité sévère ^d	< 1	< 1	< 1	0	s.o.
Tout érythème	15	13	13	12	s.o.
Érythème > 50 mm	< 1	< 1	0	1	s.o.
Toute induration	8	8	7	8	s.o.
Induration > 50 mm	< 1	< 1	0	1	s.o.
Effets indésirables locaux – point d’injection du RROV				N = 382-383	N = 518-520
Toute sensibilité	s.o.	s.o.	s.o.	16	19
Sensibilité sévère ^d	s.o.	s.o.	s.o.	0	< 1
Tout érythème	s.o.	s.o.	s.o.	15	14
Érythème > 50 mm	s.o.	s.o.	s.o.	1	< 1
Toute induration	s.o.	s.o.	s.o.	13	8
Induration > 50 mm	s.o.	s.o.	s.o.	< 1	0
Effets indésirables généraux	N = 461-463	N = 385-386	N = 430-434	N = 387-389	N = 522-524
Toute irritabilité	40	27	37	37	44
Irritabilité sévère ^c	2	2	2	1	3
Toute somnolence	26	17	29	26	32
Somnolence sévère ^d	2	1	1	1	2
Tous pleurs persistants	21	12	20	19	20
Pleurs persistants ≥ 3 heures	2	1	1	1	2
Tout changement des habitudes alimentaires	17	12	17	20	20
Changement important des habitudes alimentaires ^e	< 1	1	1	2	1
Tout vomissement	9	6	9	6	6
Vomissement grave ^f	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
Toute diarrhée	16	10	15	15	20
Diarrhée grave ^g	2	1	< 1	1	2
Éruption cutanée ^h	3	5	6	6	8
Fièvre ≥ 38 °C ⁱ	5	5	6	9	7
Fièvre 38,0-38,9 °C	3	3	5	7	7
Fièvre 39,0-39,9 °C	2	2	1	1	1
Fièvre ≥ 40,0 °C	< 1	1	< 1	< 1	0

Notice de conditionnement américaine, Tableau 1; addendum du rapport de l’étude clinique V59P21, section 12.2.

- N = nombre de sujets dont le journal a été rempli pour un symptôme donné après la vaccination précisée
- ^a Sous-population de patients traités ayant fait l'objet de l'analyse d'innocuité = enfants américains ayant reçu au moins une dose du vaccin à l'étude et dont les journaux ont été remplis conformément au protocole et retournés au centre
- ^b Sensibilité sévère = pleurs lors du mouvement du membre où le vaccin a été injecté
- ^c Irritabilité sévère = bébé inconsolable
- ^d Somnolence sévère = bébé qui dort la plupart du temps, difficile à stimuler
- ^e Changement important des habitudes alimentaires = > 2 boires sautés
- ^f Vomissement grave = peu ou pas d'apport alimentaire pendant une période plus prolongée
- ^g Diarrhée grave = ≥ 6 selles liquides, sans consistance solide
- ^h Seules la présence ou l'absence d'éruption cutanée ont été évaluées; aucun degré de gravité n'a été attribué.
- ⁱ Température axillaire

Enfants (2 à 10 ans)

Selon les données groupées des 4 essais cliniques menés chez des enfants de 2 à 10 ans, les effets indésirables le plus fréquemment signalés par les sujets sous MENVEO ont été la douleur au point d'injection (31 %), l'érythème (23 %), l'irritabilité (18 %), l'induration (16 %), la somnolence (14 %), le malaise (12 %) et les céphalées (11 %). Le Tableau 3 présente les effets mentionnés sur demande survenus pendant l'étude de base comparant MENVEO à MENACTRA (V59P20) chez des enfants âgés de 2 à 10 ans.

Tableau 3 : Effets indésirables mentionnés sur demande dans les 7 jours suivant l'injection d'une dose unique de vaccin à des enfants de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans, étude V59P20

Effet indésirable mentionné sur demande Enfants de 2 à 5 ans		MENVEO N = 693 N (%)	MENACTRA N = 684 N (%)
Local			
Douleur [§]	Toute	226 (33)	241 (35)
	Grave	6 (1)	3 (< 1)
Érythème [¥]	Toute	186 (27)	170 (25)
	Grave	5 (1)	2 (< 1)
Induration [¥]	Toute	126 (18)	126 (18)
	Grave	3 (< 1)	2 (< 1)
Général[‡]			
Irritabilité [§]	Toute	147 (21)	152 (22)
	Grave	6 (1)	9 (1)
Somnolence [§]	Toute	109 (16)	126 (18)
	Grave	6 (1)	4 (1)
Changements dans les habitudes alimentaires [§]	Toute	64 (9)	69 (10)
	Grave	4 (1)	2 (< 1)
Diarrhée [§]	Toute	50 (7)	53 (8)
	Grave	1 (< 1)	0
Céphalées [§]	Toute	33 (5)	39 (6)
	Grave	0	2 (< 1)
Éruption cutanée*	Toute	30 (4)	34 (5)
Vomissements [§]	Toute	21 (3)	21 (3)
	Grave	1 (< 1)	0
Arthralgie [§]	Toute	24 (3)	24 (4)
	Grave	1 (< 1)	0
Fièvre [†]	Toute	15 (2)	17 (2)
	Grave	0	0
Enfants de 6 à 10 ans		MENVEO N = 582 N (%)	MENACTRA N = 571 N (%)
Local			
Douleur au point d'injection [§]	Toute	226 (39)	256 (45)
	Grave	3 (1)	9 (2)
Érythème [¥]	Toute	164 (28)	126 (22)
	Grave	7 (1)	1 (< 1)
Induration [¥]	Toute	97 (17)	73 (13)
	Grave	2 (< 1)	0
Général[‡]			
Céphalées [§]	Toute	103 (18)	77 (13)
	Grave	5 (1)	7 (1)
Malaise [§]	Toute	82 (14)	62 (11)
	Grave	8 (1)	7 (1)
Myalgie [§]	Toute	61 (10)	59 (10)
	Grave	4 (1)	5 (1)
Nausées [§]	Toute	49 (8)	37 (6)

	Grave	4 (1)	2 (< 1)
Arthralgie [§]	Toute	37 (6)	25 (4)
	Grave	0	2 (< 1)
Frissons [§]	Toute	30 (5)	26 (5)
	Grave	0	2 (< 1)
Éruption cutanée*	Toute	28 (5)	19 (3)
Fièvre [†]	Toute	13 (2)	10 (2)
	Grave	0	2 (< 1)

§ Grave : Entraîne une incapacité à accomplir les activités quotidiennes habituelles.

¶ Grave : ≥ 100 mm.

* Seules la présence ou l'absence d'éruption cutanée ont été évaluées; aucun degré de gravité n'a été attribué.

† Toute : ≥ 38 °C; grave : ≥ 40 °C. Les parents de 11 % et de 13 % des sujets de 2 à 5 ans ainsi que de 9 % et de 10 % des sujets de 6 à 10 ans des groupes MENVEO et MENACTRA, respectivement, ont signalé l'administration d'un médicament antipyrétique visant à prévenir ou à atténuer les symptômes de leur enfant.

‡ Des réactions générales différentes ont été notées dans les deux groupes d'âge.

Patients de 11 à 55 ans

Les données groupées de 5 études menées chez des patients âgés de 11 à 55 ans sont résumées dans les Tableaux 4, 5 et 7 ci-dessous.

Tableau 4 : Aperçu des effets indésirables mentionnés sur demande chez les sujets âgés de 11 à 55 ans

Effet indésirable mentionné sur demande	Catégorie	Sujets de 11 à 55 ans	
		Total MENVEO N = 6185 n (%)	MENACTRA N = 1757 n (%)
Toute réaction	Toute	3966 (64)	1146 (65)
	Grave	507 (8)	110 (6)
Local	Toute	2934 (47)	906 (52)
	Grave ^{a,b}	225 (4)	54 (3)
Général	Toute	2740 (44)	725 (41)
	Grave ^{a,b}	355 (6)	70 (4)
Autre ^c	Toute ^c	1180 (19)	345 (20)

Les chiffres représentent le nombre (pourcentage) de sujets exposés ayant présenté au moins une réaction locale, générale ou autre.

^a Réactions les plus graves chez l'ensemble des sujets vaccinés. Toute gravité = réactions locales ou générales graves.

^b Réactions locales graves = érythème grave, douleur intense ou induration > 50 mm; fièvre $\geq 39,0$ °C.

^c Toute autre réaction = sujet confiné à la maison; prise d'analgésiques/antipyrétiques.

Données groupées provenant de multiples études.

Dans l'ensemble des sujets de 11 à 55 ans traités par MENVEO, les effets indésirables les plus fréquents ont été la douleur au point d'injection (41 %), les céphalées (30 %), la myalgie (18 %), le malaise (16 %) et les nausées (10 %).

Tableau 5 : Résumé des signes individuels de réactogénicité chez les sujets de 11 à 55 ans, MENVEO vs MENACTRA

11 à 55 ans			
Effet	Catégorie	Total MENVEO* N = 6185 n (%)	MENACTRA N = 1757 n (%)
Local			
Douleur	Toute	2524 (41)	816 (46)
	Grave**	100 (2)	36 (2)
Érythème	Toute	926 (15)	231 (13)
	> 50 mm	97 (2)	17 (1)
Induration	Toute	775 (13)	203 (12)
	> 50 mm	86 (1)	15 (1)
Général			
Frissons	Toute	545 (9)	120 (7)
	Grave**	53 (1)	6 (< 1)
Nausées	Toute	625 (10)	142 (8)
	Grave**	47 (1)	9 (1)
Malaise	Toute	961 (16)	285 (16)
	Grave**	107 (2)	22 (1)
Myalgie	Toute	1130 (18)	280 (16)
	Grave**	104 (2)	17 (1)
Arthralgie	Toute	580 (9)	130 (7)
	Grave**	61 (1)	10 (1)
Céphalées	Toute	1881 (30)	491 (28)
	Grave**	203 (3)	38 (2)
Éruption cutanée	Toute	160 (3)	42 (2)
Fièvre	38 °C – 38,9 °C	125 (2)	27 (2)
	39 °C – 39,9 °C	30 (< 1)	8 (< 1)
	≥ 40 °C	6 (< 1)	2 (< 1)
AUTRES			
Confinement à la maison	Oui	268 (4)	63 (4)
Prise d'analgésiques/antipyrétiques	Oui	1066 (17)	326 (19)
* Incluant les sujets ayant reçu MENVEO seul et les sujets ayant reçu MENVEO conjointement avec un autre vaccin. ** Définition d'une réaction <i>grave</i> : réaction ayant empêché la personne d'accomplir ses activités quotidiennes habituelles. Données groupées provenant de multiples études.			

Tableau 6 : Effets indésirables mentionnés sur demande chez les adolescents ayant reçu MENVEO ou les vaccins de comparaison

Groupe d'âge de 11 à 18 ans									
Effet	Catégorie	V59P6		V59P11*		V59P13		V59P18*	
		MENVEO N = 151 (%)	MENOMUNE N = 209 (%)	MENVEO N = 357 (%)	dTpa N = 353 (%)	MENVEO N = 1631 (%)	MENACTRA N = 539 (%)	MENVEO N = 541 (%)	dTpa N = 539 (%)
Toute réaction	Toute	127 (84)	160 (77)	221 (62)	302 (86)	1044 (64)	379 (70)	373 (69)	443 (82)
	Grave	14 (9)	9 (4)	36 (10)	41 (12)	115 (7)	26 (5)	50 (9)	59 (11)
Local	Toute	107 (71)	126 (60)	153 (43)	264 (75)	809 (50)	313 (58)	279 (52)	399 (74)
	Grave	7 (5)	3 (1)	14 (4)	23 (7)	62 (4)	14 (3)	17 (3)	38 (7)
Général	Toute	85 (56)	102 (49)	171 (48)	202 (57)	710 (44)	234 (43)	274 (51)	309 (57)
	Grave	9 (6)	6 (3)	28 (8)	23 (7)	67 (4)	13 (2)	38 (7)	37 (7)
Autre	Toute	40 (26)	59 (28)	33 (9)	39 (11)	312 (19)	108 (20)	97 (18)	112 (21)

* Étant donné que les études V59P11 et V59P18 visaient à évaluer l'utilisation concomitante de nombreux vaccins, seules les données des groupes ayant reçu MENVEO ou le dTpa administré seul sont présentées dans le tableau. Les sujets de l'étude V59P11 étaient âgés de 11 à 25 ans.

Effets indésirables mentionnés sur demande lors d'études sur des vaccins administrés conjointement

L'innocuité de MENVEO administré selon le calendrier de quatre doses en concomitance avec les vaccins usuels (DCaT-VPI-Hib et VPC7 aux 1^{re}, 2^e et 3^e doses et VPC7, vaccin RROV et vaccin contre l'hépatite A à la 4^e dose) a été évaluée dans le cadre d'un essai de base.

L'innocuité de MENVEO administré selon le calendrier de deux doses à partir de l'âge de 7-9 mois, dont la deuxième dose était administrée en concomitance avec le vaccin RROV à l'âge de 12 mois, a été évaluée dans le cadre d'un essai de base. Les taux d'effets indésirables mentionnés sur demande survenus au cours des sept jours qui suivaient la vaccination sont présentés dans les Tableaux 1 et 2. Les taux d'effets indésirables locaux ou généraux mentionnés sur demande n'étaient pas significativement plus élevés chez les patients qui avaient reçu MENVEO en concomitance avec les vaccins usuels que chez les sujets qui avaient reçu seulement les vaccins usuels.

L'innocuité de MENVEO administré conjointement avec les vaccins BOOSTRIX et GARDASIL a été évaluée chez des adolescents au cours d'une étude menée dans un seul centre au Costa Rica. Les effets indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande ont été consignés et signalés de la manière indiquée ci-dessus.

Au cours de cette étude, des sujets âgés de 11 à 18 ans ont reçu MENVEO en même temps que BOOSTRIX et GARDASIL (n = 540) ou MENVEO suivi, un mois plus tard, de BOOSTRIX et, un mois plus tard, de GARDASIL (n = 541) ou encore BOOSTRIX suivi, un mois plus tard, de MENVEO et, un mois plus tard, de GARDASIL (n = 539).

Certains effets indésirables généraux mentionnés sur demande ont été signalés plus fréquemment dans le groupe ayant reçu les trois vaccins de façon concomitante (céphalées : 40 %, malaise : 25 %, myalgie : 27 % et arthralgie : 17 %) que dans celui qui a d'abord reçu MENVEO seul (céphalées : 36 %, malaise : 20 %, myalgie : 19 % et arthralgie : 11 %). Parmi les sujets à qui MENVEO a été administré seul (un mois avant l'injection de BOOSTRIX), 36 % ont indiqué avoir éprouvé des céphalées, 20 % un malaise et 16 % de la myalgie. Parmi ceux chez qui MENVEO a été inoculé un mois après BOOSTRIX, 27 % ont signalé des céphalées, 18 % un malaise et 16 % de la myalgie.

Effets indésirables mentionnés spontanément

Dans le cadre des trois études portant sur l'innocuité de MENVEO chez des enfants vaccinés à 2, 4, 6 et 12-16 mois, aucune différence notable n'a été observée entre le groupe MENVEO et les groupes témoins quant aux pourcentages de sujets chez qui des effets indésirables ont été mentionnés spontanément, pour les analyses effectuées durant le calendrier d'immunisation usuel (66 % vs 65 %, respectivement), entre le calendrier d'immunisation usuel et la 4^e dose (52 % vs 50 %, respectivement) et pendant 28 jours après l'administration de la 4^e dose (27 % vs 27 %, respectivement).

Chez les sujets qui ont reçu deux doses de MENVEO entre l'âge de 6 mois et l'âge de 23 mois, le pourcentage de ceux qui ont présenté des effets indésirables mentionnés spontanément au cours de la période d'un mois ayant suivi le premier vaccin (26 %) et le second vaccin (33 %) était généralement plus faible que chez les nourrissons plus jeunes.

Chez les enfants de 2 à 10 ans, 21 et 18 % des sujets des groupes MENVEO et MENACTRA, respectivement, ont éprouvé des effets indésirables au cours du mois qui a suivi la vaccination; très peu de ceux-ci ont toutefois été considérés comme étant graves (1 % dans chaque groupe). Entre le 2^e et le 6^e mois suivant la vaccination, le pourcentage d'effets indésirables dans les groupes MENVEO et MENACTRA a chuté à 7 et 9 %, respectivement. Durant le mois suivant l'inoculation, le nombre de patients ayant déclaré un effet considéré comme étant possiblement ou probablement lié au vaccin représentait 4 % de ceux ayant reçu MENVEO et 5 % MENACTRA.

À l'instar de ce qu'on a observé chez les sujets âgés de 11 à 55 ans, la plupart des effets indésirables qui ont été considérés comme possiblement ou probablement liés au vaccin sont survenus au cours du 1^{er} au 7^e jour après l'inoculation; un effet possiblement lié au vaccin a été signalé chez seulement un enfant plus d'un mois après la vaccination. Les données groupées de 5 études menées chez des patients âgés de 11 à 55 ans sont résumées dans le Tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Effets indésirables mentionnés spontanément survenus après la vaccination par MENVEO ou MENACTRA

Temps	Effets indésirables (EI) mentionnés spontanément	11 à 55 ans	
		Total MENVEO* N (%)	MENACTRA N (%)
1 ^{er} mois	Nombre total de sujets exposés : N	6185	1757
	Tout effet indésirable	1076 (17)	356 (20)
	Tout effet indésirable grave	59 (1)	16 (1)
	EI peut-être/probablement lié à la vaccination	357 (6)	128 (7)
	EI grave peut-être/probablement lié à la vaccination	21 (< 1)	5 (< 1)
	Tout effet indésirable grave	7 (< 1)	4 (< 1)
	EI grave peut-être/probablement lié à la vaccination	0	0
	Mortalité	0	0
2 ^e au 6 ^e mois	Nombre total de sujets exposés : N	5068	1746
	Tout effet indésirable	460 (9)	134 (8)
	Tout effet indésirable grave	42 (1)	14 (1)
	EI peut-être/probablement lié à la vaccination	3 (< 1)	1 (< 1)
	EI grave peut-être/probablement lié à la vaccination	0	0
	Tout effet indésirable grave	31 (1)	10 (1)
	EI grave peut-être/probablement lié à la vaccination	1 (< 1)	0
	Mortalité	0	0

* Incluant les sujets ayant reçu MENVEO seul et les sujets ayant reçu MENVEO conjointement avec un autre vaccin.

Données groupées provenant de multiples études

Effets indésirables graves

Les effets indésirables graves observés chez les sujets ayant reçu MENVEO selon le calendrier de quatre doses administrées à 2, 4, 6 et 12-16 mois ont été évalués dans le cadre de trois études cliniques multicentriques avec répartition aléatoire. Dans les deux études contrôlées, les proportions de nourrissons qui ont reçu, après répartition aléatoire, MENVEO selon le calendrier de quatre doses en concomitance avec les vaccins usuels ou seulement les vaccins usuels et chez qui on a rapporté des effets indésirables graves durant les différentes périodes de l'étude étaient, respectivement de : a) 2,7 % et 2,2 % durant le calendrier d'immunisation usuel; b) 2,5 % et 2,5 % entre le calendrier d'immunisation usuel et la 4^e dose; c) 0,3 % et 0,3 % dans le mois ayant suivi l'administration de la 4^e dose; et d) 1,6 % et 2,2 % durant la période de 6 mois ayant suivi l'administration de la dernière dose. Dans la troisième étude, qui était contrôlée jusqu'à l'administration de la 4^e dose, les proportions de nourrissons qui ont reçu, après répartition aléatoire, MENVEO selon le calendrier de quatre doses en concomitance avec les vaccins usuels à 2, 4, 6 et 12-16 mois ou seulement les vaccins usuels et chez qui on a rapporté des effets indésirables graves durant les différentes périodes de l'étude étaient, respectivement de : a) 3,5 % et 3,6 % durant le calendrier d'immunisation usuel; b) 2,8 % et 3,3 % entre le calendrier d'immunisation usuel et la dose administrée à l'âge de 12-16 mois; et c) 0,5 % et 0,7 % dans le mois ayant suivi l'administration de la 4^e dose. Dans la même étude, 1,9 % des nourrissons ayant reçu, après répartition aléatoire, MENVEO selon le calendrier de quatre doses en concomitance avec les vaccins usuels ont présenté des effets indésirables graves durant la période de 6 mois qui suivait l'administration de la 4^e dose. Les effets indésirables graves qui ont été signalés le plus souvent dans le cadre de ces trois études étaient la respiration sifflante, la pneumonie, la gastroentérite et les convulsions, et la fréquence de la plupart de ces effets indésirables était la plus élevée après la vaccination usuelle.

Dans le cadre d'une étude menée auprès de bébés de 7 à 23 mois qui ont reçu, après répartition aléatoire, MENVEO selon le calendrier de deux doses seul ou en concomitance avec le RROV à l'âge de 12 mois, les taux d'effets indésirables graves survenus durant l'étude, y compris durant la période de suivi de 6 mois après l'administration de la dernière dose, étaient respectivement de 3,6 % et de 3,8 % dans le groupe MENVEO + RROV et dans le groupe MENVEO seulement. Chez les bébés qui recevaient le RROV seulement, et qui avaient donc participé à l'étude pendant une période plus courte que les bébés des autres groupes étant donné qu'ils étaient admis à l'étude à l'âge de 12 mois, le taux d'effets indésirables graves était moindre (1,5 %). Parmi les 1597 sujets de l'étude ayant fait l'objet de l'analyse d'innocuité, les effets indésirables graves signalés le plus souvent dans tous les groupes combinés ont été la déshydratation (0,4 %) et la gastroentérite (0,3 %). Dans l'ensemble des études soumises menées auprès de bébés âgés de 2 à 23 mois, dans les 28 jours ayant suivi la vaccination, deux décès ont été rapportés dans les groupes de sujets ayant reçu MENVEO (un cas de mort subite et un cas de septicémie), tandis qu'aucun décès n'a été rapporté dans le groupe témoin. Après évaluation, aucun de ces décès n'a été considéré comme étant lié à la vaccination.

Les renseignements sur les effets indésirables graves éprouvés par les enfants de 2 à 10 ans sont issus de 3 essais cliniques contrôlés avec répartition aléatoire au cours desquels les sujets ont reçu MENVEO, MENOMUNE ou MENACTRA. Un quatrième essai de soutien a également permis d'obtenir de l'information sur les effets indésirables graves après l'inoculation de une ou deux doses de MENVEO. Les études de suivi visant à évaluer l'innocuité ont duré de 6 à 12 mois.

Des effets indésirables graves ont été signalés au cours des études de suivi par 21 des 2883 sujets ayant reçu MENVEO (0,7 %), 7 des 1255 sujets ayant reçu MENACTRA (0,6 %) et 2 des 861 sujets vaccinés par MENOMUNE (0,2 %). Parmi les patients à qui une ou deux doses de MENVEO ont été injectées, 6 ont été atteints de pneumonie, 3 d'appendicite et 2 de déshydratation; tous les autres effets sont survenus chez seulement un sujet. Aucun des effets indésirables n'a été rapporté par plus d'un des 1255 sujets à qui une seule dose de MENACTRA a été administrée et des 861 sujets qui ont reçu MENOMUNE.

Les effets indésirables graves s'étant manifestés dans les 30 jours suivant la vaccination sont : MENVEO (6/2883 [0,2 %]) – appendicite, pneumonie, infection staphylococcique, déshydratation, convulsions fébriles et convulsions toniques; MENACTRA (1/1255 [0,1 %]) – hernie inguinale; MENOMUNE (2/861 [0,2 %]) – douleur abdominale, pneumonie lobaire. Lors d'une quatrième étude de soutien, 298 patients ont reçu une ou deux doses de MENVEO et 22 d'entre eux (7 %) ont subi des effets indésirables graves au cours de la période de suivi d'une durée de 13 mois, y compris la varicelle (13 sujets) et la laryngite (2 sujets). Tous les autres effets indésirables ne se sont présentés que chez un participant. Toujours au cours de cette étude, une blessure à un membre et un cas de varicelle ont été rapportés au cours des 30 jours suivant l'inoculation du vaccin.

Les renseignements sur les effets indésirables graves éprouvés par les sujets de 11 à 55 ans sont issus de 5 essais cliniques contrôlés avec répartition aléatoire au cours desquels les sujets ont reçu MENVEO, MENOMUNE ou MENACTRA. L'étude de suivi visant à évaluer l'innocuité a duré 6 mois.

Des effets indésirables graves signalés au cours des 6 mois ayant suivi la vaccination sont survenus chez 40 des 6185 sujets ayant reçu MENVEO (0,6 %), 13 des 1757 sujets ayant reçu MENACTRA (0,7 %) et 5 des 209 sujets vaccinés par MENOMUNE (2,4 %).

Au cours des 6 mois ayant suivi l'immunisation, les effets indésirables graves ayant été signalés par plus de 1 sujet s'établissaient comme suit : MENVEO – appendicite (3 sujets), accident de la route (3 sujets) et tentative de suicide (5 sujets); MENACTRA – protrusion d'un disque intervertébral (2 sujets); MENOMUNE – aucun.

Des effets indésirables graves survenant au cours des 30 jours ayant suivi la vaccination ont été signalés par 7 des 6185 sujets du groupe MENVEO (0,1 %) et 4 des 1757 sujets du groupe MENACTRA (0,2 %); aucun sujet du groupe MENOMUNE n'a signalé de tels effets. Les effets survenus au cours des 30 premiers jours après l'administration de MENVEO étaient : restes du conduit vitello-intestinal, syndrome de Cushing, hépatite virale, infection génitale haute, surdosage intentionnel de multiples médicaments, crise d'épilepsie partielle simple et dépression avec idées suicidaires. Les effets survenus au cours des 30 premiers jours ayant suivi l'administration de MENACTRA étaient : zona, chute, protrusion du disque intervertébral et œdème de Quincke.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation

En plus de ceux qui ont été signalés lors des essais cliniques, des effets indésirables éprouvés par des personnes âgées de 11 à 55 ans à la suite de l'administration de MENVEO ont été déclarés

volontairement à l'échelle mondiale depuis la commercialisation du vaccin; ils sont énumérés ci-dessous. La liste comprend des effets indésirables graves et d'autres qui ont un lien de cause à effet avec des composantes de MENVEO et d'autres vaccins ou de médicaments administrés de façon concomitante. Ces effets ayant été signalés spontanément par une population dont la taille n'a pas été déterminée de façon précise, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de manière sûre ni d'établir clairement un lien de causalité entre ces derniers et l'exposition au vaccin.

Affections hématologiques et du système lymphatique : lymphadénopathie locale

Affections aux oreilles et au labyrinthe : baisse de l'ouïe, otalgie, vertige, trouble vestibulaire

Affections oculaires : ptose palpébrale

Affections générales et anomalies au site d'administration : prurit au point d'injection, douleur, érythème, inflammation et enflure, fatigue, malaise, pyrexie

Infections et infestations : cellulite au point d'injection

Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie

Blessures, empoisonnement et complications de la procédure d'injection : chute, blessure à la tête

Épreuves de laboratoire : élévation du taux d'alanine aminotransférase, hausse de la température corporelle

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, douleur osseuse

Affections du système nerveux : étourdissements, syncope, convulsions toniques, convulsions fébriles, céphalées, parésie faciale, trouble d'équilibre

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : douleur oropharyngée

Affections cutanées et sous-cutanées : éruptions bulleuses

Grossesse

L'innocuité et l'efficacité de MENVEO n'ont pas été établies chez la femme enceinte. Jusqu'ici, les essais cliniques n'ont pas été conçus spécifiquement pour évaluer l'emploi de MENVEO chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Parmi les 5065 femmes admises aux études, 43 se sont révélées être enceintes durant la période de suivi de 6 mois après la vaccination. Trente-sept (37) des 43 grossesses ont été relevées parmi les 3952 femmes ayant reçu MENVEO (7 avortements spontanés, aucune anomalie congénitale). Six grossesses ont été relevées parmi les 1113 femmes ayant reçu MENACTRA (pas d'avortement spontané, une anomalie congénitale [hydrocéphalie]). Parmi les 7 sujets ayant reçu MENVEO dont l'issue de la grossesse a été défavorable, les dates estimatives de conception s'établissaient comme suit : 5 jours avant la vaccination (1 sujet), de 6 à 17 semaines après la vaccination (5 sujets) et 6 mois après la vaccination (1 sujet). Chez le sujet ayant reçu MENACTRA, la date estimative de conception était d'environ 15 semaines après l'immunisation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

En général, les traitements immunosuppresseurs tels que l'irradiation et la prise de médicaments antimétabolites, d'agents alkylants, de médicaments cytotoxiques et de corticostéroïdes (à des doses plus élevées que la dose physiologique) peuvent réduire la réponse immunitaire aux vaccins. L'immunogénicité de MENVEO n'a pas été évaluée chez des personnes suivant un traitement immunosuppresseur.

Administration concomitante de vaccins

Chez des bébés de 2 à 23 mois vaccinés dans le cadre d'études cliniques, MENVEO a été administré conjointement avec des vaccins contenant les antigènes suivants : anatoxine diphtérique, antigène coquelucheux acellulaire, anatoxine tétanique, antigènes d'*Haemophilus influenzae* de type b (Hib), antigène inactivé de poliovirus, antigène du virus de l'hépatite B (VHB), antigène du virus de l'hépatite A inactivé, antigènes capsulaires du vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent et triskaïdécavalent (VPC7 et VPC13), vaccin pentavalent contre le rotavirus et vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle (RROV). On n'a pas observé d'augmentation de la réactogénicité ni de changement dans l'innocuité des vaccins usuels (voir Partie II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – ESSAIS CLINIQUES).

L'immunogénicité et l'innocuité de MENVEO administré en concomitance avec d'autres vaccins infantiles n'ont pas fait l'objet d'évaluation chez les enfants de 2 à 10 ans.

L'immunogénicité et l'innocuité de MENVEO ont été évaluées au cours d'études durant lesquelles MENVEO a été administré à des adolescents (de 11 à 18 ans) conjointement avec le vaccin dTpa + GARDASIL. La non-infériorité de l'administration concomitante de GARDASIL et de dTpa avec MENVEO par rapport à MENVEO seul n'a pas été établie. L'administration conjointe de dTpa et de MENVEO a été associée à une diminution de la réponse immunitaire contre plusieurs des antigènes de dTpa. Cependant, la pertinence clinique de ces différences demeure incertaine. La non-infériorité de MENVEO administré de façon séquentielle après le dTpa par rapport à MENVEO seul n'a pas été établie. La non-infériorité de l'administration du vaccin contre le virus du papillome humain (VPH) par rapport à l'administration conjointe du vaccin anti-VPH, du vaccin dTpa et de MENVEO n'a pas été établie. L'administration concomitante de MENVEO et d'autres vaccins homologués n'a pas été évaluée (voir Partie II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – ESSAIS CLINIQUES).

Les vaccins concomitants doivent toujours être administrés à des points d'injection distincts et préférentiellement contralatéraux.

Effets du médicament sur le mode de vie

Aucune étude n'a été menée sur les effets que peut avoir MENVEO sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. MENVEO 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 EFFETS INDÉSIRABLES peuvent nuire temporairement à la capacité de conduire une voiture ou de faire fonctionner des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

MENVEO doit être administré par voie intramusculaire au moyen d'une seule injection de 0,5 mL, de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons ou dans le muscle deltoïde (partie supérieure du bras) chez les enfants, les adolescents et les adultes. Ne pas administrer MENVEO par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique. Si on administre plus d'un vaccin à la fois, on injectera chaque vaccin à un endroit différent.

Dose recommandée et réglage posologique

Nourrissons de 2 à 6 mois :

Le calendrier de primovaccination consiste en 3 doses de MENVEO (de 0,5 mL chacune), administrées à intervalles d'au moins 2 mois, suivies d'une quatrième dose administrée durant la deuxième année de vie (entre 12 et 16 mois).

Bébés et jeunes enfants de 7 à 23 mois :

Le calendrier de primovaccination consiste en 2 doses de MENVEO (de 0,5 mL chacune). La deuxième dose doit être administrée durant la deuxième année de vie et au moins deux mois après la première dose.

Personnes de 2 ans et plus :

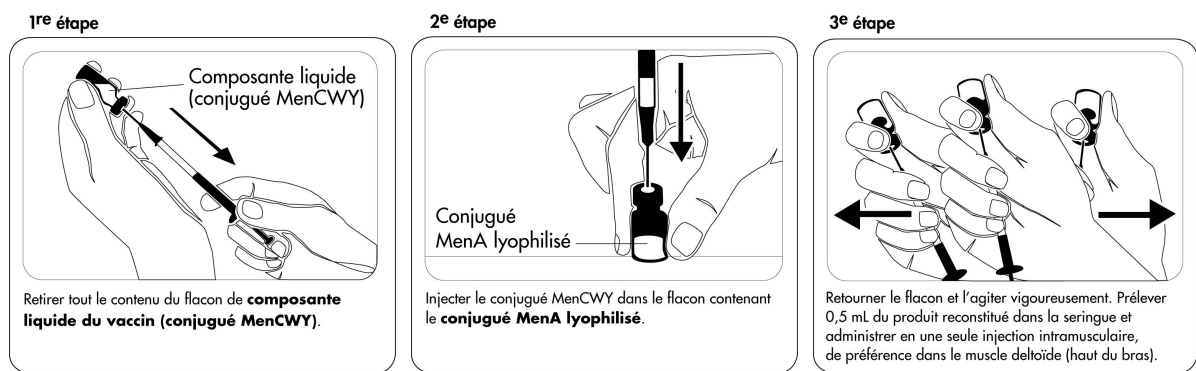
Le calendrier de primovaccination consiste en une seule dose de MENVEO (de 0,5 mL).

Dose de rappel

La nécessité d'une dose de rappel de MENVEO et le moment où elle devrait être administrée n'ont pas été déterminés.

Administration

MENVEO doit être préparé en vue de son administration en reconstituant la composante lyophilisée (conjugué MenA) avec la composante liquide (conjugué MenCWY) du vaccin. À l'aide d'une seringue graduée, retirer tout le contenu du flacon de composante liquide du vaccin (conjugué MenCWY) et l'injecter dans le flacon contenant le conjugué MenA lyophilisé. Retourner le flacon et l'agiter vigoureusement. À l'aide d'une aiguille de calibre et de longueur appropriés pour la vaccination, prélever 0,5 mL du produit reconstitué.



Il est normal qu'il reste un peu de liquide dans le flacon après le retrait de la dose. Avant l'injection, remplacer l'aiguille par une aiguille appropriée pour l'administration du vaccin. S'assurer qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la seringue avant d'injecter le vaccin. Il faut inspecter les médicaments administrés par voie parentérale en vue de s'assurer de l'intégrité du contenant et de l'absence de particules et de coloration avant l'administration.

Une fois reconstitué, le vaccin se présente sous la forme d'une solution claire, incolore et exempte de particules étrangères visibles. En présence de particules étrangères et/ou d'une variation de l'aspect physique de la solution, jeter le vaccin. Le vaccin reconstitué devrait être utilisé immédiatement. Tout produit inutilisé ou déchet doit être jeté conformément aux exigences locales en matière d'élimination des déchets posant un risque biologique.

SURDOSAGE

Les données relatives au surdosage par MENVEO sont insuffisantes.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La méningococcie est causée par *Neisseria meningitidis*, un diplocoque Gram négatif. *N. meningitidis* cause une maladie menaçant le pronostic vital dans toutes les régions du monde. D'après les variations antigéniques de la structure du polysaccharide capsulaire, 13 sérogroupes de *N. meningitidis* ont été identifiés. Cinq d'entre eux, soit les sérogroupes A, B, C, W-135 et Y, causent à eux cinq presque toutes les infections méningococciques invasives. Une infection invasive à *N. meningitidis* se manifeste le plus souvent sous la forme d'une bactériémie et/ou d'une méningite, mais peut aussi se présenter rarement sous la forme d'arthrite, de myocardite, de péricardite, d'endophtalmie, de pneumonie ou d'infection dans d'autres régions anatomiques. La vaccination par MENVEO entraîne la production d'anticorps bactéricides dirigés contre les polysaccharides capsulaires des sérogroupes A, C, W-135 et Y.

Pour obtenir des données épidémiologiques et d'autres renseignements particuliers au Canada, veuillez consulter le Relevé des maladies transmissibles au Canada (rapports DDC-1 [février 2013]; <http://origin.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/13vol39/acs-dcc-1/index-fra.php>).

Pharmacodynamie

Il est généralement admis que les concentrations sériques de l'anticorps bactéricide dépendant du complément et dirigé contre *N. meningitidis*, acquis par exposition naturelle ou induit par la vaccination, sont en corrélation avec l'immunité offrant une protection contre la méningococcie et sont, par conséquent, utilisées en tant que marqueur substitut de l'efficacité du vaccin.

Aucune étude d'efficacité clinique n'a été entreprise avec MENVEO. On a conclu à l'efficacité de MENVEO après qu'il eut été démontré qu'il était non inférieur à MENACTRA sur le plan immunologique chez des sujets âgés de 2 à 55 ans et qu'il offrait une réponse immunitaire suffisante aux sérogroupes A, C, W et Y chez les bébés de 2 à 23 mois. La mesure principale de la réponse immunitaire a été l'induction d'anticorps anticapsulaires spécifiques du séro groupe et dotés d'une activité bactéricide. L'activité bactéricide du sérum (ABS) a été mesurée à l'aide de sérum humain comme source exogène de complément (ABSh). L'ABSh était le corrélât original de la protection contre la méningococcie (Goldschneider I. *et al.*, 1969 a, b) (voir Partie II, ESSAIS CLINIQUES).

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver MENVEO au réfrigérateur, à distance du congélateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C. Le vaccin doit être maintenu à une température variant entre 2 et 8 °C durant le transport. Ne prenez pas MENVEO après la date de péremption indiquée sur la boîte. Le vaccin comprend un flacon de composante lyophilisée et un flacon de composante liquide. Les dates de péremption des deux composantes peuvent être différentes. TOUT le contenu de la boîte doit être jeté après la date de péremption inscrite sur la boîte. Le vaccin reconstitué devrait être utilisé immédiatement, mais il peut être conservé à une température égale ou inférieure à 25 °C durant 8 heures au maximum.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne pas congeler. Un produit qui a été gelé ou décongelé ne doit pas être utilisé. Garder à l'abri de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Une dose unique consiste en 1 flacon de composante lyophilisée (conjugué MenA) + 1 flacon de composante liquide (conjugué MenCWY).

Composition

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

5 mcg chacun d'oligosaccharides du méningocoque des groupes C, W-135 et Y et 10 mcg d'oligosaccharides du méningocoque du groupe A, conjugués à environ 47 mcg (au total) d'une substance à réaction croisée (CRM₁₉₇) de *Corynebacterium diphtheriae*.

Excipients : dihydrogénophosphate de potassium (5 mM), chlorure de sodium (4,5 mg), tampon de phosphate de sodium (10 mM) (dihydrogénophosphate de sodium monohydraté [2,5 mM] et hydrogénophosphate de disodium bihydraté [7,5 mM]), saccharose (12,5 mg) et eau pour injection.

MENVEO ne renferme aucun agent de conservation ni adjuvant.

Le vaccin ne contient pas de thimérosal et les bouchons des contenants sont exempts de latex.

Conditionnement

Boîtes de 1 dose (2 flacons) ou de 10 doses (20 flacons).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substances pharmaceutiques

Chaque emballage de MENVEO (vaccin oligosaccharidique contre le méningocoque des groupes A, C, W-135 et Y conjugué au CRM₁₉₇) comprend 2 flacons (1 flacon contenant la composante lyophilisée [conjugué MenA; poudre] et 1 flacon contenant la composante liquide [conjugué MenCWY; solution pour injection]), comme suit :

Tableau 8 : Substances pharmaceutiques contenues dans MENVEO

Ingrédient actif	Unité et/ou formule de pourcentage (dose de 0,5 mL)
MenA-CRM	10 mcg d'oligosaccharides du méningocoque du groupe A conjugués à 16,7 à 33,3 mcg de protéine CRM ₁₉₇
MenC-CRM	5 mcg d'oligosaccharides du méningocoque du groupe C conjugués à 7,1 à 12,5 mcg de protéine CRM ₁₉₇
MenW-CRM	5 mcg d'oligosaccharides du méningocoque du groupe W-135 conjugués à 3,3 à 8,3 mcg de protéine CRM ₁₉₇
MenY-CRM	5 mcg d'oligosaccharides du méningocoque du groupe Y conjugués à 5,6 à 10 mcg de protéine CRM ₁₉₇

Caractéristiques du produit

Le vaccin est préparé en vue de l'injection par reconstitution extemporanée de la composante lyophilisée (conjugué MenA) avec la composante liquide (solution contenant le conjugué MenCWY). Après reconstitution, MENVEO est un vaccin liquide stérile administré par voie intramusculaire et composé d'oligosaccharides de *N. meningitidis* des sérogroupes A, C, W-135 et Y conjugués individuellement à la protéine CRM₁₉₇ de *C. diphtheriae*. Les polysaccharides sont produits par fermentation bactérienne de *N. meningitidis* (des sérogroupes A, C, W-135 ou Y). Les polysaccharides MenA, MenW-135 et MenY sont purifiés au fil de plusieurs étapes d'extraction et de précipitation. Le polysaccharide MenC est purifié au terme d'un procédé associant la chromatographie et la précipitation.

Le vecteur protéique (CRM₁₉₇) est produit par fermentation bactérienne et purifié au fil d'une série d'étapes de chromatographie et d'ultrafiltration. Le vaccin referme environ 47 mcg de substance à réaction croisée (CRM₁₉₇) provenant de *Corynebacterium diphtheriae*.

Les oligosaccharides sont préparés en vue de la conjugaison par hydrolyse, dimensionnement et amination réductive. Après l'activation, chaque oligosaccharide est lié de manière covalente au CRM₁₉₇.

Les glucuroconjugués résultants sont purifiés de manière à produire les quatre substances pharmaceutiques, qui composent le vaccin final. Aucun agent de conservation ni adjuvant

n'est ajouté au cours de la fabrication. Le vaccin ne contient pas de thimérosal.

ESSAIS CLINIQUES

Quatorze essais cliniques menés chez des patients âgés de 2 mois à 55 ans ont produit des données appuyant l'indication d'emploi proposée pour la préparation finale du vaccin MENVEO (10-5-5-5 sans adjuvant). Les caractéristiques des participants sont présentées dans le Tableau 9 ci-dessous.

1. Réponse immunitaire après l'administration de MENVEO selon le calendrier de quatre doses (entre 2 et 16 mois)
2. Réponse immunitaire après l'administration de MENVEO selon le calendrier de deux doses (entre l'âge de 7 mois et l'âge de 23 mois)
3. Immunogénicité chez les sujets de 2 à 55 ans
4. Immunogénicité comparative de MENVEO vs MENACTRA
5. Uniformité de MENVEO d'un lot à l'autre
6. Administration de MENVEO conjointement avec d'autres vaccins (études sur l'administration concomitante)
7. Persistance des anticorps chez les adolescents

Caractéristiques démographiques des participants et méthodologie des essais

Tableau 9 : Résumé des études sur l'innocuité et/ou l'immunogénicité de MENVEO

Essai	Objectifs de l'essai présentés dans cette application	Modalités	Dose, voie d'administration et durée	N ^{bre} de sujets admis (n = n ^{bre} de participants recevant MENVEO)*	Âges min. et max. (ans)	Sexe (% d'hommes)
Sujets de 2 à 23 mois						
V59P14	Innocuité et immunogénicité de MENVEO vs les vaccins usuels	Essai multi-centrique en mode ouvert avec répartition aléatoire et groupes parallèles	MenACWY (avec les vaccins usuels) Vaccins usuels seulement	4533 (3022)	Nourrissons (2 mois à l'admission)	51 %
V59P21	Innocuité et immunogénicité de MENVEO vs les vaccins usuels	Essai multi-centrique en mode ouvert avec répartition aléatoire et groupes parallèles	MenACWY + PROQUAD MenACWY, suivi de PROQUAD PROQUAD	1630 (1014)	7-9 mois (groupes I et II), 12 mois (groupe III) à l'admission	51 %
V59P22	Immunogénicité de MENVEO vs le vaccin MenC	Essai multi-centrique en mode ouvert avec répartition aléatoire et groupes parallèles	2 doses de MenACWY 1 dose de MenACWY 1 dose de MenC	662 (447)	6-8 mois pour le calendrier de 2 doses 12 mois pour le calendrier d'une dose	54 %
V59P23	Innocuité de MENVEO vs les vaccins usuels	Essai multi-centrique en mode ouvert avec répartition aléatoire et groupes parallèles	MenACWY (avec les vaccins usuels) Vaccins usuels seulement	7744 (5772)	Nourrissons (2 mois à l'admission)	51 %
V59_33	Innocuité et immunogénicité de MENVEO vs les vaccins usuels	Essai multi-centrique en mode ouvert avec répartition aléatoire et groupes parallèles	MenACWY (avec les vaccins usuels) Vaccins usuels seulement	529 (258)	Nourrissons (2 mois à l'admission)	52 %

Essai	Objectifs de l'essai présentés dans cette application	Modalités	Dose, voie d'administration et durée	N ^{bre} de sujets admis (n = n ^{bre} de participants recevant MENVEO)*	Âges min. et max. (ans)	Sexe (% d'hommes)
Sujets de 2 à 10 ans						
V59P7	Innocuité et immunogénicité de MENVEO vs MENCEVAX	Essai contrôlé à l'insu de l'observateur avec répartition aléatoire	MenACWY, voie i.m., 1 ou 2 doses	305 (298) ^a	2-5	47 %
V59P8	Innocuité et immunogénicité de MENVEO vs MENOMUNE	Essai contrôlé à simple insu avec répartition aléatoire	MenACWY, voie i.m., dose unique	618 (310) ^b	2-10	51 %
V59P10	Innocuité et immunogénicité de MENVEO vs MENOMUNE	Essai contrôlé à l'insu de l'observateur avec répartition aléatoire	MenACWY, voie i.m., dose unique	1500 (949)	2-10	49 %
V59P20	Innocuité et immunogénicité de MENVEO vs MENACTRA	Essai contrôlé à l'insu de l'observateur avec répartition aléatoire	MenACWY, voie i.m., 1 ou 2 doses	2898 (1635)	2-10	53 %
Sujets de 11 à 55 ans						
V59P6	Innocuité et immunogénicité de MENVEO vs MENOMUNE	Essai contrôlé à simple insu avec répartition aléatoire	MenACWY, voie i.m., dose unique	524 (151) ^c	11-17	60 %
V59P11	Innocuité et immunogénicité de MENVEO Effets de l'administration concomitante de MENVEO et de BOOSTRIX	Essai contrôlé à l'insu de l'observateur avec répartition aléatoire	MenACWY, voie i.m., dose unique	1069 (716)	11-25	52 %
V59P13	Uniformité de MENVEO dans 3 lots différents Innocuité et immunogénicité comparatives de MENVEO vs MENACTRA	Essai contrôlé à l'insu de l'observateur avec répartition aléatoire	MenACWY, voie i.m., dose unique	3524 (2649)	11-55	42 %
V59P17^d	Innocuité comparative de MENVEO vs MENOMUNE ou MENACTRA	Essai contrôlé à l'insu de l'observateur avec répartition aléatoire	MenACWY, voie i.m., dose unique	2815 (1817)	19-65	31 %

Essai	Objectifs de l'essai présentés dans cette application	Modalités	Dose, voie d'administration et durée	N ^{bre} de sujets admis (n = n ^{bre} de participants recevant MENVEO)*	Âges min. et max. (ans)	Sexe (% d'hommes)
V59P18	Innocuité et immunogénicité de MENVEO Administration concomitante de MENVEO, de BOOSTRIX et du vaccin contre le VPH	Essai contrôlé en mode ouvert avec répartition aléatoire	MenACWY, voie i.m., dose unique	1620 (1620)	11-18	43 %
Total (MENVEO)				29 971 (20 658) ^e		

* Pour les études menées chez les nourrissons, le nombre de sujets par groupe est présenté.

^a Exclut 1) 205 autres sujets ayant reçu un vaccin MenACWY avec adjuvant; 2) 107 sujets de moins de 2 ans qui ont reçu une autre préparation MENVEO. Comprend 74 sujets qui ont d'abord reçu une dose de MENCEVAX.

^b Exclut 289 enfants de moins de 2 ans ayant reçu MENVEO.

^c 164 autres sujets ont reçu une dose d'une préparation antérieure, non finale, de MENVEO.

^d L'essai V59P17 n'a pas contribué aux données sur l'immunogénicité et il ne comporte aucune donnée sur les sujets âgés de 56 à 65 ans.

^e Seuls les sujets traités selon le protocole ont fourni des données en vue de l'analyse d'immunogénicité.

Résultats des essais

1. Réponse immunitaire après l'administration de MENVEO selon le calendrier de quatre doses (entre 2 et 16 mois)

Le paramètre d'évaluation prédéfini de l'immunogénicité de MENVEO chez les bébés recevant le vaccin selon le calendrier de quatre doses administrées à 2, 4, 6 et 12 mois était la proportion de sujets ayant obtenu un titre d'ABSh $\geq 1:8$; la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % pour l'estimation ponctuelle était de ≥ 80 % des sujets vaccinés pour le sérotype A et de ≥ 85 % des sujets vaccinés pour les sérotypes C, W-135 et Y un mois après l'administration de la dernière dose. Des échantillons sériques ont été prélevés à l'âge de deux mois (avant l'administration de la première dose), à l'âge de 7 mois (1 mois après la dernière dose du calendrier d'immunisation usuel), à l'âge de 12 mois (avant l'administration de la 4^e dose) et à l'âge de 13 mois (1 mois après l'administration de la 4^e dose), ce qui a permis d'évaluer l'immunogénicité des vaccins usuels ainsi que celle de l'ensemble des vaccins du calendrier d'immunisation. L'immunogénicité de MENVEO chez les nourrissons a été évaluée dans le cadre de deux études de base multicentriques et contrôlées avec répartition aléatoire menées auprès de nourrissons qui ont reçu le vaccin selon le calendrier de quatre doses administrées à 2, 4, 6 et 12 mois ou à 2, 4, 6 et 16 mois.

Dans le cadre de l'étude de base V59_33, les critères prédéfinis d'immunogénicité ont été atteints pour les quatre sérotypes (A, C, W-135 et Y) un mois après l'administration des quatre doses du vaccin à 2, 4, 6 et 12 mois (Tableau 10).

Tableau 10 : Étude V59_33 – Réponse des anticorps bactéricides après l’administration concomitante de MENVEO et des vaccins usuels à 2, 4, 6 et 12 mois

Sérogroupe		Après la 3 ^e dose (à l’âge de 7 mois)	Après la 4 ^e dose (à l’âge de 13 mois)
A		N = 202	N = 168
	% ≥ 1:8 IC à 95 %	76 (69-81)	89 (83*-93)
	TMG IC à 95 %	21 (17-26)	54 (44-67)
C		N = 199	N = 156
	% ≥ 1:8 IC à 95 %	94 (90-97)	95 (90*-98)
	TMG IC à 95 %	74 (62-87)	135 (107-171)
W-135		N = 194	N = 153
	% ≥ 1:8 IC à 95 %	98 (95-99)	97 (93*-99)
	TMG IC à 95 %	79 (67-92)	215 (167-227)
Y		N = 188	N = 153
	% ≥ 1:8 IC à 95 %	94 (89-97)	96 (92*-99)
	TMG IC à 95 %	51 (43-61)	185 (148-233)

* Les critères prédéfinis de la qualité de la réponse immunitaire ont été atteints (limite inférieure de l’IC à 95 % de > 80 % pour le sérogroupe A et de > 85 % pour les sérogroupe C, W et Y).

Titres d’anticorps bactéricides dans le sérum humain (source exogène du complément; ABSH).

% ≥ 1:8 = proportions de sujets dont le titre d’ABSh était ≥ 1:8 par rapport à un sérogroupe donné; IC = intervalle de confiance; TMG = titres moyens géométriques d’anticorps; N = nombre de nourrissons admissibles à la population faisant l’objet de l’analyse d’immunogénicité conforme au protocole chez qui les résultats sérologiques étaient disponibles aux évaluations effectuées après l’administration de la 3^e dose et de la 4^e dose.

Dans une étude distincte réalisée au Canada auprès de 90 nourrissons qui recevaient MENVEO en concomitance avec l’anatoxine diphtérique, l’antigène coquelucheux acellulaire, l’anatoxine tétanique, l’antigène inactivé des poliovirus de types 1, 2 et 3, l’antigène d’*Hæmophilus influenzae* de type b (Hib) et le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué, la proportion de sujets qui présentaient un titre d’ABSh ≥ 1:8 était de 49 % pour le sérogroupe A, de 89 % pour le sérogroupe C, de 92 % pour le sérogroupe W-135 et de 86 % pour le sérogroupe Y un mois après l’administration de la deuxième dose du calendrier d’immunisation usuel (doses administrées à 2 et 4 mois).

2. Réponse immunitaire après l’administration de MENVEO selon le calendrier de deux doses (entre l’âge de 7 mois et l’âge de 23 mois)

L’immunogénicité de MENVEO a été évaluée chez des enfants qui au lieu de recevoir le vaccin selon le calendrier de quatre doses l’ont reçu selon le calendrier de deux doses. Dans la population de 386 sujets traités selon le protocole, après l’administration de MENVEO à 7-9 mois et à 12 mois, les proportions de sujets dont le titre d’ABSh était ≥ 1:8 pour les sérogroupe A, C, W-135 et Y étaient respectivement de 88 % (84-91), 100 % (98-100), 98 % (96-100) et 96 % (93-99).

L'administration de MENVEO selon le calendrier de deux doses a également été évaluée dans une étude menée auprès de bébés latino-américains ayant reçu le vaccin à 12 mois et à 16 mois. Dans la population de 106 sujets traités selon le protocole, les proportions de sujets dont le titre d'ABSh était $\geq 1:8$ pour les sérogroupes A, C, W-135 et Y étaient respectivement de 97 % (92-99), 100 % (96-100), 100 % (96-100) et 100 % (96-100).

3. Immunogénicité chez les sujets de 2 à 55 ans

On a conclu à l'efficacité de MENVEO chez les patients âgés de 2 à 55 ans après qu'il eut été démontré que le vaccin permet une production d'anticorps bactéricides dans le sérum non inférieure à celle entraînée par MENACTRA. Les taux d'anticorps anticapsulaires spécifiques du séro groupe et dotés d'une activité bactéricide ont été mesurés à l'aide d'échantillons regroupés de sérum humain dans lesquels l'activité bactéricide était insuffisante comme source exogène de complément (ABSh).

L'immunogénicité des sujets de 2 à 10 ans et de 11 à 55 ans a été évaluée dans le cadre de deux essais cliniques multicentriques de base avec témoin actif et répartition aléatoire visant à comparer les réponses à une dose de MENVEO et de MENACTRA (études V59P20 et V59P13, respectivement). Au cours des deux études, les échantillons sériques ont été obtenus avant la vaccination et 28 jours par la suite. Le paramètre d'efficacité principal était le taux de séroréponse ABSh à chaque séro groupe 28 jours après l'inoculation des vaccins.

Les deux études avaient pour paramètre d'évaluation principal la non-infériorité de la séroréponse, laquelle constituait un paramètre composé des éléments suivants : chez les sujets présentant au départ un titre $\geq 1:4$ (séropositivité), il y avait séroréponse lorsque le titre était multiplié par quatre; chez les sujets présentant un titre indécélable au départ (séronégativité), il y avait séroréponse lorsqu'un titre $\geq 1:8$ était mesuré après la vaccination. Les titres moyens géométriques (TMG), la proportion de sujets séronégatifs ayant obtenu un titre d'ABSh $\geq 1:8$ et des tests de détermination de la supériorité statistique applicables aux résultats correspondant aux définitions de non-infériorité figuraient parmi les paramètres d'évaluation secondaires prédéfinis. Une fois la non-infériorité établie, la supériorité statistique de la séroréponse constituait également un paramètre d'évaluation principal prédéfini. Il convient de souligner que les « réponses immunitaires statistiquement plus élevées », ne permettent pas de conclure à la supériorité clinique, c'est-à-dire à une différence sur le plan de l'efficacité.

L'étude de base sur l'immunogénicité réalisée auprès d'enfants âgés de 2 à 10 ans (V59P20) a été menée aux États-Unis et au Canada et ventilée selon l'âge (de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans) au cours de l'analyse d'immunogénicité primaire. Les coparamètres principaux ont été la non-infériorité de la séroréponse dans chaque groupe d'âge (de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans).

L'étude de base de non-infériorité menée chez les adolescents et les adultes (V59P13) a été réalisée aux États-Unis et visait à établir une comparaison directe entre l'immunogénicité de MENVEO et celle du vaccin homologué, conjugué contre le méningocoque (MENACTRA) chez les adolescents et les adultes. Elle avait comme paramètre d'évaluation principal la non-infériorité de la séroréponse.

Chez les participants des groupes d'âge de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans, la non-infériorité de MENVEO par rapport à MENACTRA a été démontrée pour les sérogroupes C, W et Y, mais pas

pour le séro-groupe A lors de l'analyse du paramètre principal, soit la séroréponse (voir le Tableau 11). On a observé des taux de séroréponse statistiquement plus élevés pour les sérogroupes W et Y chez les sujets de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans. Dans le cadre de l'analyse des données recueillies chez l'ensemble des enfants (2 à 10 ans), MENVEO s'est avéré non inférieur à MENACTRA dans les quatre sérogroupes.

Tableau 11 : Étude V59P20 – Réponse immunitaire 28 jours après la vaccination par MENVEO vs MENACTRA au sein de la population traitée selon le protocole§

Paramètre par séro-groupe	Séroréponse chez les 2 à 5 ans			Séroréponse chez les 6 à 10 ans		
	MENVEO (IC à 95 %)	MENACTRA (IC à 95 %)	Pourcentage de différence (MENVEO - MENACTRA) ou ratio des TMG (MENVEO/MENACTRA) (IC à 99,375 %)	MENVEO (IC à 95 %)	MENACTRA (IC à 95 %)	Pourcentage de différence (MENVEO - MENACTRA) ou ratio des TMG (MENVEO/MENACTRA) (IC à 99,375 %)
A	N = 606	N = 611		N = 551	N = 541	
	72 % (68-75)	77 % (73-80)	-5 % (-122)	77 % (73-80)	83 % (79-86)	-6 % (-13-1)
C	N = 607	N = 615		N = 554	N = 539	
	60 % (56-64)	56 % (52-60)	4 %* (-4-11)	63 % (59-67)	57 % (53-62)	6 %* (-2-14)
W-135	N = 594	N = 605		N = 542	N = 533	
	72 % (68-75)	58 % (54-62)	14 %** (7-21)	57 % (53-61)	44 % (40-49)	13 %** (4-21)
Y	N = 593	N = 600		N = 545	N = 539	
	66 % (62-70)	45 % (41-49)	21 %** (14-29)	58 % (54-62)	39 % (35-44)	19 %** (10-27)

* Critère de non-infériorité du paramètre principal (séroréponse) satisfait; la limite inférieure de l'IC bilatéral à 99,375 % relatif aux différences entre les groupes de patients était > -10 % (MENVEO moins MENACTRA).

** La séroréponse était statistiquement plus élevée (la limite inférieure de l'IC bilatéral à 99,375 % relatif aux différences entre les groupes de patients était > 0 %). Cependant, la signification clinique de l'obtention de réponses immunitaires plus élevées après la vaccination demeure inconnue.

§ La population traitée selon le protocole comprend tous les sujets de la population en intention de traiter n'ayant commis aucun écart important au protocole.

Chez les adolescents et les adultes, la non-infériorité de MENVEO par rapport à MENACTRA a été démontrée pour les quatre sérogroupes au moyen du paramètre principal (séroréponse ABSh) (voir le Tableau 12). On a observé des taux de séroréponse statistiquement plus élevés pour les sérogroupes A, W et Y chez les sujets de 11 à 18 ans et pour les sérogroupes C, W et Y chez les sujets de 19 à 55 ans.

Tableau 12 : Étude V59P13 – Réponse immunitaire 28 jours après la vaccination par MENVEO vs MENACTRA au sein de la population traitée selon le protocole[§]

Sérogroupe	Séroréponse chez les 11 à 18 ans			Séroréponse chez les 19 à 55 ans		
	MENVEO (IC à 95 %)	MENACTRA (IC à 95 %)	Différence entre les groupes (MENVEO moins MENACTRA) (IC à 95 %)	MENVEO (IC à 95 %)	MENACTRA (IC à 95 %)	Différence entre les groupes (MENVEO moins MENACTRA) (IC à 95 %)
A	N = 1075	N = 359		N = 963	N = 321	
	75 % (72, 77)	66 % (61, 71)	8 % (3, 14)**	67 % (64, 70)	68 % (63, 73)	-1 % (-7, 5)*
C	N = 1396	N = 460		N = 902	N = 300	
	76 % (73, 78)	73 % (69, 77)	2 % (-2, 7)*	68 % (64, 71)	60 % (54, 65)	8 % (2, 14)**
W	N = 1024	N = 288		N = 484	N = 292	
	75 % (72, 77)	63 % (57, 68)	12 % (6, 18)**	50 % (46, 55)	41 % (35, 47)	9 % (2, 17)**
Y	N = 1036	N = 294		N = 503	N = 306	
	68 % (65, 71)	41 % (35, 47)	27 % (20, 33)**	56 % (51, 60)	40 % (34, 46)	16 % (9, 23)**

* Critère de non-infériorité satisfait; la limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence dans la proportion de répondeurs est supérieure à -10 % pour toutes les comparaisons

** La séroréponse était statistiquement plus élevée (la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % relatif aux différences entre les groupes de vaccin était > 0 %). Cependant, la signification clinique de l'obtention de réponses immunitaires plus élevées après la vaccination demeure inconnue.

§ La population traitée selon le protocole comprend tous les sujets de la population en intention de traiter n'ayant commis aucun écart important par rapport au protocole.

Les résultats des analyses des paramètres secondaires (TMG d'ABSh et % de sujets ayant obtenu un titre d'ABSh $\geq 1:8$ après la vaccination) chez les enfants de 2 à 10 ans et les participants de 11 à 55 ans sont résumés dans les Tableaux 13 et 14, respectivement.

Tableau 13 : Étude V59P20 – Immunogénicité de MENVEO vs MENACTRA, paramètres d'évaluation secondaires, sujets âgés de 2 à 10 ans

	Sérogroupe	TMG d'ABSh			Titre d'ABSh $\geq 1:8$ (% d'ABSh)		
		MENVEO (IC à 95 %)	MENACTRA (IC à 95 %)	Ratio entre les groupes de vaccin (IC à 95 %)	MENVEO (IC à 95 %)	MENACTRA (IC à 95 %)	Différence entre les groupes de vaccin (IC à 95 %)
1 ^{er} jour	A	2,1 (2,05-2,15)	2,11 (2,05-2,16)	1 (0,97-1,03)	22 (2 %) (1-3)	20 (2 %) (1-3)	0 % (-1-1)
	C	3,14 (2,96-3,32)	3,06 (2,89-3,24)	1,02 (0,96-1,1)	192 (17 %) (14-19)	185 (16 %) (14-18)	1 % (-3-4)
	W	5,2 (4,7-5,74)	4,73 (4,28-5,23)	1,1 (0,97-1,24)	397 (35 %) (32-38)	365 (32 %) (29-35)	3 % (-1-7)
	Y	3,5 (3,26-3,77)	3,36 (3,12-3,62)	1,04 (0,96-1,14)	251 (22 %) (20-25)	239 (21 %) (19-23)	1 % (-2-4)
29 ^e jour	A	30 (27-34)	29 (26-33)	1,03 (0,89-1,18)	862 (75 %) (72-77)	926 (80 %) (78-83)	(-6 %) (-9-3)
	C	23 (21-27)	17 (15-20)	1,34 (1,15-1,56)	839 (72 %) (70-75)	789 (68 %) (66-71)	4 % (0-8)
	W	49 (44-54)	26 (23-29)	1,87 (1,65-2,12)	1026 (90 %) (88-92)	901 (79 %) (77-81)	11 % (8-14)
	Y	29 (25-32)	12 (11-14)	2,37 (2,06-2,73)	881 (77 %) (75-80)	682 (60 %) (57-63)	18 % (14-21)

Tableau 14 : Étude V59P13 – Immunogénicité de MENVEO vs MENACTRA, paramètres d'évaluation secondaires, sujets âgés de 11 à 55 ans

	Sérogroupe	TMG d'ABSh			% d'ABSh \geq 1:8		
		MENVEO	MENACTRA	Ratio entre les groupes de vaccin (IC à 95 %)	MENVEO	MENACTRA	Différence entre les groupes de vaccin (IC à 95 %)
1 ^{er} jour	A	2,25	2,32	0,97 (0,93, 1,02)	4 %	5 %	-1 % (-3 %, 1 %)
	C	3,72	3,69	1,01 (0,93, 1,10)	21 %	22 %	-1 % (-4 %, 2 %)
	W	8,58	9,7	0,89 (0,75, 1,04)	48 %	51 %	-3 % (-8 %, 2 %)
	Y	5,28	5,38	0,98 (0,88, 1,1)	34 %	37 %	-3 % (-7 %, 2 %)
29 ^e jour	A	29	22	1,32 (1,12, 1,56)	72 %	69 %	4 % (0 %, 8 %)
	C	52	39	1,33 (1,11, 1,59)	83 %	81 %	2 % (-1 %, 6 %)
	W	100	57	1,76 (1,51, 2,05)	95 %	89 %	6 % (4 %, 9 %)
	Y	53	21	2,49 (2,11, 2,95)	85 %	70 %	15 % (12 %, 20 %)

4. Uniformité de MENVEO d'un lot à un autre

Au cours de l'étude V59P13, des sujets âgés de 11 à 18 ans ont reçu, après répartition aléatoire, un vaccin issu de l'un de trois lots distincts de MENVEO. Par la suite, on a évalué les réponses immunitaires en fonction du ratio des TMG pour chacune des comparaisons par paire. En vertu des critères statistiques permettant de démontrer l'uniformité des lots, l'IC bilatéral à 95 % du ratio des TMG d'ABSh pour chaque comparaison par paire (lot 1 vs lot 2; lot 1 vs lot 3; lot 2 vs lot 3) devait s'inscrire dans l'intervalle de 0,5 à 2,0, selon les critères prédéterminés dans le protocole d'étude pour l'établissement de l'équivalence. L'uniformité des lots a été démontrée pour chacun des sérogroupe et pour chacune des comparaisons de lot par paire.

5. Administration de MENVEO conjointement avec d'autres vaccins (études sur l'administration concomitante)

Dans le cadre de deux essais cliniques menés auprès de nourrissons recevant leur premier vaccin à l'âge de 2 mois, MENVEO a été administré conjointement avec les vaccins usuels à 2, 4 et 6 mois : anatoxine diphtérique, antigène coquelucheux acellulaire, anatoxine tétanique, antigène inactivé des poliovirus de types 1, 2 et 3, antigène d'*Hæmophilus*

influenzae de type b (Hib) et vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué. À la 4^e dose, MENVEO a été administré en concomitance avec les vaccins suivants à l'âge de 12 mois : vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué, vaccin RROV ou RRO + V et vaccin inactivé contre l'hépatite A. Aucune interférence immunitaire n'a été observée pour les vaccins administrés conjointement à l'exception du vaccin antipneumococcique du sérotype 6B, après la 3^e dose. Aucune interférence immunitaire n'a été observée après la 4^e dose pour les vaccins antipneumococciques, peu importe le sérotype.

Aucune interférence n'a été observée pour le vaccin anticoquelucheux sur la base des rapports des TMG.

Dans un essai clinique mené auprès d'enfants (âgés de ≥ 7 mois), MENVEO a été administré en concomitance avec le vaccin RROV ou le vaccin RRO + V à l'âge de 12 mois. Aucune interférence immunitaire n'a été observée pour les vaccins administrés conjointement.

L'innocuité de MENVEO administré conjointement avec le vaccin dTpa et le vaccin contre le VPH a été évaluée au cours d'une étude menée dans un seul centre au Costa Rica. Au cours de cette étude, des sujets âgés de 11 à 18 ans ont reçu MENVEO en même temps que le vaccin dTpa et le vaccin contre le VPH (n = 540), ou encore MENVEO suivi, un mois plus tard, du vaccin dTpa et, un mois plus tard, du vaccin contre le VPH (n = 541), ou encore le vaccin dTpa suivi, un mois plus tard, de MENVEO et, un mois plus tard, du vaccin contre le VPH (n = 539). Dans cette étude, le paramètre d'évaluation de la réussite était fondé sur l'atteinte de l'objectif principal en 3 volets :

- non-interférence de l'administration concomitante de GARDASIL et de dTpa avec la réponse à MENVEO;
- non-interférence de l'administration séquentielle de dTpa-MENVEO sur la réponse à MENVEO;
- non-interférence de l'administration concomitante du vaccin contre le VPH et de MENVEO sur la réponse au vaccin dTpa.

L'étude était jugée réussie si les résultats de tous les nombreux tests associés à l'objectif principal en 3 volets étaient le paramètre de non-infériorité. Tous les paramètres d'évaluation n'ont pas été satisfaits. L'intervalle de confiance à 95 % habituel a été modifié pour un intervalle de confiance à 99 % en raison des nombreuses comparaisons liées à chacun des volets de l'objectif principal.

Les réponses immunitaires aux sérogroupes A, C et Y se sont révélées non inférieures lors de l'administration de MENVEO en concomitance avec dTpa et le vaccin contre le VPH. Toutefois, les réponses immunitaires au sérotype W étaient statistiquement inférieures lors de l'administration concomitante de MENVEO avec dTpa et le vaccin contre le VPH, et les réponses aux sérogroupes W et Y étaient également inférieures du point de vue statistique lors de l'administration de MENVEO un mois après l'injection de dTpa (Tableau 15).

Tableau 15 : Étude V59P18 – Séroréponse obtenue après l’administration concomitante et séquentielle de MENVEO chez des sujets âgés de 11 à 18 ans

Sérogroupe	MENVEO + dTpa + VPH	MENVEO → dTpa	dTpa → MENVEO	Différences entre les groupes de vaccin (IC à 99 %)	
				Admin. concomitante	Admin. séquentielle
A	N = 497 80 % (77, 84)	N = 486 82 % (78, 85)	N = 458 87 % (83, 90)	-1 % (-8, 5)	5 % (-1, 11)
C	N = 476 83 % (80, 87)	N = 472 84 % (80, 87)	N = 457 84 % (80, 87)	-1 % (-5, 4)	-1 % (-5, 4)
W	N = 490 77 % (73, 80)	N = 474 81 % (77, 84)	N = 458 65 % (61, 70)	-4 % (-11, 3)	-16 % (-23, -8)
Y	N = 496 83 % (79, 86)	N = 487 82 % (79, 86)	N = 460 78 % (74, 82)	0 % (-6, 7)	-4 % (-11, 3)

La non-infériorité de l’administration concomitante de dTpa et de MENVEO par rapport à celle de dTpa seul n’a pas été établie, car leur administration concomitante a entraîné une diminution des taux d’anticorps dirigés contre deux des antigènes de la coqueluche (FHA et PRN), par comparaison à l’administration du vaccin dTpa seul (voir le Tableau 16). La signification clinique de ces différences est incertaine.

Tableau 16 : Étude V59P18 – Effet de la vaccination concomitante et séquentielle sur l’immunogénicité pour la diphtérie, le tétanos et les antigènes-de la coqueluche chez des sujets âgés de 11 à 18 ans

Antigène	Paramètre	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Admin. concomitante		Admin. séquentielle	
					Différence entre les groupes de vaccin (IC à 99 %)	Ratio entre les groupes de vaccin (IC à 99 %)	Différence entre les groupes de vaccin (IC à 99 %)	Ratio entre les groupes de vaccin (IC à 99 %)
		MENVEO + dTpa + VPH	MENVEO → dTpa	dTpa → MENVEO	Groupe 1 moins Groupe 3	Groupe 1/ Groupe 3	Groupe 2 moins Groupe 3	Groupe 2/ Groupe 3
Diphtérie	% ≥ 1,0 UI/mL	100 % (99, 100)	100 % (99, 100)	98 % (96, 99)	2 % (0,4)*	s.o.	2 % (1, 5)	s.o.
Tétanos	% ≥ 1,0 UI/mL	100 % (99, 100)	100 % (99, 100)	100 % (99, 100)	0 % (-1,2)*	s.o.	0 % (-2, 2)	s.o.
Coqueluche								
PT	TMG	N = 482 51 (47, 55)	N = 452 79 (73, 87)	N = 477 63 (58, 69)	s.o.	0,8 (0,69, 0,94)*	s.o.	1,25 (1,07, 1,47)
FHA	TMG	N = 492 341 (310, 375)	N = 458 1107 (989, 1238)	N = 485 511 (464, 563)	s.o.	0,67 (0,56, 0,79)	s.o.	2,22 (1,82, 2,72)
PRN	TMG	N = 495 824 (732, 928)	N = 459 1563 (1390, 1758)	N = 487 1198 (1063, 1351)	s.o.	0,69 (0,55, 0,85)	s.o.	1,32 (1, 07, 1,63)

* Critères de non-infériorité satisfaits : pour les différences entre les groupes de vaccin (diphtérie, tétanos), la limite inférieure de l’IC à 99 % est supérieure à -10 %; pour les ratios entre les groupes de vaccin (antigènes de la coqueluche), la limite inférieure de l’IC à 99 % est supérieure à 0,67.

6. Persistance des anticorps chez les adolescents

Pour évaluer la persistance de la réponse immunitaire après l’administration de MENVEO, un sous-groupe d’adolescents de l’étude V59P13, qui avaient reçu une dose de MENVEO ou de MENACTRA, ont subi un examen 21 mois après la vaccination. La réponse immunitaire contre le méningocoque des groupes A, C, W-135 et Y a aussi été examinée auprès d’une cohorte d’adolescents appariés selon l’âge qui n’ont pas été répartis au hasard, qui n’ont pas reçu de vaccin antiméningococcique et qui se sont inscrits à l’étude de prolongation en même temps que les sujets vaccinés. La proportion de sujets présentant un titre d’ABSh ≥ 1:8 est indiquée dans le Tableau 17.

Tableau 17 : Pourcentage de sujets vaccinés et non vaccinés présentant un titre d'ABSh \geq 1:8 21 mois après la vaccination (1^{er} jour de l'étude V59P13E1) au sein de la population traitée selon le protocole*

Sérogroupe	MENVEO	MENACTRA	Sujets non vaccinés
A	N = 275	N = 179	N = 97
	36 %	23 %	5 %
C	N = 275	N = 179	N = 97
	62 %	59 %	42 %
W-135	N = 273	N = 176	N = 97
	84 %	74 %	51 %
Y	N = 275	N = 179	N = 97
	67 %	54 %	40 %

* La population traitée selon le protocole comprend tous les sujets de la population en intention de traiter n'ayant commis aucun écart important par rapport au protocole.

TOXICOLOGIE

Type d'étude, sexe et espèce	Voie d'administration et schéma	Résultats
Toxicité d'une dose unique et de doses répétées lapins mâles et femelles	Une ou cinq doses de 0,5 mL de MenACWY (10 mcg chacun de MenA, C, W et Y) avec adjuvant à base d'aluminium, administrées par voie intramusculaire à 2 semaines d'intervalle	Pas d'effets indésirables généraux et bonne tolérabilité locale.
Toxicité de doses répétées lapins mâles et femelles	Deux doses de 0,5 mL de MENVEO (10 mcg de MenA, 5 mcg chacun de MenC, W et Y), administrées par voie intramusculaire à 2 semaines d'intervalle	Pas d'effets indésirables généraux et bonne tolérabilité locale.
Étude pilote sur la toxicité pour la reproduction et le développement lapins femelles	Trois doses de 0,5 mL de MenACWY (10 mcg de MenA, 5 mcg chacun de MenC, W et Y), avec ou sans adjuvant à base d'aluminium, administrées par voie intramusculaire à 2 semaines d'intervalle environ avant l'accouplement, et deux doses avec ou sans adjuvant durant la gestation (1 \times dose contenant 10 mcg de MenA et 5 mcg chacun de MenC, W et Y dans 0,5 mL ou 2 \times dose dans 1 mL)	Pas de toxicité systémique chez les mères et pas d'effets tératogènes.
Étude définitive sur la toxicité pour la reproduction et le développement lapins femelles	Trois doses de 0,5 mL de MENVEO administrées par voie intramusculaire à environ 2 semaines d'intervalle (10 mcg de MenA, 5 mcg chacun de MenC, W et Y) avant l'accouplement et deux doses de 0,5 mL durant la gestation	Pas de toxicité systémique chez les mères et pas d'effets sur la reproduction ni sur le développement, embryofœtal ou autre.

MENVEO n'a pas fait l'objet d'études visant à évaluer son potentiel carcinogène ou mutagène, ni son potentiel d'altération de la fertilité chez le mâle.

RÉFÉRENCES

1. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med* (1969); 129:1307-1326.
2. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. *J Exp Med* (1969); 129:1327-1348.
3. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI; 2013). Mise à jour sur l'utilisation des vaccins conjugués quadrivalents contre le méningocoque. Relevé des maladies transmissibles au Canada, 39(DCC-1):1-43. Également accessible en ligne : <http://origin.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/13vol39/acs-dcc-1/index-fra.php>.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

MENVEO

Vaccin oligosaccharidique contre le méningocoque des groupes A, C, W-135 et Y conjugué au CRM₁₉₇

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MENVEO et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de MENVEO. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE VACCIN

Les raisons d'utiliser ce vaccin :

MENVEO est un vaccin qui sert à prévenir une maladie causée par les groupes A, C, W-135 et Y d'une bactérie appelée *Neisseria meningitidis*. La bactérie *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W-135 et Y peut provoquer des infections graves pouvant parfois mettre la vie en danger telles que la méningite et la septicémie (infection du sang). Ce vaccin peut être administré à des personnes âgées de 2 mois à 55 ans.

Ce vaccin contient une protéine (appelée CRM₁₉₇) provenant de la bactérie qui cause la diphtérie. MENVEO n'est pas conçu pour offrir une protection contre la diphtérie. Cela signifie que vous devez recevoir d'autres vaccins pour vous protéger contre la diphtérie lorsque vient le moment de vous faire vacciner ou lorsque votre médecin vous le conseille.

MENVEO ne peut pas causer la méningite bactérienne ni la diphtérie.

Les effets de ce vaccin :

Le vaccin agit en permettant à votre organisme de bâtir lui-même ses défenses (anticorps) contre ces bactéries. Les anticorps ainsi produits combattent la bactérie *Neisseria meningitidis*. Lorsqu'une personne vaccinée entre en contact avec cette bactérie, son corps est habituellement prêt à la détruire.

Le temps nécessaire à votre corps pour produire suffisamment d'anticorps pour se protéger contre les méningocoques peut varier, allant de plusieurs jours à quelques semaines après la vaccination.

La vaste majorité des personnes qui reçoivent le vaccin MENVEO produiront suffisamment d'anticorps pour se protéger contre la méningocoque. Toutefois, comme c'est le cas pour tous les vaccins, aucune garantie de protection à 100 % ne peut être offerte.

On ignore pour l'instant la durée de la protection conférée par le vaccin.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce vaccin :
MENVEO ne doit pas être administré dans les cas suivants :

- antécédents de **réaction allergique à la substance active** de MENVEO ou à tout autre ingrédient qui entre dans la composition de ce vaccin.
- antécédents de **réaction allergique à l'anatoxine diphtérique** (une substance utilisée dans d'autres vaccins).
- antécédents de **signes d'allergie** se manifestant après la vaccination par MENVEO.

MENVEO ne doit pas être administré aux sujets qui ont des antécédents connus d'un syndrome de Guillain-Barré.

Les ingrédients médicinaux :

Chaque dose (0,5 mL) de MENVEO contient : oligosaccharides du méningocoque des groupes A, C, W-135 et Y conjugués à la protéine CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae*.

Les ingrédients non médicinaux :

Dihydrogénophosphate de potassium, chlorure de sodium, tampon de phosphate de sodium (dihydrogénophosphate de sodium monohydraté et hydrogénophosphate de disodium bihydraté), saccharose, eau pour injection.

Le bouchon du flacon ne contient pas de latex naturel.

Les formes posologiques :

MENVEO est présenté sous forme de poudre et de solution pour injection.

Chaque dose de MENVEO est présentée comme suit :

- 1 flacon contenant la composante lyophilisée (conjugué MenA), une poudre de couleur blanc à blanc cassé.
- 1 flacon contenant la composante liquide (conjugué MenCWY), une solution transparente.

Les deux composantes doivent être mélangées avant la vaccination.

Présentations offertes : 1 dose (2 flacons) ou 10 doses (20 flacons)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

La protection offerte par MENVEO se limite aux sérogroupes A, C, W-135 et Y de *Neisseria meningitidis* et ne vise pas les maladies causées par d'autres agents infectieux.

Consultez votre médecin, votre pharmacien ou une infirmière AVANT d'utiliser MENVEO si vous présentez l'un ou l'autre des états suivants :

- **Grossesse et allaitement :** Si vous êtes enceinte ou susceptible de devenir enceinte, ou si vous allaitez, vous devez le dire au médecin avant de recevoir MENVEO. Votre médecin ou l'infirmière pourrait vous recommander de recevoir quand même MENVEO si vous êtes exposée à un risque élevé d'infection par le méningocoque des groupes A, C, W-135 et Y. Il n'existe aucune donnée sur la fertilité.

- **Maladie s'accompagnant d'une forte fièvre.** La présence d'une infection sans gravité, comme un rhume, ne devrait pas être une raison de reporter la vaccination, mais vous devriez en parler d'abord avec votre médecin ou pharmacien.
- **Allergie/hypersensibilité à l'un ou l'autre des composants de MENVEO, y compris la protéine CRM₁₉₇, ou à d'autres vaccins à composante diphtérique.**
- **Maladies ou traitements touchant le système immunitaire :** Le vaccin pourrait vous conférer un degré de protection moins élevé que celui offert aux personnes dont le système immunitaire est en santé. Dans la mesure du possible, la vaccination doit être retardée jusqu'à ce que soit terminé le traitement touchant le système immunitaire.
- **Si vous 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 MENVEO, votre risque de contracter la maladie causée par la bactérie *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W-135 et Y demeure élevé.
- **Troubles de la coagulation ou traitement anticoagulant :** La personne qui vous injecte le vaccin doit être mise au courant de votre état. Il peut y avoir un risque d'hémorragie (saignement excessif) si l'injection n'est pas faite avec soin.

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.

Ce vaccin offre une protection contre les bactéries des groupes méningococciques A, C, W-135 et Y seulement. Il ne protège pas contre les bactéries des groupes méningococciques autres que A, C, W-135 et Y.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

MENVEO peut être administré en même temps que d'autres vaccins, mais tout autre vaccin doit préférablement être administré dans un membre différent de celui dans lequel MENVEO a été injecté. Les vaccins concomitants doivent être administrés à des points d'injection distincts. Ces vaccins comprennent le vaccin antidiphtérique, antitétanique et antioquelucheux (acellulaire) [DCaT], le vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), le vaccin inactivé contre la poliomyélite, les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons (RRO) et la varicelle, le vaccin pentavalent contre le rotavirus, le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent (VPC7), le vaccin antidiphtérique (quantité réduite d'anatoxine diphtérique), antitétanique et antioquelucheux (acellulaire) [dTpa] et le vaccin contre le virus du papillome humain (VPH).

MENVEO ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ni d'autres produits médicinaux dans la même seringue.

Conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine

Vous pouvez vous sentir étourdi ou éprouver d'autres effets secondaires après l'injection du vaccin. Ces réactions peuvent nuire à votre capacité de conduire une voiture ou de faire fonctionner une machine. Attendez de savoir comment vous réagissez à MENVEO avant de conduire une voiture ou de faire fonctionner une machine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

Dose usuelle :

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

Nourrissons de 2 à 6 mois

Trois injections de MENVEO doivent être administrées à intervalles d'au moins 2 mois. La quatrième injection doit être administrée durant la deuxième année de vie (entre 12 et 16 mois).

Bébés et jeunes enfants de 7 à 23 mois

Deux injections de MENVEO doivent être administrées, la deuxième injection étant administrée durant la deuxième année de vie et au moins deux mois après la première injection.

Enfants de plus de 2 ans, adolescents et adultes

Une injection de MENVEO.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de vous présenter au moment prévu pour recevoir une dose de vaccin, demandez conseil au médecin, au pharmacien ou à l'infirmière.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Si vous avez d'autres questions au sujet de MENVEO, adressez-les à votre médecin, pharmacien ou à l'infirmière.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, MENVEO peut provoquer des effets secondaires, mais pas nécessairement chez toutes les personnes qui le reçoivent.

Enfants de 2 à 23 mois

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) : changements des habitudes alimentaires, pleurs persistants, somnolence, diarrhée, vomissements, irritabilité, sensibilité au point d'injection, rougeur au point d'injection (≤ 50 mm), fermeté au point d'injection (≤ 50 mm).

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) : éruption cutanée, sensibilité au point d'injection, fièvre.

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

rougeur au point d'injection (> 50 mm), fermeté au point d'injection (> 50 mm).

Enfants de 2 à 10 ans

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) : somnolence, maux de tête, irritabilité, sensation de malaise généralisée, douleur au point d'injection, rougeur au point d'injection (≤ 50 mm), fermeté au point d'injection (≤ 50 mm).

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) : changements des habitudes alimentaires, nausées, vomissements, diarrhée, éruption cutanée, douleur musculaire, douleur articulaire, frissons, fièvre (≥ 38 °C), rougeur au point d'injection (> 50 mm), fermeté au point d'injection (> 50 mm).

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) : démangeaisons au point d'injection.

Adolescents et adultes

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) : maux de tête, nausées, douleur au point d'injection, rougeur au point d'injection (≤ 50 mm), fermeté au point d'injection (≤ 50 mm), douleur musculaire, sensation de malaise généralisée.

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) : éruption cutanée, rougeur au point d'injection (> 50 mm), fermeté au point d'injection (> 50 mm), douleur au point d'injection, fièvre (≥ 38 °C), frissons.

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) : étourdissements, démangeaisons au point d'injection.

Des effets secondaires ont été signalés dans le cadre de l'utilisation du vaccin après sa mise sur le marché, notamment (dans tous les groupes d'âge) :

- Réactions allergiques pouvant inclure une enflure grave des lèvres, de la bouche, 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 et une enflure des mains, des pieds et des chevilles; une perte de conscience; une pression artérielle très basse.
- Enflure des ganglions lymphatiques près du point d'injection.
- Problèmes auditifs, mal d'oreille, sensation de tournoiement, étourdissement, trouble de l'équilibre, affaissement de la paupière supérieure, démangeaison au point d'injection, douleur au point d'injection, rougeur au point d'injection, inflammation au point d'injection, infection de la peau autour du point d'injection, enflure au point d'injection, y compris enflure de la totalité du membre où le vaccin a été administré, fatigue, état de malaise général, fièvre, chute, traumatisme crânien, élévation des résultats de tests sanguins utilisés pour évaluer l'état du foie, hausse de la température corporelle, douleur articulaire, douleur osseuse, évanouissement, convulsions y compris des convulsions prolongées, convulsions associées à la fièvre, mal de tête, engourdissement et faiblesse du visage, mal de gorge, lésions cutanées appelées éruptions bulleuses.

Informez le plus tôt possible le médecin, l'infirmière ou le pharmacien si vous ne vous sentez pas bien après avoir reçu MENVEO.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors de la vaccination par MENVEO.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

À l'intention des professionnels de la santé :

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

À l'intention du grand public :

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

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

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

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

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

COMMENT CONSERVER LE VACCIN

Conserver MENVEO au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
 Ne pas congeler. Un produit qui a été gelé ou décongelé ne doit pas être utilisé.
 Garder à l'abri de la lumière.
 Ne pas utiliser après la date de péremption.
 Tenir hors de la portée des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : www.gsk.ca ou en communiquant avec le promoteur, GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga, Ontario
L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 26 mai 2020

©2020 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.