

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 décembre 2013

PREVENAR 13 0,5 ml, suspension injectable

Boîte de 1 seringue pré-remplie avec aiguille (CIP : 34009 399 011 5 2)

Boîte de 10 seringues pré-remplies avec aiguilles (CIP : 34009 399 013 8 1)

Laboratoire PFIZER

DCI	Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (13-valent, adsorbé) Polyoside pneumococcique sérotype 1* Polyoside pneumococcique sérotype 3* Polyoside pneumococcique sérotype 4* Polyoside pneumococcique sérotype 5* Polyoside pneumococcique sérotype 6A* Polyoside pneumococcique sérotype 6B* Polyoside pneumococcique sérotype 7F* Polyoside pneumococcique sérotype 9V* Polyoside pneumococcique sérotype 14* Polyoside pneumococcique sérotype 18C* Polyoside pneumococcique sérotype 19A* Polyoside pneumococcique sérotype 19F* Polyoside pneumococcique sérotype 23F* *conjugué à la protéine vectrice CRM197 et adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,5 mg)
Code ATC (2013)	J07AL02 (vaccin pneumococcique)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) : B/1 Collectivités (CSP L.5123-2) : B/1 et B/10
Indication concernée	« Immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 ans à 17 ans. Immunisation active pour la prévention des infections invasives, causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les adultes âgés de 18 à 49 ans. »

SMR	Important
ASMR	En raison de l'efficacité de PREVENAR, mais également du constat de l'émergence de nouveaux sérotypes non vaccinaux et de la nécessité d'associer PREVENAR au vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué pour augmenter la couverture sérotypique, PREVENAR 13 apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prévention des infections invasives à pneumocoque, chez les patients de 6 à 49 ans dans les populations définies par le HCSP.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée, pays rapporteurs Suède et Belgique)	Date initiale : 9 décembre 2009 ; Extension d'indication aux enfants et adolescents entre 6 et 17 ans : rectificatif du 20 décembre 2012 Extension d'indication aux adultes âgés de 18 à 49 ans : rectificatif du 9 juillet 2013 PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2013 J Anti-infectieux J07 Vaccins J07A Vaccins bactériens J07AL Vaccins antipneumococciques J07AL02 Antigène pneumococcique polysaccharidique purifié conjugué
--------------------	--

02 CONTEXTE

La présente évaluation fait suite à :

- 2 nouvelles extensions d'indication qui élargissent la population ciblée aux tranches d'âge :
 - o des **enfants et des adolescents de 6 ans à 17 ans**, dans la prévention des maladies invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë.
 - o des **adultes de 18 à 49 ans**, dans la prévention des maladies invasives causées par *Streptococcus pneumoniae*.
- Aux nouvelles modalités de vaccination quel que soit l'âge publiées par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) :
 - o avis du 16 février 2012 relatif aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques où il est indiqué que les vaccins polysaccharidiques non conjugués sont peu immunogènes et leur efficacité diminuée chez les personnes immunodéprimées ou aspléniques, ce qui devrait faire préférer l'utilisation de vaccins polysaccharidiques conjugués (pneumocoque, méningocoque), quel que soit l'âge.
 - o publication le 24 avril 2013 du rapport complet du HCSP relatif au même sujet où sont décrits les schémas vaccinaux selon l'âge et la situation clinique,
 - o avis du 25 avril 2013, relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. Cet avis détaille les personnes devant bénéficier de la vaccination.

Dans son avis du 10 juillet 2013, lors de la précédente évaluation chez les personnes âgées de 50 ans et plus dans la prévention des maladies invasives causées par *Streptococcus pneumoniae*, la Commission de la transparence s'est appuyée sur ces mêmes recommandations du HCSP. Elle a estimé que le SMR de PREVENAR était important et que son ASMR était « En raison de l'efficacité de PREVENAR, mais également du constat de l'émergence de nouveaux sérotypes non

vaccinaux et de la nécessité d'associer PREVENAR au vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué pour augmenter la couverture sérotypique, PREVENAR 13 apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prévention des infections invasives à pneumocoque, chez les patients de 50 ans et plus dans les populations définies par le HCSP. »

Résumé de l'ASMR et des indications de l'AMM en fonction de l'âge

Indications AMM	Age (AMM)	Populations recommandées par le HCSP	ASMR
Prévention des maladies invasives causées par <i>S. pneumoniae</i> (décembre 2009)	nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans	- Tous les enfants de 2 mois à 2 ans, - Enfants non précédemment vaccinés de 2 ans à moins de 5 ans avec facteur de risque de développer une infection invasive à pneumocoque (11 décembre 2009)	Maintien de l'ASMR I octroyée à PREVENAR 7-valent en 2002. (10 mars 2010)
Prévention des pneumonies sans confirmation microbiologique du diagnostic et otites moyennes aiguës causées par <i>S. pneumoniae</i> (décembre 2009)	nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans	Maintien des recommandations qui s'inscrivent dans le cadre de la prévention des infections invasives à pneumocoque (11 décembre 2009)	Maintien de l'ASMR V octroyée à PREVENAR 7-valent en 2009. (10 mars 2010)
Prévention des maladies invasives causées par <i>S. pneumoniae</i> (octobre 2011)	Personnes âgées de 50 ans et plus	Population à risque d'infection pneumocoque (25 avril 2013)	ASMR IV dans la stratégie de prévention des infections invasives à pneumocoque. (10 juillet 2013)

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, **les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à 17 ans.**

Immunisation active pour la prévention des infections invasives, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les **adultes âgés de 18 ans et plus** et les personnes âgées.

Voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP pour l'information sur la protection contre les sérotypes pneumococciques spécifiques.

PREVENAR 13 doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte de l'impact des infections invasives dans les différentes classes d'âge ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques. »

04 POSOLOGIE

« Enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans

Enfants non vaccinés : Une seule dose de 0,5 ml.

Les enfants préalablement vaccinés âgés de 5 à 17 ans peuvent recevoir une seule dose de PREVENAR 13 s'ils ont préalablement été vaccinés avec une ou plusieurs doses de PREVENAR 7. Cette dose de PREVENAR 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de PREVENAR (7-valent).

Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées

Une seule dose

La nécessité de revaccination avec une dose supplémentaire de PREVENAR 13 n'a pas été établie.

Indépendamment du statut de primo vaccination pneumococcique, si l'utilisation du vaccin pneumococcique polyosidique 23-valent est considérée appropriée, PREVENAR 13 doit être administré en premier. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

► Clinique

Les infections par le pneumocoque sont à l'origine de pneumonies et d'infections invasives (septicémies, méningites) responsables d'une mortalité particulièrement élevée chez les nourrissons, chez les personnes immunodéprimées, chez les personnes âgées et les malades atteints de pathologies qui favorisent la survenue ou aggravent le pronostic de ces infections.

Le pneumocoque est également responsable d'infections respiratoires non invasives fréquentes, pneumonies et otites, particulièrement fréquentes chez l'enfant. Les otites à pneumocoques représentent 30% des otites bactériennes ; elles sont plus fébriles, plus douloureuses et font l'objet de plus de complications que les autres otites bactériennes et a fortiori que des otites virales.

► Données épidémiologiques^{1,2}

- Incidence des infections invasives à pneumocoque

D'après les dernières données de l'InVS, réseau EPIBAC Le nombre de cas annuel d'infections invasives à pneumocoques a été estimé à 6 000 à 9 000 par an en France, soit une incidence annuelle de 13 cas/100 000 habitants en 2010-2011.

La fréquence est augmentée dans certaines classes d'âge, en 2010-2011 l'incidence a été de 20 cas/100 000 chez les adultes âgés de 50 ans et plus et de 33 cas/100 000 chez le nourrisson de moins d'un an.

Tous âges confondus, l'incidence des méningites à pneumocoques a augmenté de 13%, de 0,9 à 1,0 cas pour 100 000 entre la période 1998-2002 et la période 2008-2009 ($p < 0,003$), cette augmentation globale résulte d'une augmentation chez les enfants de plus de 2 ans et les adultes tandis qu'une baisse de 36% de l'incidence des méningites à pneumocoques est observée chez les enfants de moins de 2 ans (de 8,8 à 5,6 cas pour 100 000, $p < 0,003$)

- Distribution des sérotypes dans les infections invasives à pneumocoque en 2010

La distribution des 90 sérotypes, qui varie selon la nature du prélèvement et l'âge, a été modifiée avec l'émergence de sérotypes non vaccinaux après la mise sur le marché de PREVENAR 7 en 2002 puis celle de PREVENAR 13 en 2010.

En 2011, les 7 sérotypes vaccinaux de PREVENAR 7 ont quasiment disparu chez l'enfant de moins de 2 ans, ils sont retrouvés dans 6 % des infections à pneumocoques chez l'enfant de 2 à 15 ans et dans 9 % des cas chez l'adulte.

De nouveaux sérotypes sont en augmentation, de façon variable selon l'âge et le type d'infection. Dans les infections invasives, 4 sérotypes prédominent en 2011 : 12F, 19A, 7F et 1. Ces sérotypes entrent dans la composition du vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué et dans celle de PREVENAR 13, à l'exception du sérotype 12F pour PREVENAR 13.

Dans les méningites, entre 2010 et 2011, les sérotypes nouvellement couverts par PREVENAR 13 entament une décroissance, en particulier le 19A (11% des cas de méningites en 2011 versus 14% en 2010) et le 7F (5% en 2011 versus 11% en 2010). En revanche on assiste à l'émergence

¹ HCSP. Avis relatif aux recommandations de vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. Rapport du 25 avril 2013.

² Centre national de référence des pneumocoques. Rapport d'activité 2012. Epidémiologie 2011. <http://cnr-pneumo.com/> consulté le 12/11/2013.

du sérotype 12F, non compris dans les vaccins conjugués, qui représente en 2011 plus de 16% des cas de méningites, il est le plus sérotype le plus fréquent. Ce sérotype est généralement sensible aux bêta-lactamines.

- Couverture sérotypique des vaccins pneumococciques

En 2011, PREVENAR 13 couvrait 25% des infections invasives de l'enfant de moins de 2 ans et environ 50% de celles des adultes.

► **Recommandations vaccinales chez l'adulte**

Chez les patients à partir de 2 ans, le HCSP ne recommande pas de manière systématique pour tous la vaccination pneumococcique par vaccin pneumococcique 13 valent conjugué, mais seulement pour les personnes immunodéprimées³ ainsi que pour les patients atteints de syndrome néphrotique, les personnes porteuses d'une brèche ostéoméningée, d'un implant cochléaire ou candidates à une implantation.

Le schéma vaccinal recommandé par le HCSP dans son avis du 25 avril 2013, est le suivant :

- les personnes non antérieurement vaccinées reçoivent une dose de vaccin 13 valent pneumococcique conjugué suivie 8 semaines plus tard d'une dose de vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué.
- les personnes vaccinées depuis plus de 3 ans avec le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué, reçoivent une dose de vaccin 13 valent pneumococcique conjugué suivie 8 semaines plus tard d'une dose de vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué.
- pour certaines catégories de personnes immunodéprimées, le schéma vaccinal est précisé dans le rapport sur la vaccination des personnes immunodéprimées⁴. Les personnes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques doivent recevoir un schéma vaccinal de primo-vaccination en trois doses (hors AMM).

D'une manière générale le vaccin conjugué doit être administré avant le non conjugué en raison du risque d'hypo-réactivité induit par le vaccin non conjugué.

A ce jour, des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander des immunisations supplémentaires.

Il est à noter que le calendrier vaccinal⁵ 2013, n'a pas intégré ces nouveaux avis chez les enfants de 6 ans et plus et les adultes.

3 - patients aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeures) ;

- patients atteints de déficits immunitaires héréditaires ;
- patients infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique ;
- patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne ;
- patients transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ;
- patients greffés de cellules souches hématopoïétiques ;
- patients traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ;
- patients atteints de syndrome néphrotique.

⁴ HCSP. Vaccinations de personnes immunodéprimées ou aspléniques. Rapport du 12/07/2012. Mis en ligne le 24 avril 2013.

⁵ BEH. Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 14-15, 129-159 (2013)

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	PNEUMO 23, solution injectable en seringue pré-remplie vaccin pneumococcique polysidique non conjugué incluant 23 sérotypes de <i>Streptococcus pneumoniae</i> : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F SANOFI PASTEUR MSD
CPT* identique oui / non	non
Indication	<p>Ce vaccin est indiqué pour l'immunisation active contre les infections dues aux sérotypes pneumococciques contenus dans le vaccin. Le vaccin est recommandé chez les sujets âgés de 2 ans et plus présentant un risque accru de morbidité et de mortalité dû aux infections à pneumocoques. Les personnes à risque devant être vaccinées sont déterminées en fonction des recommandations officielles.</p> <p>L'innocuité et l'efficacité du vaccin n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 2 ans chez qui la réponse en anticorps peut être faible.</p> <p>Ce vaccin n'est pas efficace dans la prévention de l'otite moyenne aiguë, de la sinusite et des autres infections courantes des voies aériennes supérieures.</p>
Date de l'avis	Renouvellement de l'inscription le 2 octobre 2013
SMR	Important avec un rapport efficacité/effets indésirables moyen
ASMR (Libellé)	« Compte-tenu de l'absence d'alternative vaccinale remboursable, de son efficacité démontrée chez les immunocompétents en terme de pneumonies évitées sans réduction du nombre total de pneumonies, de la mortalité globale et de la mortalité due aux pneumopathies à pneumocoques, de l'absence de preuve d'efficacité sur la diminution du risque d'infection à pneumocoques dont la sensibilité à la pénicilline est diminuée, de sa faible efficacité chez les immunodéprimés, de sa bonne tolérance, PNEUMO 23 représente globalement une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en terme d'efficacité et de tolérance dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la prévention des infections à pneumocoques. »
Prise en charge Oui/non	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Chez l'adulte, le vaccin non conjugué PNEUMO 23 qui contient 12 sérotypes en commun avec PREVENAR 13 (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) est recommandé⁴ dans le calendrier vaccinal 2013 publié le 19 avril 2013 par le HCSP et remboursé par la Sécurité Sociale.

A la différence de PREVENAR 13, le vaccin PNEUMO 23 n'est pas soumis à prescription médicale.

Conclusion

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent dans la tranche d'âge 6 - 49 ans puisque PNEUMO 23 doit être administré après PREVENAR en complément de celui-ci.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Recommandation de société d'experts

Le Groupe européen de transplantation de sang et de moelle (EBMT), le Center for Diseases Control américain, la Société Américaine des Maladies Infectieuses (IDSA) et la Société Américaine de Transplantation du sang et de la moelle (ASBMT) ont développé et publié séparément des recommandations à la vaccination préférentielle par PREVENAR (7-valent) des patients transplantés, dans l'année qui suit la transplantation.

► Aux Etats-Unis

Sur la base du dossier d'enregistrement de PREVENAR 13 adressé à la FDA (contenant les données de tolérance et d'immunogénicité des études de phase III de PREVENAR 13 et d'autres données relatives à PREVENAR 7-valent), l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), considérant les risques que peuvent avoir les sujets immunodéprimés, a considéré qu'il y avait suffisamment d'évidence pour recommander l'utilisation de PREVENAR 13 chez des sujets immunodéprimés de 19 ans ou plus présentant une immunodépression.

Quel que soit le statut vaccinal du patient, PREVENAR 13 doit être administré en premier.

► Prise en charge ou non du médicament en Europe (au 13/11/2013)

Le périmètre des populations pour lesquelles la vaccination par PREVENAR 13 est remboursée peut être variable d'une région à l'autre au sein d'un même pays.

Age éligible	Pays	Région	remboursé	Date de la recommandation
Tout âge	Danemark	Nationale	Oui	Oct 2012
	Italie	Vénétie Latium	Oui	Sept 12
	Italie	Emilie, Romagne	Oui	Aout et nov 2012
	Norvège	Nationale	Oui	Avril 2012
	Pays-Bas	Nationale	non	Fév 2012
	Suède	Stockholm	non	Avril 2012
	Suisse	Nationale	non	Avril 2012
≥ 5 ans	Finlande	Nationale	non	Déc 2012
> 5 ans	Allemagne	Saxonie	Oui	Mars 2013
	Italie	Piedmont	Oui	Sept 2012
≥ 19 ans	Espagne	Murcie	oui	Nov 2012
	Espagne	Nationale	oui	Mars 2013
	Finlande	Nationale	Non	Déc 2012
	Grèce	Nationale	Oui	Déc 2012
	Italie	Calabre	Oui	Nov 2012
	Italie	Toscane, Ombrie	Oui	Sept et Oct 2012
≥ 60 ans	Allemagne	Saxonie	oui	Mars 2013
≥ 65 ans	Finlande	Nationale	Non	Déc 2012
≥ 65 ans Avec précision selon la région	Italie	Autres régions	Oui	2012

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription le laboratoire a présenté 2 études pivot :

- dans la population des sujets de 6 à 17 ans, une étude de phase III chez des enfants sains (étude 6096A1-3011).
- dans la population des sujets de 18 à 49 ans, un bras supplémentaire incluant des adultes sains de 18 à 49 ans, complétant l'étude de cohorte 60115A1-004 déjà examinée le 10 juillet 2013,.

Deux autres études réalisées par le laboratoire chez des populations à risque ont été déposées :

- une étude d'immunogénicité chez des enfants drépanocytaires : étude 6096A1-3014
- une étude d'immunogénicité chez adultes infectés par le VIH : étude 6115A1-3017

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude 6096A1-3011 chez enfants sains de 6 à 17 ans

Dans les études chez l'enfant, l'immunogénicité de PREVENAR 13 a été mesurée par 2 tests : mesure des concentrations des IgG par ELISA et le titre d'anticorps fonctionnel (OPA).

Ces critères ont été validés chez l'enfant de 5 à 9 ans par une comparaison entre les résultats préliminaires obtenus dans l'étude 6096A1-3011 décrite ci-dessous à des résultats obtenus dans une étude antérieure chez des enfants de 2 à 23 mois. Chez les 10 – 17 ans les résultats ont été comparés aux résultats obtenus chez les enfants de 5 – 9 ans (dans la même étude).

	Etude 6096A1-3011
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non infériorité de la réponse immunitaire 1 mois après l'administration d'une seule dose de PREVENAR 13 chez des enfants de 6 à 17 ans par rapport à celle d'enfants plus jeunes
Méthode	Etude ouverte avec groupe contrôle historique
Population étudiée	Enfants sains vivant aux Etats-Unis
Principaux critères d'inclusion	Bonne santé
Principaux critères de non inclusion	Malformation congénitale ou maladie chronique grave Immunodéficience connue ou suspectée Désordre neurologique Vaccination par 23 valent Grossesse, allaitement
Déroulement de l'étude	Initialement l'étude avait planifié 4 bras en fonction de l'âge (2 - 23 mois ; 2 - 5 ans ; 6 - 9 ans ; 10 - 17 ans), seuls les 2 derniers bras sont décrit dans cet avis.
Groupes de traitement	1 bras 5 à 9 ans déjà vaccinés par PREVENAR 1 bras 10 à 17 ans jamais vaccinés par PREVENAR Dans les 2 bras les enfants ont reçu 1 dose de PREVENAR
Groupes contrôles	6 - 9 ans : groupe contrôle historique de l'étude 6096A1-3005 après vaccination par PREVENAR 13 ou PREVENAR 7 selon les sérotypes étudiés. 10 - 17 ans : le groupe contrôle a été le groupe des 6 - 9 ans dans cette même étude.
Critère de jugement principal	5 à 9 ans : Moyenne géométrique des titres (MGT) en IgG mesuré 1 mois après l'administration de PREVENAR 10 à 17 ans : Moyenne géométrique des concentrations (MGC) en anticorps OPA
Parmi les critères de jugement secondaires	Tolérance
Calcul du nombre de sujets nécessaires	300 enfants dans chacun des bras

Analyse statistique

Analyse de la population ayant des données disponibles
Non infériorité des réponses IgG des 13 sérotypes par rapport aux résultats :
- de l'étude 6096A1- 3005 chez des enfants vaccinés entre 2 et 23 mois (pour le groupe 5 à 9 ans)
- du bras 5 – 9 ans (pour le groupe 10 – 17 ans)
Limite inférieure de l'intervalle de confiance du ratio des moyennes géométriques prévu > 0,5

Résultats :

Dans le groupe des 5-9 ans, 299 enfants ont été inclus dont 294 enfants vaccinés.

Dans le groupe des 10 -17 ans, 299 enfants ont été inclus, dont 298 enfants vaccinés.

Dans le groupe des enfants de 5 à 9 ans, le ratio des moyennes géométriques des concentrations en IgG à 1 mois, comparé aux résultats de l'étude 3005, a été entre 1,23 et 5,66 pour les 13 sérotypes de PREVENAR 13 (tableau 2 et 3). La borne inférieure de l'intervalle de confiance de l'IC95 était supérieure à 0,5 pour les 13 sérotypes.

Une injection de PREVENAR 13 chez l'enfant de 5-9 ans est donc non-inférieure en termes immunologiques à la vaccination par PREVENAR 13 chez l'enfant entre 2 mois à 2 ans par des injections répétées.

Tableau 2 : comparaison des MGC ($\mu\text{g/ml}$) pour les sérotypes communs à PREVENAR après vaccination par PREVENAR 13 dans le groupe des 6 - 9 ans

Sérotypes	PREVENAR 13			PREVENAR (étude 3005)			Ratio des MGC	IC95%
	n	MGC	IC95%	nb	MGC	IC95%		
4	169	8,45	(7,24-9,87)	173	2,79	(2,45-3,18)	3,03	(2,48-3,71)
6B	171	53,56	(45,48-63,07)	173	9,47	(8,26-10,86)	5,66	(4,57-6,99)
9V	171	9,51	(8,38-10,78)	172	1,97	(1,77-2,19)	4,83	(4,10-5,70)
14	169	29,36	(24,78-34,78)	173	8,19	(7,31-9,18)	3,58	(2,93-4,39)
18C	171	8,23	(7,13-9,51)	173	2,33	(2,05-2,65)	3,53	(2,91-4,29)
19F	171	17,58	(14,95-20,67)	173	3,31	(2,87-3,81)	5,31	(4,29-6,58)
23F	169	11,26	(9,79-12,95)	173	4,49	(3,86-5,23)	2,51	(2,04-3,08)

Tableau 3 : comparaison des MGC ($\mu\text{g/ml}$) pour les 6 sérotypes additionnels de PREVENAR 13 dans le groupe des 6 - 9 ans

Sérotypes additionnels	PREVENAR 13			PREVENAR 13 (étude 3005)			Ratio des MGC	IC95%
	n	MGC	IC95%	nb	MGC	IC95%		
1	171	3,57	(3,05-4,18)	1068	2,90	(2,75-3,05)	1,23	(1,07-1,42)
3	171	2,38	(2,07-2,74)	1065	0,75	(0,72-0,79)	3,17	(2,78-3,62)
5	171	5,52	(4,82-6,32)	1068	2,85	(2,72-2,98)	1,94	(1,71-2,20)
6A	169	21,51	(18,15-25,51)	1063	7,11	(6,78-7,46)	3,03	(2,64-3,47)
7F	170	6,24	(5,49-7,08)	1067	4,39	(4,18-4,61)	1,42	(1,24-1,62)
19A	170	17,18	(15,01-19,67)	1056	8,44	(8,05-8,86)	2,03	(1,78-2,32)

Dans le groupe des enfants de 10 à 17 ans, les résultats par rapport au groupe 6 – 9 ans, ont montré que le rapport des moyennes géométriques des titres OPA 1 mois après la vaccination, était compris entre 0,6 et 1,5 pour les 13 sérotypes de PREVENAR 13 (tableau 4). La non infériorité a été montrée pour 12 sérotypes, elle n'a pas été montrée pour le sérotype 3 pour lequel la borne inférieure de l'intervalle de confiance a été de 0,48 (limite prévue à 0,50), cependant on peut considérer ce résultat comme approchant de la limite de non infériorité.

Tableau 4 : comparaison des MGC ($\mu\text{g/ml}$) pour les 13 sérotypes de PREVENAR 13 dans la population ayant des données disponibles dans le groupe des 10 - 17 ans

Sérotypes	PREVENAR 13			PREVENAR 13 (étude 6096A1-3011 – groupe des 6 – 9 ans)			Ratio des MGC	IC95%
	n	MGC	IC95%	nb	MGC	IC95%		
4	188	6912	(6101-7831)	181	4629	(4017-5334)	1,5	(1,24-1,80)
6B	183	14224	(12316-16427)	178	14996	(13164-17083)	0,9	(0,78-1,15)
9V	186	4485	(4001-5027)	180	4733	(4203-5328)	0,9	(0,80-1,12)
14	187	6894	(6028-7884)	176	4759	(4120-5497)	1,4	(1,19-1,76)
18C	182	6263	(5436-7215)	175	8815	(7738-10041)	0,7	(0,59-0,86)
19F	184	2280	(1949-2667)	178	1559	(1293-1878)	1,5	(1,15-1,86)
23F	187	3808	(3354-4322)	176	3245	(2818-3735)	1,2	(0,97-1,42)
1	189	319	(271-376)	179	187	(160-218)	1,7	(1,36-2,13)
3	181	114	(100-129)	178	202	(180-226)	0,6	(0,48-0,67)
5	183	336	(270-417)	178	491	(426-565)	0,7	(0,53-0,89)
6A	182	9928	(8457-11654)	178	7514	(6350-8890)	1,3	(1,05-1,67)
7F	185	6584	(5829-7435)	178	10334	(9099-11736)	0,6	(0,53-0,76)
19A	187	1276	(1131-1439)	180	1180	(1047-1329)	1,1	(0,91-1,28)

En conclusion, PREVENAR 13 en 1 injection chez l'enfant de 10 à 17 ans a été estimé non-inférieur pour 12 sérotypes sur 13, à PREVENAR 13 chez l'enfant de 6 à 9 ans en 1 injection.

8.1.2 Etude 6115A1-004 chez adultes sains de 18 à 49 ans

Il s'agit d'une étude, qui a initialement été conçue pour comparer de manière randomisée et en double aveugle l'immunogénicité et la tolérance de PREVENAR 13 à celles du vaccin pneumococcique 23 valent chez des adultes de 60 à 64 ans. Par la suite, le protocole a été modifié pour ajouter une cohorte de sujets âgés de 50 à 59 ans et une cohorte de 18 à 49 ans. Les patients des deux cohortes ajoutées ont reçu PREVENAR 13 en ouvert.

Etude 6115A1-004	
Objectif principal de l'étude	Comparer la réponse immunitaire 1 mois après l'administration d'une seule dose de PREVENAR 13 par rapport à celle obtenue chez des personnes âgées.
Méthode	Etude ouverte
Population étudiée	Population américaine, adulte, naïve de vaccination pneumococcique
Principaux critères d'inclusion	Bonne santé
Principaux critères de non inclusion	Immunodéficience connue ou suspectée ou immunosuppression médicamenteuse. Pathologie chronique grave Grossesse, allaitement Vaccination antérieure par vaccin pneumococcique Pathologie pneumococcique documentée dans les 5 années qui précèdent.
Groupes de traitement	1 bras 18 – 49 ans 1 bras 60 – 64 ans 1 bras 50 à 59 ans dont les résultats ne sont pas décrits tous ont reçu 1 dose de PREVENAR
Critère de jugement principal	Comparaison des titres OPA pour chacun des 13 sérotypes vaccinaux entre les groupes 18-49 ans et 60 – 64 ans.
Parmi les critères de jugement secondaires	Evaluation du même critère dans 3 sous groupes d'âge : 18 – 29 ans, 30 – 39 ans, 40 – 49 ans Tolérance
Calcul du nombre de sujets nécessaires	300 sujets dans le bras 60 – 64 ans 300 sujets dans chacun des 3 sous groupe du groupe 18 – 49 ans

Analyse statistique

Non infériorité des moyennes géométriques des titres (MGT) en OPA pour chacun des 13 sérotypes du groupe 18 – 49 ans par rapport au groupe 60 – 64 ans.

Limite inférieure prévue de l'intervalle de confiance du rapport des MGT > 0,5

Analyse secondaire en supériorité

Résultats :

Dans le groupe des 18 – 49 ans ans, 900 patients ont été inclus (300/298/301 dans chacun des sous groupes), 899 ont été vaccinés, 883 ont fait la prise de sang a 1 mois, 854 ont pu être recontactés 6 mois après par téléphone.

Le ratio des moyennes géométriques des titres (MGT) en OPA 1 mois après la vaccination par PREVENAR 13, du groupe des 18 – 49 ans par rapport au groupe des 60 – 67 ans, a été de 1 à 4,9 en fonction des sérotypes (tableau 5). La borne inférieure de l'intervalle de confiance de l'IC95 a été supérieure à 0,5 pour les 13 sérotypes.

Tableau 5 : comparaison des MGT ($\mu\text{g/ml}$) pour les 13 sérotypes de PREVENAR 13 dans la population ayant des données disponibles

Sérotypes	18 – 49 ans		60 – 64 ans		comparaison	
	n	MGT	n	MGT	Ratio des MGT	IC95%
4	849	4747	359	2062	2,3	1,92-2,76
6B	865	9813	371	1984	4,9	4,13-5,93
9V	844	3339	367	1164	2,9	2,34-3,52
14	860	2983	375	612	4,9	4,01-5,93
18C	850	3989	379	1726	2,3	1,91-2,79
19F	841	1533	377	517	3,0	2,44-3,60
23F	851	1570	375	375	4,2	3,31-5,31
1	866	353	404	146	2,4	2,03-2,87
3	860	91	394	93	1,0	0,84-1,13
5	836	386	392	199	1,9	1,55-2,42
6A	855	5746	401	2593	2,2	1,84-2,67
7F	859	3249	394	1120	2,9	2,41-3,49
19A	855	1580	392	682	2,3	2,02-2,66

En conclusion, PREVENAR a été aussi immunogène dans un groupe de patients âgés de 18 à 49 ans que dans un groupe de patients âgés de 60 à 64 ans.

L'analyse complémentaire en supériorité a montré que la réponse immunitaire en termes de MGT en OPA 1 mois après la vaccination était significativement supérieure pour 12 sérotypes. Seule la réponse pour le sérotype 3 ne s'est pas montrée supérieure à celle obtenue dans le groupe des 60 – 64 ans.

Parmi les critères secondaires, la non infériorité a été démontrée pour les 13 sérotypes dans les 3 sous-groupes d'âge 18-29 ans, 30-39 ans, 40-49 ans. En général, les MGT en OPA les plus élevées ont été obtenues chez les sujets du sous-groupe des 18 – 29 ans et les plus faibles ont été obtenus dans les sujets du sous-groupe des 40 – 49 ans (résultats exploratoires).

8.1.3 Etude 6096A1-3014 chez des enfants drépanocytaires de 6 à 17 ans

Etude 6096A1-3014	
Objectifs principaux de l'étude	Comparer l'immunogénicité et la tolérance induites par l'administration d'1 ou 2 doses de PREVENAR chez l'enfant drépanocytaire antérieurement vacciné par un vaccin pneumococcique 23 valent
Méthode	Etude de phase III, ouverte, internationale et multicentrique.
Population étudiée	Enfants drépanocytaires de 6 à 17 ans
Principaux critères d'inclusion	Enfants naïf de PREVENAR, vaccinés depuis plus de 6 mois par au moins 1 dose de vaccin pneumococcique 23 valent
Principaux critères de non inclusion	Pathologie pneumococcique récente invasive et documentée Grossesse, allaitement
Déroulement de l'étude	2 doses de PREVENAR à 6 mois d'intervalle. Prélèvements sanguins à M0 ; M1 ; M7 et M12 Contact téléphonique M18
Groupes de traitement	1 seul bras
Critère de jugement principal	comparaison des moyennes géométriques des concentrations (MGC) en IgG spécifique de chaque sérotype mesurée à M1 et M7 (1 mois après chacune des injections de PREVENAR) par ratio MGC2/MGC1
Critères de jugement secondaires	Ratio des MGFR en OPA spécifiques à M1 et M7 Comparaison des ratios avant après chacune des injections,
Calcul du nombre de sujets nécessaires	200 enfants dans chacun des bras
Analyse statistique	Analyse sur la population évaluable ayant complété le protocole. Test de student

Résultats

La première dose de PREVENAR a été administrée à 158 enfants et la deuxième à 146 enfants, dont 135 pendant la période prévue.

Sur le critère principal, le ratio des moyennes géométriques de la concentration (MGC) en IgG mesuré pour chacun des 13 sérotypes 1 mois après la première injection et 1 mois après la deuxième injection, était compris entre 0,70 et 1,05 (tableau 6). La limite supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure à 1 pour 9 sérotypes sur 13 et supérieure pour les 4 autres montrant une réponse immunitaire après la deuxième injection de PREVENAR inférieure pour 4 sérotypes ou équivalente pour 9 sérotypes à la réponse obtenue après 1 injection.

Les résultats sur les critères secondaires ont montré que :

- les concentrations en IgG et les OPA augmentent après chacune des 2 injections et qu'elles diminuent entre les 2 injections,
- la moyenne géométrique des titres (MGT) des OPA après la deuxième injection a été équivalente (pour 9 sérotypes) ou supérieure (pour 4 sérotypes) à celle mesurée après la première injection,
- la comparaison de l'augmentation des IgG et des OPA avant et après chacune des injections, montre une moindre augmentation des anticorps après la deuxième injection
- l'analyse en sous-groupes des sujets d'une part ayant reçu préalablement 1 dose de vaccin pneumococcique 23 valent, d'autre part des sujets ayant reçu 1 ou 2 doses de ce même vaccins, ne montre pas de différence sur le profil de réponse.

Tableau 6 : ratio des MGC en IgG ($\mu\text{g/ml}$) 1 mois après la 2^{ème} dose/ la 1^{ère} dose de PREVENAR 13

Sérotypes	n	1 mois après dose 1		1 mois après dose 2		Ratio des MGC	IC95%
		MGC	IC95%	MGC	IC95%		
4	137	6.81	(5.51, 8.40)	5.09	(4.28, 6.04)	0.75	(0.66, 0.84)
6B	136	27.14	(21.97, 33.52)	24.24	(20.25, 29.02)	0.89	(0.78, 1.02)
9V	136	9.04	(7.64, 10.71)	7.46	(6.46, 8.61)	0.82	(0.75, 0.91)
14	137	34.74	(27.82, 43.39)	26.19	(22.11, 31.03)	0.75	(0.67, 0.85)
18C	137	7.74	(6.34, 9.44)	5.44	(4.64, 6.38)	0.70	(0.62, 0.80)
19F	136	19.61	(15.47, 24.86)	20.56	(17.15, 24.63)	1.05	(0.91, 1.20)
23F	135	17.80	(14.16, 22.38)	16.18	(13.27, 19.73)	0.91	(0.77, 1.08)
1	137	5.15	(4.23, 6.27)	4.51	(3.82, 5.32)	0.88	(0.77, 0.99)
3	134	2.03	(1.74, 2.37)	1.67	(1.42, 1.97)	0.82	(0.75, 0.90)
5	136	7.05	(6.07, 8.18)	6.33	(5.58, 7.17)	0.90	(0.82, 0.98)
6A	136	17.25	(13.85, 21.49)	16.37	(13.65, 19.64)	0.95	(0.82, 1.10)
7F	137	9.37	(8.10, 10.83)	7.06	(6.20, 8.04)	0.75	(0.67, 0.85)
19A	137	26.73	(22.05, 32.39)	22.19	(18.94, 25.99)	0.83	(0.74, 0.93)

8.1.4 Etude 6115A-3017 chez des adultes infectés par le VIH

Etude 6115A1-3017	
Objectifs principaux de l'étude	Comparer l'immunogénicité et la tolérance induites par l'administration de 3 doses de PREVENAR 13 versus 2 doses, chez des sujets infectés par le VIH antérieurement vaccinés par un vaccin pneumococcique 23 valent
Méthode	Etude de phase III, ouverte, internationale et multicentrique.
Population étudiée	Adultes infectés par le VIH
Principaux critères d'inclusion	Patients de plus de 18 ans, Naïfs de PREVENAR Vaccinés depuis plus de 6 mois par au moins 1 dose de vaccin pneumococcique 23 valent
Principaux critères de non inclusion	Pathologie pneumococcique récente invasive et documentée Pathologie active liée au sida Maladie chronique grave, splénectomie
Déroulement de l'étude	3 doses de PREVENAR à 6 mois d'intervalle Prise de sang 1 mois après chacune des injections Entretien téléphonique 6 mois après la 3 ^{ème} injection
Groupes de traitement	1 seul bras
Critère de jugement principal	Comparaison du facteur d'augmentation de la MGC en IgG spécifiques de chaque sérotype, mesurées 1 mois après la 1 ^{ème} dose versus 1 mois après la 3 ^{ème} dose de PREVENAR.
Critères de jugement secondaires	Comparaison des MGC en IgG spécifique de chaque sérotype mesuré 1 mois après la 2 ^{ème} dose versus 1 mois après la 3 ^{ème} dose par ratio MGC3/MGC2 Comparaison des titres en OPA spécifiques sur la base du facteur d'augmentation des titres et des MGT 1 mois après les 2 ^{ème} et 3 ^{ème} injections. Comparaison de l'immunogénicité après la 1 ^{ère} injection et après la 2 ^{ème} injection sur chacun des items précédents
Calcul du nombre de sujets nécessaires	300 sujets inclus pour 200 sujets évaluable
Analyse statistique	Analyse sur la population évaluable ayant complété le protocole. Stratification en 2 sous-groupes selon le nombre d'injection du vaccin pneumococcique 23 valent antérieur : - 1 dose - au moins 2 doses.

Résultats

Le nombre de sujets inclus a été de 331. Parmi eux, 90,6% ont reçu 1 dose, 84,3% ont reçu 2 doses et 84% ont reçu 3 doses.

Sur le critère principal, la réponse immunitaire 1 mois après la 3^{ème} dose a été supérieure ou non inférieure (pour 7 sérotypes) par rapport à la réponse 1 mois après la 1^{ère} dose.

Ces résultats ont été équivalents quel que soit le nombre d'injection pneumococcique 23 valent antérieure.

Ces résultats ont été confirmés pour les autres mesures secondaires entre les 2^{ème} et 3^{ème} injections.

Tableau 7 : ratio des MGC en IgG ($\mu\text{g/ml}$) 1 mois après la 3^{ème} dose/ la 1^{ère} dose

Sérotypes	n	1 mois après dose 1		1 mois après dose 3		Ratio des MGC	IC95%
		MGC	IC95%	MGC	IC95%		
4	223	1.41	(1.18, 1.68)	1.66	(1.45, 1.91)	1.18	(1.06, 1.32)
6B	224	3.04	(2.45, 3.77)	5.48	(4.56, 6.58)	1.80	(1.57, 2.06)
9V	227	2.62	(2.23, 3.07)	3.21	(2.80, 3.66)	1.23	(1.12, 1.34)
14	226	6.30	(5.06, 7.85)	8.08	(6.82, 9.57)	1.28	(1.13, 1.46)
18C	224	2.98	(2.44, 3.63)	3.02	(2.59, 3.53)	1.02	(0.91, 1.13)
19F	225	2.82	(2.21, 3.60)	6.56	(5.50, 7.83)	2.33	(1.97, 2.74)
23F	224	2.75	(2.22, 3.41)	4.88	(4.12, 5.79)	1.78	(1.56, 2.03)
1	225	2.08	(1.74, 2.49)	2.13	(1.84, 2.46)	1.02	(0.92, 1.14)
3	220	0.47	(0.40, 0.55)	0.55	(0.47, 0.63)	1.16	(1.06, 1.28)
5	227	2.95	(2.50, 3.48)	3.26	(2.81, 3.78)	1.10	(1.02, 1.20)
6A	224	2.93	(2.37, 3.62)	4.67	(3.92, 5.56)	1.60	(1.39, 1.83)
7F	226	3.44	(2.87, 4.12)	3.60	(3.16, 4.10)	1.05	(0.93, 1.18)
19A	228	6.56	(5.53, 7.78)	7.82	(6.84, 8.94)	1.19	(1.08, 1.32)

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par PREVENAR dans les classes d'âge précédemment étudiées ont été : diminution de l'appétit, céphalées, diarrhée, éruption cutanée, des troubles généraux et anomalies au site d'administration (incluant frissons, fatigue, irritabilité, érythème, induration/gonflement et douleur/sensibilité au site de vaccination, limitation des mouvements du bras).

Les données de tolérance issues des 4 nouvelles études présentées dans ce dossier s'ajoutent aux études déjà disponibles chez l'enfant et les personnes âgées de 50 ans et plus. Dans ces 4 nouvelles études, 750 enfants de 6 à 17 ans et 1228 adultes de 18 à 49 ans ont été vaccinés par PREVENAR 13.

- Chez les enfants de 6 à 17 ans, les effets les plus fréquents dans les études ont été une augmentation de la durée du sommeil et l'irritabilité.
- Chez l'adulte de 18 à 49 ans, les effets indésirables les plus fréquents ont été les réactions locales et la fatigue. Les effets indésirables ont été plus fréquents dans le sous-groupe 18-29 ans.

Dans les études, les profils d'effet indésirables n'ont pas été différents chez les patients immunodéprimés et chez les patients sains.

08.3 Résumé & discussion

Une étude pivot ouverte chez des enfants de 6 à 17 ans en bonne santé a montré :

- la non infériorité pour les 13 sérotypes d'1 injection de PREVENAR 13, chez l'enfant de 6 à 9 ans par rapport aux résultats obtenus dans une étude antérieure chez l'enfant de 2 mois à 2 ans
- la non infériorité pour 12 sérotypes sur 13 d'une injection de PREVENAR 13, chez l'enfant de 10 à 17 ans par rapport aux résultats du bras des 6 à 9 ans. Pour le 13^{ème} sérotype les résultats étaient très proches de la borne de non infériorité.

Une étude pivot ouverte chez des adultes de 18 à 49 ans en bonne santé a montré que PREVENAR était aussi immunogène pour les 13 sérotypes que dans un groupe de patients âgés de 60 à 64 ans.

Deux autres études ont été réalisées dans des populations immunodéprimées :

- Une étude ouverte chez l'enfant drépanocytaire de 6 à 17 ans a analysé la réponse immunitaire après une première et une deuxième injection de PREVENAR à 6 mois d'intervalle chez des enfants antérieurement vaccinés par le vaccin pneumococcique 23 valent. Sur la concentration en IgG, la réponse 1 mois après la première injection était plus importante que la réponse après la seconde injection.
- Une étude ouverte chez des adultes VIH a analysé la réponse immunitaire après 3 injections à 6 mois d'intervalle chez des patients antérieurement vaccinés par le vaccin pneumococcique 23 valent. Sur le titre en OPA, la réponse 1 mois après la 3^{ème} injection était supérieure (pour 6 sérotypes) ou non inférieure (pour 7 sérotypes) par rapport à la 1^{ère} injection.

Ces deux études chez des patients immunodéprimés ont permis de montrer le profil de la réponse immunitaire chez les patients immunodéprimés. Elles rassurent sur l'immunogénicité dans des groupes hautement susceptibles à l'infection par le pneumocoque et réputés avoir des réponses vaccinales aléatoires. Il aurait été utile de disposer de résultats correspondant au schéma de vaccination proposé.

Aucune étude n'a recherché un effet sur la réduction des infections invasives ou sur la mortalité.

En termes de tolérance, les effets les plus fréquents chez les patients de 6 à 49 ans sont légèrement différents de ceux des autres tranches d'âge : augmentation de la durée du sommeil et l'irritabilité chez les 6 à 17 ans et réaction locales et la fatigue chez les 18 – 49 ans. Les effets sont d'autant plus fréquents que le patient est jeune.

Il n'y a aucun nouvel élément sur les effets rares et sévères.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez les enfants de 6 à 17 ans, PREVENAR 13 dispose d'une indication dans la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë à pneumocoque. En revanche, chez les sujets de 50 ans et plus, l'indication est limitée à la prévention des infections invasives. Il n'a donc pas de place chez l'adulte dans la prévention des infections non invasives.

A partir de 6 ans, chez l'enfant comme chez l'adulte, la vaccination par PREVENAR 13 est recommandée uniquement chez les patients immunodéprimés ainsi que pour les patients atteints de syndrome néphrotique, les personnes porteuses d'une brèche ostéoméningée, d'un implant cochléaire ou candidates à une implantation, en association au vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué selon le schéma décrit dans le chapitre « recommandations vaccinales ». En effet le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué, bien que moins immunogène, reste la seule protection contre les 10 sérotypes non présents dans PREVENAR 13, en particulier contre le sérotype 12F émergeant actuellement.

Il n'existe actuellement pas de données permettant de recommander des revaccinations ultérieures, mais ces recommandations sont susceptibles d'évoluer.

Le schéma vaccinal recommandé est celui d'une première administration du vaccin conjugué suivie du vaccin non conjugué. Cet ordre doit être respecté pour éviter le risque d'hypo-réactivité observée lorsque la vaccination est réalisée dans la séquence inverse.

La co-administration du vaccin PREVENAR 13 et du vaccin grippal saisonnier est possible.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les infections invasives à pneumocoque peuvent mettre en jeu le pronostic vital de certains patients, quel que soit leur âge, en particulier les patients immunodéprimés.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Le rapport immunogénicité / effets indésirables de cette spécialité est important, y compris chez le patient immunodéprimé.
- ▀ Il existe un autre vaccin anti-pneumococcique utilisable chez les patients de 6 à 49 ans : le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué. Il est recommandé de l'utiliser en association à PREVENAR 13 et non en tant qu'alternative. En effet le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué, bien que moins immunogène, reste la seule protection contre les 10 sérotypes non présents dans PREVENAR 13, en particulier contre le sérotype 12F émergeant actuellement.

▀ Intérêt de santé publique :

Les infections invasives à pneumocoque (IIP) de l'adulte (septicémies, méningites,...) sont des situations cliniques graves qui peuvent engager le pronostic vital. Le risque d'IIP et de pneumonies est particulièrement élevé chez les personnes immunodéprimées, les personnes âgées et les malades atteints de pathologies augmentant la fréquence des IIP ou chez qui ces infections sont plus fréquemment compliquées. D'après les données du réseau Epibac, le nombre de cas annuel d'IIP a été estimé à près de 8200 cas en France en 2011, soit une incidence annuelle de 13,0 cas/100 000 habitants dont environ 22% surviennent chez les sujets âgés de 6 à 49 ans. Le fardeau de santé publique dans les nouvelles populations recommandées par le HCSP est considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge ainsi que la prévention de ces maladies constituent un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique de 2004, Programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017, recommandations 2013 du Haut Conseil de la santé publique).

Au vu des seules données disponibles d'immunogénicité conférant une meilleure protection pour les 13 sérotypes vaccinaux qu'avec le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué, il peut être attendu un impact supplémentaire faible de PREVENAR 13 par rapport à celui-ci. Toutefois, dans la population des sujets de 6 à 49 ans ou plus, les données présentées ne permettent pas de quantifier son impact potentiel sur la réduction de la morbi-mortalité.

Par ailleurs, cet impact reste dépendant de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations recommandées.

La transposabilité des résultats des études sérologiques de PREVENAR 13 à la pratique clinique est de plus non assurée en raison :

- des incertitudes sur la durée de protection et sur la nécessité de revaccinations ultérieures ;
- du risque d'émergence d'infections dues à des pneumocoques de sérotypes non vaccinaux, notamment du sérotype 12F;
- de l'absence de données sur la stratégie de double vaccination (schéma vaccinal associé au vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué) qui permettrait de limiter l'émergence de sérotypes pathogène non vaccinaux.

La spécialité PREVENAR 13 participe à la réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité PREVENAR 13. En l'état actuel des données disponibles, cet intérêt n'est pas quantifiable.

► **Considérant ces différents critères, la Commission considère que le service médical rendu par PREVENAR 13 est important chez les patients âgés de 6 à 49 ans, chez qui le Haut Conseil de la santé publique recommande la vaccination.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients suivants âgés de 6 à 49 ans :

- patients aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeures) ;
- patients atteints de déficits immunitaires héréditaires ;
- patients infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique ;
- patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne ;
- patients transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ;
- patients greffés de cellules souches hématopoïétiques ;
- patients traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ;
- patients atteints de syndrome néphrotique,
- patients porteurs d'une brèche ostéoméningée,
- patients porteurs d'un implant cochléaire ou candidats à une implantation.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En raison de l'efficacité de PREVENAR, mais également du constat de l'émergence de nouveaux sérotypes non vaccinaux et de la nécessité d'associer PREVENAR au vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué pour augmenter la couverture sérotypique, PREVENAR 13 apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prévention des infections invasives à pneumocoque, chez les patients de 6 à 49 ans dans les populations définies par le HCSP.

010.3 Population cible

Avec l'extension des indications de PREVENAR chez patients de 6 à 49 ans, la population cible des patients à risque a été étendue à toutes les classes d'âge au-delà de 2 ans.

Pour rappel, le nombre d'enfants devant être vacciné initialement chaque année peut être estimé par la cohorte des enfants nés vivant pendant 1 année, soit en 2012 d'après l'INSEE, 821 047 enfants.

En ce qui concerne les patients à risque définis par le HCSP, jusqu'à 9 ans, une grande proportion des enfants a été vaccinée préalablement entre 2 mois et 23 mois, le nombre d'enfants à risque particulier d'infection à pneumocoque et non encore vacciné est négligeable pour le calcul de la population cible.

A partir de 10 ans et chez l'adulte, la population cible de PREVENAR correspondant aux personnes définies par un risque particulier d'infection à pneumocoque est représentée par les sous-groupes suivants :

1) Personnes vivant avec le VIH, quel que soit le statut immunologique.
D'après les données de l'assurance maladie⁶, 97 000 patients de 10 ans et plus sont en ALD pour le VIH.

2) Patients transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide.
D'après les données de l'agence de biomédecine⁷, 4945 patients avaient bénéficié en 2011 d'une transplantation d'organe et 9528 patients étaient en attente d'une transplantation d'organe solide. On ne connaît pas la répartition par classe d'âge, mais on peut estimer du même ordre de grandeur le nombre de patients de plus de 10 ans.

3) Patients recevant une chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne.
D'après les données de l'INCA⁸ en 2001, plus de 260 000 patients ont reçu une chimiothérapie. On ne connaît pas la répartition précise par classe d'âge, mais on peut estimer du même ordre de grandeur le nombre de patients de plus de 10 ans.

4) Patients greffés de cellules souches hématopoïétiques¹².
D'après les données de l'agence de biomédecine, 1769 patients ont bénéficié en 2011 d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

5) Patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ;
D'après les données de l'assurance maladie¹¹ 400 000 patients de 10 ans et plus sont bénéficiaires d'une ALD pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique (polyarthrite rhumatoïde, de sclérose en plaques, de spondylarthrite ankylosante grave, rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives, périarthrite noueuse, lupus érythémateux disséminé et sclérodermie généralisée).

6) Patients aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeures),
Les estimations rapportées pour les splénectomies font état d'une incidence entre 6 000 à 9 000 cas/an et d'une prévalence de 250 000 cas en France^{9,10,11,12}. Nous ne disposons pas de données épidémiologiques suffisantes permettant d'estimer la prévalence de l'asplénie fonctionnelle. Au total, le nombre actuel de sujets ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle en France serait d'au moins 250 000. Avant l'âge de 10 ans, le nombre de splénectomisés est considéré comme négligeable dans le calcul global.

7) Patients atteints de déficits immunitaires héréditaires.
Environ 130 déficits immunitaires primitifs sont identifiés¹³. Le nombre de nouveaux cas par an est estimé à 1 cas pour 4 000 naissances, soit 150 à 200 enfants. Cependant, le déficit immunitaire primitif est sous diagnostiqué et peut aussi se révéler à l'âge adulte. En France plus de 5000 adultes et enfants seraient concernés.

⁶ Prévalence des ALD 2011. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/index.php>

⁷ Agence de la biomédecine. Le plan greffe 2012-2016. <http://www.agence-biomedecine.fr>

⁸ INCA : <http://www.e-cancer.fr/toutes-les-actualites/7063-publication-de-la-situation-de-la-chimiotherapie-des-cancers-en-2011>

⁹ Chandesris MO, Lanternier F, Lecuit M, Lortholary O. Complications infectieuses des déficits immunitaires. Rev Prat 2007; 57:1653- 1664.

¹⁰ CEREDIH. The French PID study Group. The French National registry of primary immunodeficiency diseases. Clin Immunol 2010;135(2):264-272.

¹¹ Legrand A, Bignon A, Borel M, Zerbib P, Langlois J, Chambon JP, Lebuffe G, Vallet B. Prévention du risque infectieux postopératoire chez les patients splénectomisés. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation 2005; 24 (7) : 807-813.

¹² OMÉDIT région centre. Commission des anti-infectieux. Prévention des infections chez le splénectomisé et asplénie fonctionnelle. www.omedit.fr.

¹³ Inserm. <http://allergo.lyon.inserm.fr>

8) Patients atteints de syndrome néphrotique.

Le syndrome néphrotique peut être idiopathique ou secondaire à une pathologie comme l'amylose, le diabète etc... D'après les données de l'association des malades d'un syndrome néphrotique primitif ou idiopathique^{14,15} la prévalence du syndrome néphrotique idiopathique est de 16/100 000 et peut toucher tous les âges (moyenne de 33 ans). Soit un total de près de 10 400 personnes. La proportion des moins de 10 ans n'est pas connue.

9) Les patients porteurs d'une brèche ostéoméningée.

Des données permettant d'estimer ce sous-groupe ne sont pas disponibles.

10) Les patients porteurs d'un implant cochléaire ou candidats à une implantation.

Il n'y a pas de données récentes disponibles. En 2007, environ 5000 patients étaient porteurs d'implant cochléaire. Depuis le nombre de patients concernés a fortement augmenté. Cependant la grande majorité de ces patients sont des jeunes enfants et ont été vaccinés avant l'âge de 2 ans.

L'ensemble de ces populations à risque permet d'estimer la population de 6 ans et plus susceptible de bénéficier du vaccin pneumococcique conjugué 13 de l'ordre de 950 000 de patients.

Cependant, en l'absence de revaccination prévue, la population cible sera par la suite nettement inférieure et correspondra au nombre de nouveaux cas de personnes à risques non vaccinées chez les patients de 2 ans et plus.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

¹⁴ <http://asso.orpha.net/AMSN>

¹⁵ Eddy AA Nephrotic syndrome in childhood. Lancet. 2003 23; 362 : 629-39.