



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 mars 2010

PREVENAR 13 0,5 ml, suspension injectable
vaccin pneumococcique polysidique conjugué (13-valent, adsorbé)
Boîte de 1 seringue pré-remplie avec aiguille (CIP : 399 011-5)
Boîte de 10 seringues pré-remplies avec aiguilles (CIP : 399 013-8)

Laboratoire WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE

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 : J07AL02

Liste I

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 9 décembre 2009

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (B/1 seringue pré-remplie) et Collectivités (B/1 et B/10 seringues pré-remplies)

Document complémentaire :

Avis du 11 décembre 2009 du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent

http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20091211_vaccpne13valent.pdf

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

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 (CRM 197) et adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,5 mg).

1.2. Originalité

Par rapport à PREVENAR (7-valent), le vaccin PREVENAR 13 contient 6 sérotypes supplémentaires de *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 5, 6A, 7F et 19A) afin de tenir compte de l'évolution épidémiologique des sérotypes du pneumocoque.

1.3. Indication

« Immunisation active pour la prévention des maladies invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans.

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. »

1.4. Posologie

« Posologie

Les schémas vaccinaux avec Prevenar 13 doivent suivre les recommandations officielles.

Il est recommandé que les nourrissons qui ont reçu une première dose de Prevenar 13 terminent le schéma de vaccination avec Prevenar 13.

Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois

Primovaccination en trois doses

Le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois.

Primovaccination en deux doses

Comme alternative, lorsque Prevenar 13 est administré dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, un schéma à trois doses, de 0,5 ml chacune, peut être utilisé. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 2 mois puis une

deuxième dose 2 mois plus tard. La troisième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois (voir rubrique 5.1).

Nourrissons et enfants non vaccinés âgés \geq 7 mois

Nourrissons âgés de 7 à 11 mois

Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie.

Enfants âgés de 12 à 23 mois

Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses.

Enfants âgés de 2 à 5 ans

Une seule dose de 0,5 ml.

Schéma vaccinal de Prevenar 13 pour les nourrissons et enfants préalablement vaccinés par Prevenar (7-valent) (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae*)

Prevenar 13 contient les 7 mêmes sérotypes que ceux inclus dans Prevenar et utilise la même protéine vectrice CRM197. Les nourrissons et enfants qui ont commencé la vaccination par Prevenar peuvent passer à Prevenar 13 à tout moment du schéma.

Enfants âgés de 12 à 23 mois

Les enfants n'ayant pas reçu deux doses de Prevenar 13 durant la primovaccination du nourrisson, doivent recevoir deux doses du vaccin (avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses) afin de compléter le schéma d'immunisation pour les six sérotypes additionnels. Comme alternative, compléter la vaccination conformément aux recommandations officielles.

Enfants âgés de 2 à 5 ans

Une seule dose

Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antéro-latérale de la cuisse (muscle vaste externe) chez les nourrissons, ou le muscle deltoïde du bras chez les jeunes enfants.»

1.5. Interactions avec d'autres vaccins

« Prevenar 13 peut être administré avec chacun des antigènes vaccinaux suivants, sous forme de vaccins monovalents ou de vaccins combinés : diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire ou à germes entiers, *Haemophilus influenzae* type b, poliomyélitique inactivé, hépatite B, méningococcique de sérogroupe C, rougeole, oreillons, rubéole et varicelle. Les études cliniques ont montré que les réponses immunitaires et les profils de tolérance des vaccins co-administrés n'étaient pas affectés.

Au cours des études cliniques avec co-administration de Prevenar 13 et d'un vaccin contre le rotavirus, aucune modification des profils de tolérance de ces vaccins n'a été observée.

Les différents vaccins injectables doivent toujours être administrés en différents points d'injection. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J	:	Anti-infectieux
J07	:	Vaccins
J07A	:	Vaccins bactériens
J07AL	:	Vaccins antipneumococques
J07AL02	:	Antigène pneumococcique polysaccharidique purifié conjugué

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Dans la mesure où PREVENAR 13 est destiné à se substituer à PREVENAR, il n'existe pas de comparateur de même classe pharmaco-thérapeutique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

PNEUMO 23 (vaccin pneumococcique non conjugué incluant 23 sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F) dont l'indication n'est pas superposable à celle de PREVENAR 13 et dont les recommandations actuelles¹ sont limitées à la vaccination en prévention des infections invasives à pneumocoque :

- au moins deux mois après la deuxième dose de PREVENAR chez les enfants de 24 à 59 mois ayant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque,
- tous les cinq ans, pour les adultes et enfants de 5 ans et plus, atteints de certaines pathologies dont le VIH².

¹ BEH N°16-17, Calendrier vaccinal 2009

² Avis du 2 octobre 2009 du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre le pneumocoque par le vaccin PNEUMO 23 chez l'adulte et l'enfant âgé de 5 ans et plus infectés par le VIH

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Préambule : incidence des infections invasives à pneumocoque et distribution des sérotypes en France

3.1 Données d'immunogénicité

3.1.1 Chez les enfants sans facteur de risque de développer une infection invasive à pneumocoque

3.1.1.1 Primovaccination selon un schéma en 3 doses

3.1.1.2 Primovaccination selon un schéma en 2 doses

3.1.1.3 Vaccination de rappel

3.1.1.4 Vaccination de rattrapage

3.1.1.5 Primovaccination en 3 doses par PREVENAR (7-valent) suivie d'un rappel par PREVENAR 13

3.1.2 Chez les enfants avec facteur de risque de développer une infection invasive à pneumocoque

3.2 Données d'efficacité protectrice

3.3 Tolérance

3.4 Conclusion

Préambule : incidence des infections invasives à pneumocoque et distribution des sérotypes en France

Les données relatives à l'incidence des infections invasives à pneumocoque et à la distribution des sérotypes étayant la mise à disposition de PREVENAR 13 sont disponibles jusqu'en 2007 en France.

- Impact de la vaccination par PREVENAR (7-valent) sur l'incidence des infections invasives à pneumocoque

Selon les données publiées en novembre 2009 par l'InVS³, l'analyse de l'évolution relative des incidences des infections invasives à pneumocoques entre les périodes pré-vaccinale (2001/2002) et post-vaccinale (2007) suggère que le bénéfice de la vaccination par effets direct et indirect est réduit par l'apparition d'un phénomène de remplacement de sérotypes vaccinaux par des sérotypes non vaccinaux.

En effet :

- toutes tranches d'âge confondues, l'incidence des infections invasives à pneumocoques a augmenté passant de 9,4 cas pour 100 000 en période pré-vaccinale (2001/2002) à 10,2 cas pour 100 000 en période post-vaccinale (2007) avec une stabilisation à environ 10 cas pour 100 000 entre 2005/2006 et 2007. Sur cette période, l'incidence des méningites à pneumocoques est restée stable (0,9 cas pour 100 000) alors que celle des bactériémies a augmenté ;

- chez les enfants de moins de 2 ans, l'incidence des infections invasives à pneumocoques a diminué passant de 29,8 cas pour 100 000 en période pré-vaccinale (2001/2002) à 20,9 cas pour 100 000 en période post-vaccinale (2007) indiquant un impact favorable de la vaccination dans la population cible entre ces deux périodes.

Cependant, l'impact de la vaccination a été plus modéré sur la période de 2005/2006 à 2007 en raison de la stabilisation de l'incidence des infections invasives à pneumocoques à 20,9 cas pour 100 000 (méningites : 6 cas pour 100 000 ; bactériémies : 14,9 cas pour 100 000) et de l'émergence de sérotypes non vaccinaux « de remplacement » ;

³ <http://www.invs.sante.fr/recherche/index2.asp?txtQuery=pneumocoque>

- chez les sujets de plus de 2 ans, l'incidence des infections invasives est légèrement supérieure en 2007 à ce qu'elle était en 2001/2002 passant de 5 à 5,7 cas pour 100 000 sujets âgés de 2 à 64 ans et de 28,2 à 30,4 cas pour 100 000 sujets de plus de 64 ans mais se stabilise depuis 2005. Le bénéfice de la vaccination par un effet indirect suggéré dans cette tranche d'âge (baisse d'environ 45% des infections invasives à pneumocoques à sérotypes vaccinaux) a été atténué par le phénomène de remplacement (augmentation d'environ 70% des infections invasives à pneumocoques à sérotypes non vaccinaux).

L'absence de données par sérotype avant 2001 et la légère tendance à l'augmentation des infections invasives pré-existante à l'introduction de la vaccination ne permettent pas de conclure sur l'impact global de la vaccination sur l'évolution des infections invasives dans cette tranche d'âge.

- Distribution des sérotypes dans les infections invasives à pneumocoque

Depuis septembre 2001, le Centre National de Référence des Pneumocoques est en mesure de déterminer chacun des 90 sérotypes pneumococciques⁴.

La distribution de ces 90 sérotypes, qui varie selon la nature du prélèvement et l'âge, a été modifiée depuis 2001 avec l'émergence de sérotypes non vaccinaux en particulier chez les enfants de moins de 2 ans.

Globalement, le sérotype 19A (de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines⁴) est devenu prédominant, suivi des sérotypes 1 et 7F.

En 2007, chez les enfants de moins de 2 ans, ces trois sérotypes (19A, 1 et 7F) représentaient respectivement 30 %, 16 % et 6 % des cas tandis qu'aucun des sept sérotypes vaccinaux ne représentait plus de 5 % des cas.

- Couverture sérotypique des vaccins pneumococciques conjugués

En 2007, la couverture sérotypique de PREVENAR (7-valent) était d'environ 16% pour les souches isolées de méningites et de bactériémies, alors qu'en période pré-vaccinale, PREVENAR (7-valent) couvrait moins de 70% des souches isolées de méningites et de bactériémies à pneumocoques.

En 2007, les 6 sérotypes additionnels couverts par PREVENAR 13 représentaient 57 % de ces souches et globalement, PREVENAR 13 couvrait 73 % des sérotypes des souches de pneumocoque isolées de méningites et de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans. Chez les adultes âgés de plus de 64 ans, PREVENAR 13 couvrait 69 % des souches de pneumocoque isolées de méningites et de bactériémies en 2007.

La poursuite de la surveillance de l'évolution de l'épidémiologie du pneumocoque et de l'impact de la vaccination est prévue avec la mise à disposition de PREVENAR 13.

3.1 Données d'immunogénicité

3.1.1 Chez les enfants sans facteur de risque de développer une infection invasive à pneumocoque

L'immunogénicité de PREVENAR 13 a été comparée à celle de PREVENAR (7-valent) selon plusieurs schémas vaccinaux (2 ou 3 doses de primo-vaccination suivies d'un rappel et schéma de rattrapage) chez des enfants sans facteur de risque de développer une infection invasive à pneumocoque dans des études de non-infériorité.

3.1.1.1 Primovaccination selon un schéma en 3 doses

Les données d'immunogénicité après une primovaccination en 3 doses reposent principalement sur les résultats de 2 études randomisées en double aveugle de non-infériorité PREVENAR 13 versus PREVENAR (7-valent) réalisées chez des nourrissons

⁴ Varon R, Gutmann L. Centre National de Référence des pneumocoques. Rapport d'activité 2008. Epidémiologie 2007. http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/rapport_cnr_pneumo_2008.pdf (mis en ligne en juin 2009)

âgés de 2 mois à l'inclusion (études 006 en Allemagne et 004 aux USA) selon un schéma vaccinal en 3 doses suivies d'un rappel.

Traitements (primovaccination en 3 doses et un rappel) administrés simultanément à d'autres vaccins pédiatriques (environ 300 nourrissons par groupe) :

- **étude 006** : quatre doses I.M. de 0,5 ml de PREVENAR (7-valent) ou de PREVENAR 13 : à 2,3 et 4 mois et 11-12 mois ;
- **étude 004** : quatre doses I.M. de 0,5 ml de PREVENAR (7-valent) ou de PREVENAR 13 : à 2,4 et 6 mois et 12-15 mois.

Critères principaux :

- pourcentage de sujets ayant une concentration d'anticorps antipneumococciques $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ (concentration de référence en anticorps recommandée par l'OMS) mesurée par la méthode ELISA pour chaque sérotype, un mois après la primovaccination.

Pour chaque sérotype, la non-infériorité était acceptée si la borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence des pourcentages dans les groupes PREVENAR 13 - PREVENAR (7-valent)⁵ était supérieure à - 10%.

- moyennes géométriques des concentrations d'anticorps antipneumococciques de chaque sérotype mesurées par la méthode ELISA, un mois après la primovaccination (critère secondaire pour l'étude 006).

Pour chaque sérotype, la non-infériorité était acceptée si la borne inférieure de l'IC_{95%} du rapport des moyennes géométriques des concentrations d'anticorps antipneumococciques PREVENAR 13 / PREVENAR (7-valent)⁴ était supérieure à 0,5.

Les résultats concernant les titres d'anticorps fonctionnels ne seront pas décrits, s'agissant d'une analyse exploratoire réalisée dans un sous-groupe de 200 enfants.

Résultats :

Résultats de l'étude 006 (étude pivot pour l'AMM européenne) :

Entre 78% et 99% des enfants ont eu une concentration en anticorps antipneumococciques $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ après la troisième dose de la primovaccination par PREVENAR 13 et entre 87% et 99% des enfants du groupe PREVENAR (cf tableau).

Tableau : proportions de nourrissons ayant une concentration en anticorps antipneumococciques $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ par sérotype après la 3^{ème} dose de la primovaccination dans l'étude 006 (résultats en PP)

Sérotypes	PREVENAR 13			PREVENAR (7-valent)			Différence PREVENAR 13 - PREVENAR (7-valent)
	N	n	%	N	n	%	% IC _{95%}
Sérotypes communs							
4	285	280	98,2	279	274	98,2	0 [-2,5 ; 2,6]
6B	284	220	77,5	278	242	87,1	-9,6 [-16 ; -3,3]
9V	285	281	98,6	279	269	96,4	2,2 [-0,4 ; 5,2]
14	284	281	98,9	279	272	97,5	1,5 [-0,9 ; 4,1]
18C	285	277	97,2	277	273	98,6	-1,4 [-4,2 ; 1,2]
19F	284	272	95,8	277	266	96	-0,3 [-3,8 ; 3,3]
23F	284	252	88,7	277	248	89,5	-0,8 [-6,0 ; 4,5]
Sérotypes additionnels							
1	285	274	96,1	278	242	87,1*	9,1 [4,5 ; 13,9]
3	282	277	98,2	278	242	87,1*	11,2 [7 ; 15,8]
5	284	264	93	278	242	87,1*	5,9 [0,8 ; 11,1]
6A	283	260	91,9	278	242	87,1*	4,8 [-0,3 ; 10,1]
7F	285	281	98,6	278	242	87,1*	11,5 [7,4 ; 16,1]
19A	285	283	99,3	278	242	87,1*	12,2 [8,3 ; 16,8]

⁵ Les résultats obtenus pour chacun des 6 sérotypes additionnels chez les enfants recevant PREVENAR 13 ont été comparés au résultat le plus faible des 7 sérotypes communs chez les sujets recevant PREVENAR (7-valent).

* La proportion de nourrissons ayant une concentration en anticorps antipneumococciques $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ pour chaque sérotype additionnel de PREVENAR 13 a été comparée à la proportion la plus faible de nourrissons ayant reçu PREVENAR (7-valent) parmi les 7 sérotypes communs (soit la valeur obtenue pour le sérotype 6B : 87,1%).

Un mois après la primovaccination en 3 doses, la non-infériorité en termes d'immunogénicité (pourcentage de sujets ayant une concentration d'anticorps antipneumococciques $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$) a été établie pour 12 des 13 sérotypes pneumococciques (à l'exception du sérotype commun 6B).

Les moyennes géométriques des concentrations d'anticorps antipneumococciques pour chacun des 13 sérotypes de PREVENAR 13 ont été non-inférieures à celles de PREVENAR (7-valent) un mois après la primovaccination (critère secondaire).

Résultats de l'étude 004 :

Entre 64% et 98% des enfants ont eu une concentration en anticorps antipneumococciques $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ après la troisième dose de la primovaccination par PREVENAR 13 et entre 93% et 98% des enfants du groupe PREVENAR.

Un mois après la primovaccination en 3 doses, la non-infériorité en termes d'immunogénicité (concentrations d'anticorps antipneumococciques $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$) a été établie pour 10 des 13 sérotypes pneumococciques (à l'exception des sérotypes communs 6B et 9V et du sérotype additionnel 3).

La non-infériorité de PREVENAR 13 par rapport à PREVENAR (7-valent) en termes de moyennes géométriques des concentrations d'anticorps antipneumococciques a été établie pour 12 des 13 sérotypes (à l'exception du sérotype additionnel 3) un mois après la primovaccination.

3.1.1.2 Primovaccination selon un schéma en 2 doses

Quatre études (007, 500, 501, 3007) ayant comparé PREVENAR 13 à PREVENAR (7-valent) dans le cadre d'associations à d'autres vaccins pédiatriques ont contribué à l'évaluation de l'immunogénicité de la primovaccination en 2 doses de PREVENAR 13 aux âges de 2 et 4 mois ou 3 et 5 mois.

Après une primovaccination en 2 doses de PREVENAR 13, les résultats de ces études ont montré qu'une réponse immunitaire acceptable avait été obtenue pour 11 des 13 sérotypes (à l'exception des sérotypes 6B et 23F). En effet, la proportion de nourrissons ayant une concentration d'anticorps antipneumococciques $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ un mois après la seconde dose a été comprise entre :

- 79,6 % et 98,5 % pour 11 des 13 sérotypes vaccinaux,
- 27,9% à 58,4% pour le sérotype 6B,
- 55,8% à 68,6% pour le sérotype 23F.

3.1.1.3 Vaccination de rappel

Six études ont contribué à l'évaluation de l'immunogénicité de la dose de rappel après une primovaccination en 2 ou 3 doses de PREVENAR 13.

Après la dose de rappel, les concentrations en anticorps ont augmenté par rapport aux concentrations observées :

- avant la dose rappel pour chacun des 13 sérotypes ;
- après la primovaccination pour 12 des 13 sérotypes (à l'exception du sérotype 3). La réponse immune après la dose de rappel pour le sérotype 3 n'était pas augmentée au-delà des concentrations observées après la primovaccination ; la pertinence clinique de cette observation concernant l'induction de la mémoire immunitaire pour le sérotype 3 n'est pas connue.

Les concentrations en anticorps antipneumococciques obtenues après le rappel suite à une primovaccination en 2 doses et en 3 doses ont été comparables pour les 13 sérotypes vaccinaux.

La persistance à long terme des anticorps antipneumococques après administration de PREVENAR 13 en primo-vaccination suivie d'un rappel chez le nourrisson ou en primo-vaccination en une seule dose chez les enfants plus âgés n'a pas été étudiée.

3.1.1.4 Vaccination de rattrapage

Une étude ouverte (3002) a évalué la réponse immunitaire induite par PREVENAR 13 chez des enfants non précédemment vaccinés appartenant à trois catégories d'âge :

- de 7 à 12 mois : deux doses de PREVENAR 13 administrées à environ un mois d'intervalle puis un rappel de PREVENAR 13 entre 12 à 16 mois (n=90),
- de 12 à 24 mois : deux doses de PREVENAR 13 administrées à environ deux mois d'intervalle (n=112),
- de 24 à 72 mois : une dose de PREVENAR 13 (n=152).

La proportion d'enfants ayant une concentration d'anticorps antipneumococques $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ un mois après la dernière injection a été comprise entre 93% et 100% pour tous les sérotypes et pour les trois catégories d'âge à l'exception du sérotype 14 (88%) dans la catégorie d'enfants âgés de 24 à 72 mois.

Au total, chez des enfants âgés de 7 mois à 5 ans, des schémas vaccinaux de rattrapage appropriés à l'âge se sont traduits, un mois après la dernière injection, par des concentrations d'anticorps antipneumococques pour chacun des 13 sérotypes au moins comparables à celles atteintes après une primo-vaccination en trois doses chez le nourrisson.

3.1.1.5 Primovaccination en 3 doses par PREVENAR (7-valent) suivie d'un rappel par PREVENAR 13

Dans l'étude 008⁶ réalisée en France avec un schéma vaccinal en 3 doses à 2, 3, 4 mois suivies d'un rappel à 12 mois et comportant 2 groupes :

- o groupe 1 : 3 doses de PREVENAR (7-valent) puis une dose de rappel soit par PREVENAR (7-valent) soit par PREVENAR 13 ;
- o groupe 2 : 4 doses de PREVENAR 13 ;

il a été observé, après la dose de rappel, que :

- pour les 7 sérotypes communs : la proportion d'enfants ayant une concentration d'anticorps antipneumococques $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ et la moyenne géométrique des titres en anticorps ont été généralement comparables entre les groupes ;
- pour les 6 sérotypes additionnels : la réponse en anticorps a été plus faible pour les sérotypes 1, 5 et 6A dans le groupe ayant reçu 3 doses de PREVENAR (7-valent) puis une dose de rappel par PREVENAR 13 par rapport au groupe ayant reçu 4 doses de PREVENAR 13.

Dans le cadre du plan de gestion de risque, une étude est prévue afin de confirmer notamment l'immunogénicité d'une dose de rappel de PREVENAR 13 vis à vis des 6 sérotypes additionnels après une primo-vaccination en 3 doses par PREVENAR (7-valent) (étude 3011).

3.1.2 Chez les enfants avec facteur de risque de développer une infection invasive à pneumocoque

Aucune étude d'immunogénicité n'a été réalisée avec PREVENAR 13 chez des enfants ayant une pathologie les exposant à un risque particulièrement élevé d'infections invasives à pneumocoque (tels que drépanocytose, infection par le VIH)⁷.

⁶ L'objectif principal de l'étude 008 de non-infériorité randomisée en double aveugle était d'évaluer la réponse immunitaire induite par PENTAVAC et PREVENAR 13 par rapport à celle induite par pentavac et PREVENAR (7-valent) un mois après une primovaccination en 3 doses chez environ 600 sujets.

⁷ C'est-à-dire présentant l'une des affections suivantes : asplénie fonctionnelle ou splénectomie, drépanocytose homozygote, infection par le VIH, déficits immunitaires congénitaux (ou secondaires à une insuffisance rénale chronique ou un syndrome néphrotique, à un traitement immunosuppresseur ou une radiothérapie pour néoplasie, lymphome ou maladie de Hodgkin,

Néanmoins, des données limitées ont montré une réponse immune convenable induite par PREVENAR (7-valent) suite à une primovaccination en trois doses chez les nourrissons drépanocytaires, avec un profil de tolérance similaire à celui observé chez les groupes qui ne sont pas à haut risque.

Dans le cadre du plan de gestion de risque, des études d'immunogénicité et de tolérance dans les populations à haut risque d'infections pneumococques invasives (VIH, drépanocytose, greffe de cellules souches, prématurés) sont notamment prévues.

3.2 Données d'efficacité protectrice

Aucune étude d'efficacité protectrice pour PREVENAR 13 n'a été réalisée (conformément aux recommandations de l'OMS⁸).

Dans le cadre du plan de gestion de risque, un programme de surveillance est prévu afin d'évaluer notamment l'efficacité des schémas de vaccination en 3 et 4 doses contre les infections invasives à pneumocoque, les pneumonies et les otites moyennes aiguës.

3.3 Tolérance (selon le RCP)

Les données de tolérance de PREVENAR 13 sont issues des études cliniques au cours desquelles 14 267 doses ont été administrées à 4 429 nourrissons sans facteur de risque de développer une infection invasive à pneumocoque et âgés d'au moins 6 semaines lors de la première vaccination et de 11-16 mois lors de la dose de rappel.

Dans les études réalisées chez les nourrissons, PREVENAR 13 a été co-administré avec les vaccins pédiatriques habituels.

La tolérance chez 354 enfants (âgés de 7 mois à 5 ans) non préalablement vaccinés a également été évaluée.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au site d'injection, de la fièvre, de l'irritabilité, une perte d'appétit et une hypersomnie et/ou un sommeil diminué.

Les réactions au site d'injection au cours de la primovaccination par PREVENAR 13 ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants âgés de plus de 12 mois que chez les nourrissons.

Dans les études cliniques, le profil de tolérance de PREVENAR 13 a été comparable à celui de PREVENAR (7-valent).

Il n'existe pas de données de tolérance de PREVENAR 13 chez les sujets ayant des facteurs de risque de développer une infection invasive à pneumocoque.

leucémie, transplantation d'organe), cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque, pneumopathie chronique (à l'exception de l'asthme, sauf les asthmes sous corticothérapie prolongée), brèche ostéo-méningée, diabète, candidats à l'implantation cochléaire ou porteurs d'implants cochléaires.

⁸ World Health Organization. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. WHO Technical Report Series, No. 927, 2005, Annex 2. <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/pneumo/en/index.html>. October 2008

3.4 Conclusion

Les données disponibles pour PREVENAR 13 reposent sur des études de non-infériorité évaluant l'immunogénicité chez des enfants sans facteur de risque de développer une infection invasive à pneumocoque et selon plusieurs schémas vaccinaux.

Globalement, PREVENAR 13 a été légèrement moins immunogène que PREVENAR (7-valent), en particulier pour certains sérotypes (6B, 9V). La signification clinique de cette observation n'est pas connue.

Dans deux études, PREVENAR 13 s'est montré non-inférieur à PREVENAR (7-valent) après une primo-vaccination en 3 doses en termes de pourcentage de sujets ayant une concentration d'anticorps antipneumococciques $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ pour 12 des 13 sérotypes (à l'exception du sérotype commun 6B) dans la première étude et pour 10 des 13 sérotypes (à l'exception des sérotypes communs 6B et 9V et du sérotype additionnel 3) dans la deuxième étude.

De même, les résultats de 4 études ayant contribué à l'évaluation de l'immunogénicité de la primovaccination en 2 doses de PREVENAR 13 ont montré qu'une réponse immunitaire acceptable a été obtenue pour 11 des 13 sérotypes (à l'exception des sérotypes communs 6B et 23F).

Après la dose de rappel, les concentrations en anticorps ont augmenté par rapport aux concentrations observées après la primovaccination pour 12 des 13 sérotypes (à l'exception du sérotype 3). Les concentrations en anticorps obtenues après le rappel suite à une primovaccination en 2 doses et en 3 doses ont été comparables pour les 13 sérotypes vaccinaux.

Chez des enfants âgés de 7 mois à 5 ans, des schémas vaccinaux de rattrapage appropriés à l'âge se sont traduits, un mois après la dernière injection, par des concentrations d'anticorps antipneumococciques au moins comparables à celles atteintes après une primovaccination en trois doses pour chacun des 13 sérotypes.

Par rapport à un schéma vaccinal réalisé en totalité avec PREVENAR 13 (4 doses), le pourcentage de sujets ayant une concentration d'anticorps antipneumococciques $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ après une primovaccination en 3 doses par PREVENAR (7-valent) suivie d'un rappel par PREVENAR 13 a été généralement comparable pour les 7 sérotypes communs et plus faible pour 3 des 6 sérotypes additionnels (sérotypes 1, 5 et 6A).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : réactions au site d'injection, fièvre, irritabilité, perte d'appétit et hypersomnie et/ou sommeil diminué.

Dans les études cliniques, le profil de tolérance de PREVENAR 13 a été comparable à celui de PREVENAR (7-valent).

Le plan de gestion de risque prévoit notamment la réalisation d'études d'immunogénicité et de tolérance dans des populations avec facteur de risque de développer une infection invasive à pneumocoque. La surveillance de l'efficacité du vaccin et la poursuite des surveillances épidémiologiques sont également prévues.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Ce vaccin s'inscrit dans le cadre de la prévention des infections invasives à pneumocoque qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité (immunogénicité) / effets indésirables de cette spécialité est important.

Intérêt de santé publique

Les infections à pneumocoque (comprenant les septicémies, les bactériémies, les méningites, les pneumonies et les otites moyennes aiguës) sont des situations cliniques très fréquentes pouvant être source de complications graves voire engager le pronostic vital. Elles représentent donc un fardeau de santé publique important.

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 2004, GTNDO⁹)

Dans le cadre de la stratégie vaccinale recommandée par le Haut Conseil de la santé publique en France, la vaccination par PREVENAR a un impact important en termes de morbi-mortalité (notamment chez les enfants de moins de 2 ans au vu du nombre de cas évités assez significatifs de décès, méningites, pneumonies, séquelles de ces infections).

Compte tenu :

- que PREVENAR 13 est destiné à remplacer PREVENAR,
- de la couverture sérotypique du vaccin PREVENAR 13 plus large,
- de la protection attendue contre les sérotypes supplémentaires chez les sujets vaccinés.
- de la protection attendue contre les sérotypes les plus antibio-résistants,

il est attendu de la vaccination par PREVENAR 13 un impact modéré en termes de morbi-mortalité.

La transposabilité à la pratique clinique des résultats des études sérologiques de PREVENAR 13 est acceptable sous réserve que le schéma vaccinal de PREVENAR 13 soit respecté, que la couverture vaccinale soit suffisante, et qu'il n'y ait ni une augmentation de l'incidence des infections dues à des pneumocoques d'un/des sérotype(s) autre(s) que ceux ciblés par la spécialité PREVENAR 13 (sélectionnés par cette vaccination), ni une émergence de souches résistantes aux antibiotiques (ces derniers sérotypes pouvant avoir une moindre sensibilité aux antibiotiques).

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

En conséquence, la spécialité PREVENAR 13 présente un intérêt de santé publique. Cet intérêt est modéré.

Dans la mesure où PREVENAR 13 est destiné à se substituer à PREVENAR (7-valent), il n'existe pas d'alternative avant l'âge de 2 ans.

Le service médical rendu par ce vaccin est important dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique.

⁹ GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS- 2003)

4.2. Amélioration du service médical rendu

Le vaccin pneumococcique PREVENAR 13 est destiné à se substituer à PREVENAR (7-valent).

Dans ce contexte, PREVENAR 13 conserve l'ASMR de niveau I (progrès thérapeutique majeur) attribuée en 2002 par la Commission de la Transparence à PREVENAR (7-valent), pour la prévention des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* (sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) dans la prise en charge des enfants dont la vaccination est recommandée par le Haut Conseil de la santé publique.

Pour la prévention des otites moyennes aiguës et des pneumonies sans confirmation microbiologique du diagnostic, PREVENAR 13 conserve l'absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) attribuée en 2009 à PREVENAR (7-valent) dans la prise en charge des enfants dont la vaccination est recommandée par le Haut Conseil de la santé publique¹⁰.

La Commission souligne que l'efficacité de cette stratégie de prévention est conditionnée par l'obtention d'une couverture vaccinale la plus élevée possible et par l'évolution de l'épidémiologie des sérotypes pneumococques.

La Commission souhaite être destinataire de toute nouvelle donnée relative aux conditions d'inscription notamment des données épidémiologiques actualisées.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Selon l'avis du 11 décembre 2009 du Haut Conseil de la santé publique¹¹, la vaccination avec PREVENAR 13 pour la prévention des infections invasives à pneumocoque est recommandée en remplacement de PREVENAR (7-valent) :

- aux enfants de 2 mois à 2 ans, avec un schéma vaccinal à 2 doses à l'âge de 2 et 4 mois suivies d'un rappel à 12 mois et à l'exclusion des prématurés et des nourrissons ayant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque pour lesquels le schéma vaccinal comporte 3 doses à 2, 3 et 4 mois suivies d'un rappel à 12 mois ;
- aux enfants non précédemment vaccinés de 2 ans à moins de 5 ans avec facteur de risque de développer une infection invasive à pneumocoque, avec un schéma vaccinal à 2 doses à 2 mois d'intervalle suivies d'une dose de PNEUMO 23 au moins de 2 mois après.

Durant la période transitoire au cours de laquelle PREVENAR 13 se substituera au vaccin PREVENAR (7-valent), le Haut Conseil de la santé publique recommande :

- que PREVENAR 13 se substitue systématiquement au vaccin PREVENAR (7-valent) pour poursuivre la vaccination ;
- de réaliser un rattrapage avec PREVENAR 13 afin d'obtenir une immunisation complémentaire contre les 6 sérotypes additionnels, selon les schémas vaccinaux détaillés ci-après en fonction des catégories d'enfants et des tranches d'âge :
 - enfants de 2 mois à 2 ans (dont les prématurés) ayant reçu un schéma de vaccination réalisé en totalité avec PREVENAR (7-valent) (2 ou 3 doses et un rappel) : une dose de rattrapage de PREVENAR 13¹² ;
 - nourrissons avec facteur de risque de développer une infection invasive à pneumocoque ayant reçu un schéma de vaccination réalisé :
 - en totalité avec PREVENAR (7-valent) (3 doses et un rappel) : 2 doses de rattrapage de PREVENAR 13¹² ;

¹⁰ Avis de la Commission de la Transparence du 18/02/2009

¹¹ http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20091211_vaccpne13valent.pdf

¹² au moins 2 mois après l'injection de rappel et avant l'âge de 2 ans

- avec au moins une dose de PREVENAR 13 : une dose de rattrapage de PREVENAR 13¹² ;
- enfants non précédemment vaccinés de 2 ans à moins de 5 ans avec facteur de risque de développer une infection invasive à pneumocoque ayant reçu un schéma de vaccination réalisé en totalité avec PREVENAR (7-valent) (2 doses) : une dose de rattrapage de PREVENAR 13¹³.

4.4. Population cible

La population cible de PREVENAR 13 est identique à celle de PREVENAR (7-valent) dans la mesure où le Haut Conseil de la santé publique recommande la vaccination pour la prévention des infections invasives à pneumocoque avec PREVENAR 13 dans les mêmes populations que celles recommandées pour le vaccin pneumococcique conjugué (7-valent) selon les mêmes schémas vaccinaux.

La population cible de PREVENAR 13 est ainsi représentée par :

- l'ensemble des enfants de 2 mois à 2 ans,
- les enfants non précédemment vaccinés de 2 ans à moins de 5 ans avec facteur de risque de développer une infection invasive à pneumocoque.

Le nombre de naissances est d'environ 821 000 par an (estimé par la cohorte d'enfants nés en 2009¹⁴).

Le nombre d'enfants non précédemment vaccinés de 2 ans à moins de 5 ans avec facteur de risque de développer une infection invasive à pneumocoque devrait représenter un nombre très limité d'enfants.

En conséquence, la population cible de PREVENAR 13 peut être estimée à environ 821 000 enfants par an.

Par ailleurs, durant la période transitoire au cours de laquelle PREVENAR 13 se substituera au vaccin PREVENAR (7-valent), la population cible sera plus importante en raison :

- de la poursuite du schéma vaccinal débuté avec PREVENAR (7-valent) par le vaccin PREVENAR 13 ;
- des rattrapages vaccinaux, à savoir d'administrer une ou deux doses de rattrapage avec le vaccin PREVENAR 13 selon les catégories d'enfants et les tranches d'âges et selon que le schéma vaccinal ait été réalisé partiellement ou en totalité avec PREVENAR (7-valent).

Des données permettant de calculer précisément la population supplémentaire liée à la période transitoire ne sont pas disponibles.

Néanmoins, elle peut être estimée par la cohorte d'enfants nés en 2008¹⁵ soit 834 000 enfants.

Au total, la population cible peut être estimée à environ 1 655 000 enfants la première année en raison de la période transitoire puis ultérieurement à environ 821 000 enfants par an.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics

¹³ au moins 2 mois après l'injection de la deuxième dose de PREVENAR (7-valent) ou après l'injection de PNEUMO 23 si le schéma vaccinal a été réalisé en totalité avec PREVENAR 7-valent et PNEUMO 23

¹⁴ Données INSEE http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1276

¹⁵ Données INSEE http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1220#inter1

dans les indications de l'AMM, avec les schémas vaccinaux et dans les populations recommandés par le Haut Conseil de la santé publique dans l'avis du 11 décembre 2009¹⁶.

4.5.1 Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

¹⁶ http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20091211_vaccpne13valent.pdf