

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
5 juin 2019***Date d'examen par la Commission : 20 mars 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 3 avril 2019
a fait l'objet d'une audition le 5 juin 2019.***vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13-valent****PREVENAR 13, suspension injectable****B/1 seringue préremplie de 0,5 mL avec aiguille séparée (CIP : 34009 399 011 5 2)****B/10 seringues préremplies de 0,5 mL avec aiguilles séparées (CIP : 34009 399 013 8 1)**

Laboratoire PFIZER

Code ATC	J07AL02 (vaccin anti pneumococcique)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Immunisation active pour la prévention de la <u>pneumonie</u> causée par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées. »

Avis favorable à la prise en charge dans la prévention des pneumonies à pneumocoque chez les sujets âgés de 18 ans et plus pour lesquels la vaccination est recommandée

SMR	Important dans la prévention des pneumonies à pneumocoque chez les sujets âgés de 18 ans et plus pour lesquels la vaccination est recommandée (cf. calendrier vaccinal en vigueur).
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'efficacité observée en prévention des pneumonies aiguës communautaires à pneumocoques dues à un sérotype vaccinal dans la population des sujets âgés de 65 ans et plus (45,6% ; IC 95 % [21,8 ; 62,5] ; p<0,0006), avec un profil de tolérance satisfaisant, - des données limitées dans certaines populations à risque ciblées par les recommandations vaccinales, notamment les immunodéprimés et les sujets âgés de moins de 65 ans, - de la nécessité d'associer PREVENAR 13 au vaccin non conjugué VPP23 pour augmenter la couverture sérotypique et de l'absence d'études ayant évalué l'efficacité clinique de cette stratégie vaccinale, - du constat de l'émergence de nouveaux sérotypes non vaccinaux, <p>PREVENAR 13 n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prévention des pneumonies à pneumocoque chez les sujets âgés de 18 ans et plus pour lesquels la vaccination est recommandée (immunodéprimés et patients porteurs d'une des maladies ou conditions sous-jacentes prédisposant à la survenue d'une infection à pneumocoque).</p>
ISP	PREVENAR 13 est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, sous réserve d'une couverture vaccinale optimale dans les populations pour lesquelles la vaccination est recommandée.
Place dans la stratégie thérapeutique	PREVENAR 13 doit être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur dans la prévention des infections à pneumocoques chez l'adulte, consistant à vacciner les personnes immunodéprimées ainsi que les patients porteurs d'une maladie ou condition sous-jacente prédisposant à la survenue de ces infections avec la séquence VPC13-VPP23 (cf. calendrier vaccinal en vigueur).
Recommandations	La Commission souligne l'importance du suivi épidémiologique réalisé par le Centre National de Référence des pneumocoques.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 9 décembre 2009 pour la prévention des maladies invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans. Extension d'indication pour la prévention de la pneumonie causée par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les adultes et les personnes âgées : rectificatif du 26 février 2015 AMM associée à un plan de gestion des risques (PGR)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2019 J Anti-infectieux J07 Vaccins J07A Vaccins bactériens J07AL Vaccins antipneumococciques J07AL02 Antigène pneumococcique polysaccharidique

02 CONTEXTE

PREVENAR 13 est un vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13-valent (VPC13)¹ disposant d'une AMM depuis 2009. Il s'est substitué au vaccin 7-valent PREVENAR (VPC7) qui disposait d'une AMM depuis 2001.

La présente évaluation fait suite à :

- Son extension d'indication à la prévention des infections non invasives à pneumocoques (pneumonies) chez les adultes et les personnes âgées le 26 février 2015 ;
Avant cette date le PREVENAR 13 était indiqué chez les adultes et personnes âgées, pour la prévention des infections invasives causées par *Streptococcus pneumoniae*.
- L'avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) du 10 mars 2017 qui recommande son utilisation, en association au vaccin non conjugué 23-valent (VPP23)², pour la vaccination des adultes et personnes âgées à risque de développer une infection à pneumocoque pour la prévention des infections invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae*³.

A noter que PREVENAR 13 dispose déjà d'une AMM chez les nourrissons, les enfants et les adolescents, de 6 semaines à 17 ans, pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae*.

¹ Dirigé contre 13 sérotypes de *S.pneumoniae* : 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F.

² Dirigé contre 23 sérotypes de *S.pneumoniae* : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33.

³ Avis et rapport du HCSP du 10 mars 2017 relatifs aux recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoques pour les adultes. Disponible en ligne : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=614>

Tableau 1. Evolution des indications et recommandations de PREVENAR 13 chez l'adulte

Indication AMM	Recommandation vaccinale
<p><u>Extension d'indication du 24 octobre 2011</u> : Immunisation active pour la prévention des infections invasives, causées par <i>S.pneumoniae</i> chez les adultes âgés de 50 ans et plus.</p>	<p><u>Avis du 25 avril 2013</u>⁴ : Chez l'adulte, la vaccination contre les infections invasives à pneumocoques avec une dose de VPC13 est recommandée uniquement aux immunodéprimés⁵ ainsi qu'aux patients atteints de syndrome néphrotique, personnes porteuses d'une brèche ostéoméningée, d'un implant cochléaire ou candidates à une implantation. Cette vaccination est suivie d'une dose de VPP23 avec un délai minimal de 8 semaines pour les personnes non antérieurement vaccinées.</p>
<p><u>Extension d'indication du 9 juillet 2013</u> : Immunisation active pour la prévention des infections invasives, causées par <i>S.pneumoniae</i> chez les adultes âgés de 18 à 49 ans.</p>	<p><u>Avis du 17 mars 2017</u>³ : Chez l'adulte, la vaccination contre les infections invasives et les pneumonies à pneumocoques avec une dose de VPC13 est recommandée uniquement aux immunodéprimés ainsi qu'aux patients porteurs d'une des maladies ou conditions sous-jacentes prédisposant à la survenue d'une infection à pneumocoque⁶. Cette vaccination est suivie d'une dose de VPP23 avec un délai minimal de 8 semaines pour les personnes non antérieurement vaccinées.</p>

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 et de la pneumonie, 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 du risque des infections invasives et de la pneumonie dans les différentes classes d'âge, des comorbidités sous-jacentes ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques. »

⁴ Avis et rapport du HCSP du 25 avril 2013 relatifs aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. Disponible en ligne : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=355>

⁵ Patients immunodéprimés : aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeures), atteints de déficits immunitaires héréditaires, infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique, patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne, transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide, greffés de cellules souches hématopoïétiques, traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique, atteints de syndrome néphrotique.

⁶ Patients porteurs d'une des maladies ou conditions sous-jacentes prédisposant à la survenue d'une infection à pneumocoque : insuffisance respiratoire chronique (bronchopneumopathie obstructive, emphysème), insuffisances cardiaques chroniques et cardiopathies cyanogènes, asthmes sévères sous traitement continu, insuffisance rénale, hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non, diabète non équilibré par le simple régime, brèche ostéo-méningée ou implant cochléaire.

04 POSOLOGIE

Cf. RCP et calendrier vaccinal⁷ pour l'ensemble des informations relatives aux modalités d'utilisation de PREVENAR 13.

05 BESOIN MEDICAL^{3,8,9}

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

Bactérie commensale des voies aériennes supérieures, le pneumocoque est également responsable d'infections respiratoires non invasives, telles que les pneumonies et otites, particulièrement fréquentes chez l'enfant.

La colonisation du nasopharynx débute dans les premiers mois de la vie et atteint son maximum vers l'âge de 2 à 3 ans, âge auquel près de 50 % des enfants sont colonisés. Puis, le portage décroît progressivement pour atteindre un taux de 5 à 10 % chez l'adulte. La fréquence du portage est augmentée par certains facteurs tels que la vie en collectivité, les conditions de logement, la promiscuité, la saison hivernale et l'existence d'une infection virale concomitante.

La mortalité des pneumopathies communautaires est estimée à 0,2% chez les adultes âgés de 18 et 64 ans et à 0,7% après de 65 ans⁴.

D'après les dernières données du réseau de surveillance EPIBAC coordonné par Santé Publique France^{9,10}, le nombre de cas annuel d'infections invasives à pneumocoques a été estimé à 5 025 par an en France. En 2016, l'incidence annuelle a été estimée à 7,7 cas/100 000 habitants avec une incidence plus importante chez les adultes âgés de 65 ans et plus (21,9 cas/100 000) et chez les nourrissons de moins de deux ans (17,5 cas/100 000).

En comparaison avec les années 1998-2002 (période antérieure à la vaccination des nourrissons) l'incidence des IIP en 2016 a diminué de 48% chez les nourrissons de moins de 2 ans et de 14% à 41% selon l'âge, chez les enfants plus âgés et les adultes (population non concernée par la vaccination à l'époque). Tous âges confondus, l'incidence des IIP a diminué de 9,1 à 7,7 cas pour 100 000 personnes entre la période antérieure à la vaccination (1998-2002) et 2016. Depuis 2014, l'incidence des IIP est cependant en légère augmentation chez les moins de 2 ans, les 15-64 ans et les personnes âgées de 65 ans et plus.

La distribution des 90 sérotypes de pneumocoque, qui varie selon la nature du prélèvement et l'âge, a été modifiée avec l'émergence de sérotypes non vaccinaux suite à l'introduction de PREVENAR 7 en 2002, puis celle de PREVENAR 13 en 2010. Entre 2008-2009 et 2016,

⁷ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018. Disponible en ligne : <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

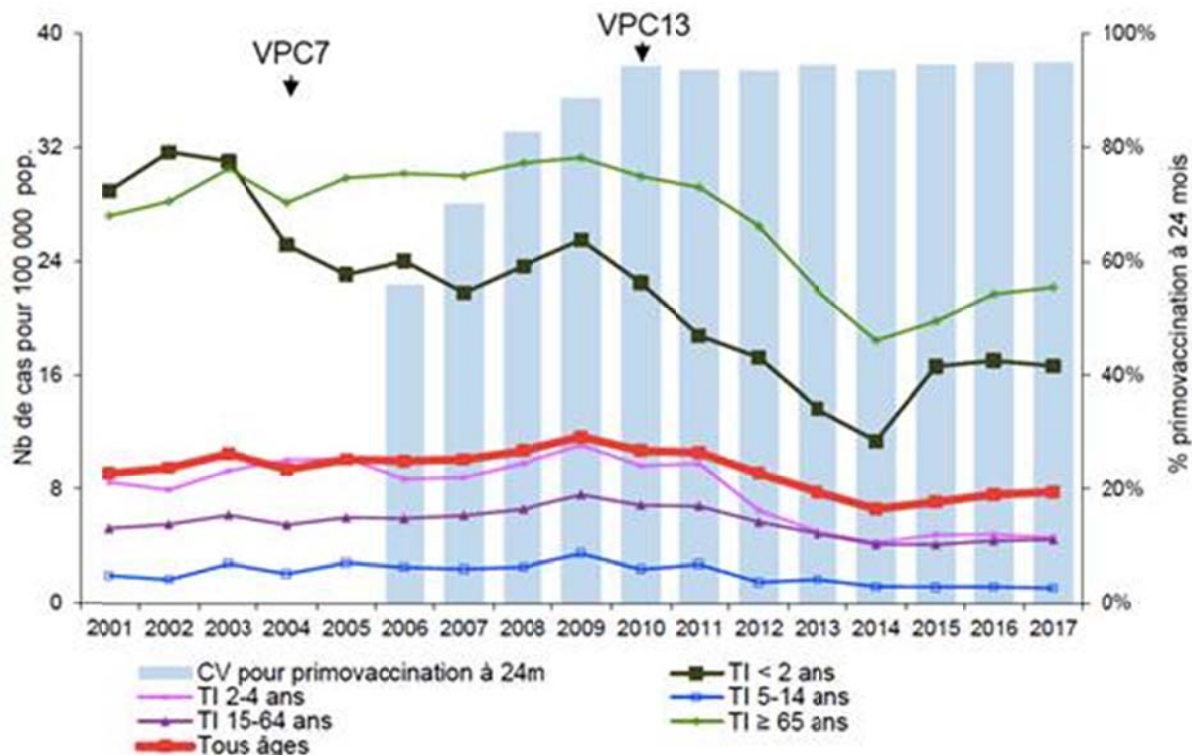
⁸ Ouldali N, Levy C, Varon E, et al. French Pediatric Meningitis Network. Incidence of paediatric pneumococcal meningitis and emergence of new serotypes: a time-series analysis of a 16-year French national survey. *Lancet Infect Dis.* 2018 Sep;18(9):983-991. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30349-9.

⁹ Santé Publique France. Bilans annuels 2016 et 2017 : Impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13) sur l'incidence des infections invasives à pneumocoques, Epibac et CNR des pneumocoques (réseau CNRP-ORP). Disponible en ligne : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-a-pneumocoque/Donnees-epidemiologiques>

¹⁰ Centre national de référence des pneumocoques. Rapport d'activité 2017. *Epidémiologie* 2016. Disponible en ligne : <http://cnr-pneumo.com/>

l'incidence des cas dus à des sérotypes non couverts par PREVENAR 13 a augmenté de 102% chez les nourrissons, 84% chez les 2 à 4 ans, 36% chez les 5 à 14 ans, 48% chez les adultes de 15 à 64 ans et de 29% chez les plus de 65 ans.

Graphique 1. Nombre de cas d'IIP pour 100 000 personnes par classe d'âge, de 2001 à 2017, France métropolitaine, Réseau EPIBAC-SpF



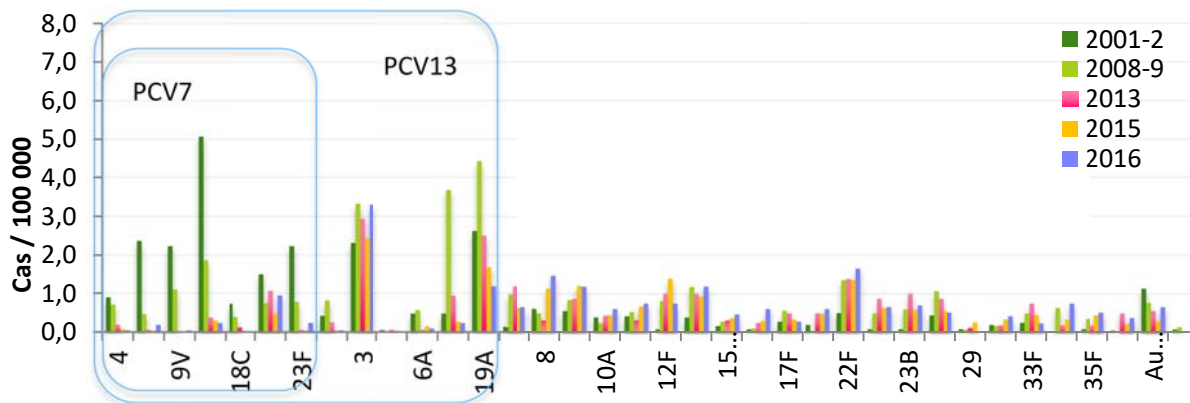
Sources : Epibac, Echantillon généraliste des bénéficiaires, estimations Santé publique France

VPC7 : vaccin pneumococcique polysidique conjugué 7-valent (PREVENAR 7)

VPC13 : vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13-valent (PREVENAR 13)

Pour la population de plus de 64 ans, la couverture sérotypique du VPC13 est de 33% pour les bactériémies et de 27% pour les méningites alors que celle du VPP23 est de 67% pour les bactériémies et de 54% pour les méningites¹⁰. Parmi les cas liés à des sérotypes non couverts par le VPC13 survenus en 2016, 52% étaient liés à des sérotypes couverts par le VPP23.

Graphique 2. Taux d'incidence des IIP par sérototype chez les adultes de plus de 64 ans, de 2001 à 2016, France métropolitaine, Réseau EPIBAC-SpF CNRP-ORP, données 2017



Malgré les recommandations vaccinales actuelles, il persiste un besoin médical dans la prévention des pneumonies à pneumocoque chez les adultes à risque, très exposés ou particulièrement réceptifs aux infections à pneumocoques ou à leurs complications.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENT

06.1 Médicaments

Deux vaccins sont indiqués, commercialisés et recommandés en France en prévention des infections à pneumocoque :

- Le vaccin polysidique 13-valent (VPC13) PREVENAR 13, conjugué à une protéine permettant d'augmenter son pouvoir immunogène et qui contient les sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F
- Le vaccin polysaccharidique 23-valent (VPP23) PNEUMOVAX, non conjugué et qui contient les sérotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.

PNEUMOVAX induit une immunogénicité protectrice jusqu'à 5 ans après la vaccination vis-à-vis de 23 sérotypes. Au contraire PREVENAR 13, grâce à son caractère conjugué induit une immunogénicité plus intense et plus durable dans le temps pour la plupart des 13 sérotypes qu'il contient. Par ailleurs, le caractère conjugué permet une action sur le portage pharyngé des pneumocoques et donc un effet indirect potentiel de la vaccination par un phénomène d'immunité de groupe en cas de couverture vaccinale importante.

Concernant la revaccination, il a été démontré qu'une nouvelle injection de VPP23 précoce (<6 mois) entraîne une hypo-réactivité. En revanche une injection tardive (5 à 10 ans après la première vaccination) entraîne une réponse satisfaisante.

De même, une revaccination précoce avec le VPC13 après une primovaccination par VPP23 entraîne une réponse amoindrie, avec une réponse d'autant plus faible que le délai est court (<1 an). Inversement, une injection de VPP23 après vaccination par VPC induit une très bonne réponse immune et a une efficacité confirmée à condition d'observer un délai de 8 semaines entre les deux injections³.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Composition	CPT* identique	Indication AMM	Recommandation
PNEUMOVAX (vaccin pneumococcique polysidique) <i>MSD Vaccins</i>	Vaccin non conjugué incluant 23 sérotypes de <i>S.pneumoniae</i> : 12 sérotypes communs avec VPC13 : 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F 11 sérotypes additionnels par rapport au VPC13 : 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, 33F	Non	Immunisation active contre les maladies à pneumocoques chez les enfants à partir de 2 ans, les adolescents et les adultes	Vaccination contre les infections à pneumocoques chez les adultes et les enfants à risque âgés de plus de 2 ans. <u>Schéma vaccinal recommandé chez l'adulte :</u> 1/ Pas de vaccination antérieure : VPC13 puis VPP23 (> 8 semaines) 2/ Vaccination antérieure : - Avec VPP23 uniquement : VPC13 - Avec la séquence VPC13-VPP23 : VPC13 (> un an après VPP23). Puis nouvelle injection de VPP 23 possible en respectant un délai de 5 ans après la précédente injection de ce même vaccin.

*classe pharmaco-thérapeutique

De par son mécanisme immunogène, PNEUMOVAX n'est pas un comparateur cliniquement pertinent de PREVENAR 13. Ces deux vaccins se complètent et sont administrés de manière séquentielle.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Le laboratoire a fourni une synthèse des principales recommandations internationales concernant la vaccination des adultes en prévention des infections invasives et des pneumonies à pneumocoque.

Pays	Population concernée	Schéma vaccinal	Date de la recommandation	Prise en charge VPC13
Allemagne	- Adultes immunodéprimés - Adultes à risque de méningite à pneumocoque en raison d'un corps étranger	VPC13-VPP23 (6 à 12 mois après)	23/08/2018	Oui
	- Adultes atteints de maladies chroniques - Adultes de plus de 60 ans	VPP23	23/08/2018	Non
Belgique	- Adultes immunodéprimés, aspléniques, atteints d'une hémoglobinopathie, présentant une fuite de liquide céphalorachidien ou porteurs d'un implant cochléaire - Adultes âgés de 50 à 85 ans et atteints de maladie chronique cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique, alcoolisme	VPC13 puis VPP23 au moins 8 sem après	2014	Dossier en cours
Espagne	- Adultes âgés de 18 à 65 ans atteints d'hémodopathie, d'IRC, de syndrome néphrotique, de drépanocytose ou ayant bénéficié d'une transplantation d'organe pour la prévention des infections invasives et <u>non invasives</u> à pneumocoque.	VPC13 puis VPP23 après 12 mois (au moins 8 sem après)	09/08/2016	Oui
	- Adultes de plus de 50 ans atteints d'hémodopathie, d'IRC, de syndrome néphrotique, de drépanocytose ou ayant bénéficié d'une transplantation d'organe pour la prévention des infections invasives à pneumocoque.	VPC 13 puis VPP 23 après 12 mois (au moins 8 sem après)	17/07/2012	Oui
	- Adultes atteints de pathologie chronique cardiaque, pulmonaires ou hépatique ou d'alcoolisme chronique	VPP23	-	Non
Italie	- Adultes âgés de 18 à 65 ans à risque très élevé - Sujets de plus de 65 ans à risque très élevé	VPC13-VPP23 (2 mois après)	2017	Oui
Pays-Bas	- Adultes âgés de 18 à 60 ans à haut risque	VPP23	1982	Non
	- Adultes âgés de 60 à 75 ans	VPP23 de préférence	2018	Non
Royaume-Uni	- Sujets âgés de plus de 10 ans gravement immunodéprimés	VPC 13-VPP23 (2 mois après)	2013-2014	Oui
Suisse	- Adultes à risque	VPC13	2016	Non
Canada	- Adultes immunodéprimés (selon les régions)	VPC13-VPP23	-	Oui
	- Sujets âgés de plus de 65 ans - Adultes à haut risque d'infection à pneumocoque en raison d'une pathologie chronique	VPP23	-	Non
Etats-Unis	- Adultes immunodéprimés - Adultes âgés de plus de 65 ans	VPC13-VPP23 (>8 sem après)	2012 et 2014	Oui

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Indication AMM	SMR	ASMR
<p><u>Indication du 9 décembre 2009 :</u> Immunisation active pour la prévention des maladies invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans.</p>	<p><u>Avis du 10 mars 2010</u> Important</p>	<p>ASMR I pour la prévention des infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> dans la prise en charge des enfants dont la vaccination est recommandée</p> <p>ASMR V Pour la prévention des otites moyennes aiguës et des pneumonies sans confirmation microbiologique du diagnostic, dans la prise en charge des enfants dont la vaccination est recommandée par le HCSP</p>
<p><u>Extension d'indication du 24 octobre 2011 :</u> Immunisation active pour la prévention des infections invasives, causées par <i>S.pneumoniae</i> chez les adultes âgés de 50 ans et plus.</p>	<p><u>Avis du 10 juillet 2013</u> Important</p>	<p>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</p>
<p><u>Extension d'indication du 20 décembre 2012 :</u> 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.</p>	<p><u>Avis du 18 décembre 2013</u> Important</p>	<p>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</p>
<p><u>Extension d'indication du 9 juillet 2013 :</u> Immunisation active pour la prévention des infections invasives, causées par <i>S.pneumoniae</i> chez les adultes âgés de 18 à 49 ans.</p>	<p><u>Avis du 18 décembre 2013</u> Important</p>	<p>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</p>
<p><u>Extension d'indication du 26 février 2015 :</u> Immunisation active pour la prévention de la pneumonie causée par <i>S.pneumoniae</i> chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées.</p>	<p>Indication concernée par le présent avis</p>	<p>Indication concernée par le présent avis</p>

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'extension d'indication de PREVENAR 13 à la prévention des infections non invasives à pneumocoques (pneumonies) chez les adultes et les personnes âgées repose sur les résultats de l'étude CAPITA (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults).

09.1 Efficacité

Etude CAPITA (6115A1-3006) ¹¹	
Type d'étude	Etude de phase IV, randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle
Date et durée	Date de première visite du premier patient : 15 septembre 2008 Date de dernière visite du dernier patient : 1 ^{er} octobre 2013
Objectif	Evaluer l'efficacité de PREVENAR 13 en prévention des pneumonies à pneumocoque et des infections invasives à pneumocoque.
METHODE	
Critères d'inclusion	<p>Critères d'inclusions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 65 ans - Suivi par un médecin généraliste <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Précédente vaccination par un vaccin anti pneumococcique - Vaccination contre la grippe dans les 7 jours précédents l'inclusion - Immunodépression - Séjour en maison de retraite ou en établissement de soins de longue durée
Cadre et lieu de l'étude	Etude monocentrique conduite aux Pays Bas (pays où le vaccin VPP23 n'est pas recommandé).
Groupes de traitement	Chaque sujet recevait une dose (0,5 mL) de PREVENAR 13 ou de placebo.
Critères de jugements	<p>Principal : 1^{er} épisode de pneumonie aiguë communautaire à pneumocoque (invasive ou non) à sérotype vaccinal confirmé (PCP-SV)¹².</p> <p>Secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{er} épisode de pneumonie aiguë communautaire à pneumocoque non bactériémique / non invasive à sérotype vaccinal confirmé (PCP-SV NB/NI), - 1^{er} épisode d'infection invasive à pneumocoque à sérotype vaccinal. <p>Exploratoires d'intérêt particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{er} épisode PCP confirmée, tous sérotypes (vaccinaux ou non), - 1^{er} épisode PCP non bactériémique / non invasive confirmée, tous sérotypes, - 1^{er} épisode de pneumonie aiguë communautaire toutes causes (<i>S.pneumoniae</i> ou non) - Décès.
Nombre de sujets nécessaires	La taille de l'échantillon a été estimée à 85 000 sujets (42 500 par groupe) pour obtenir environ 156 premiers événements PCP-SV confirmés en <i>Per Protocol</i> après au moins deux ans de suivi.
Populations d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> - mITT (<i>Intention de traité modifiée</i>) : sujets ayant eue un épisode de pneumonie aiguë communautaire ou d'IIP (sur la base de critères cliniques, radiologiques et microbiologiques) au moins 14 jours après la vaccination. - PP (<i>Per Protocol</i>) : sujets de la population mITT, ayant reçu une dose de vaccin à l'âge de 65 ans ou plus, sans critères de déviation au protocole connus (autre vaccin pneumococcique administré, survenue d'une immunodépression, d'un cancer du poumon ou d'une obstruction bronchique).
Analyse statistique	L'analyse principale des critères de jugement d'efficacité a porté sur la population PP. Le vaccin était considéré comme efficace en prévention des PCP-SV lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance ajusté bilatéral à 95% était supérieure à 0.

¹¹ M.J.M. Bonten, S.M. Huijts, M. Bolkenbaas and al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2015 ; 372 : 1114-1125

¹² Culture de *S.pneumonia* SV à partir d'échantillons sanguins, de liquide pleural et/ou d'autres sites stériles OU résultats positifs au test SSUAD (sérotype vaccinal).

RESULTATS

Nombre de sujets analysés	84 496 sujets de 65 ans et plus ont été vaccinés une seule fois : - PREVENAR 13 : 42 240 sujets - Placebo : 42 256 sujets																																																																																										
Durée du suivi	La durée moyenne de suivi a été de 3,97 ans.																																																																																										
Caractéristiques des patients	L'âge médian des sujets à l'inclusion était de 72 ans : 69% avaient moins de 75 ans, 28% entre 75 et 85 ans et 4% avaient 85 ans ou plus. Les groupes VPC13 et placebo étaient comparables au début de l'étude.																																																																																										
	<p>Tableau 1. Principaux antécédents médicaux des sujets âgés de plus 65 ans aux Pays-Bas et des sujets inclus dans l'étude CAPITA</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Pays-Bas en 2009</th> <th colspan="2">CAPITA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Effectif</td> <td>N (≥65 ans) = 2 471 815</td> <td colspan="2">N = 84 492</td> </tr> <tr> <td>Antécédents médicaux (%)</td> <td> Asthme, bronchique chronique, BPCO 11,8 Diabète type 1 1,8 Diabète type 2 11,8 Maladie cardiaque 7,3 Tabagisme 15,0 </td> <td> ≥ 1 antécédent ci-dessous Asthme 4,9 Diabète insulino-dépendant 3,2 Diabète non insulino-dépendant 9,3 Maladie cardiaque 25,4 Maladie pulmonaire 10,2 Tabagisme 12,3 </td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Population	Pays-Bas en 2009	CAPITA		Effectif	N (≥65 ans) = 2 471 815	N = 84 492		Antécédents médicaux (%)	Asthme, bronchique chronique, BPCO 11,8 Diabète type 1 1,8 Diabète type 2 11,8 Maladie cardiaque 7,3 Tabagisme 15,0	≥ 1 antécédent ci-dessous Asthme 4,9 Diabète insulino-dépendant 3,2 Diabète non insulino-dépendant 9,3 Maladie cardiaque 25,4 Maladie pulmonaire 10,2 Tabagisme 12,3																																																																															
Population	Pays-Bas en 2009	CAPITA																																																																																									
Effectif	N (≥65 ans) = 2 471 815	N = 84 492																																																																																									
Antécédents médicaux (%)	Asthme, bronchique chronique, BPCO 11,8 Diabète type 1 1,8 Diabète type 2 11,8 Maladie cardiaque 7,3 Tabagisme 15,0	≥ 1 antécédent ci-dessous Asthme 4,9 Diabète insulino-dépendant 3,2 Diabète non insulino-dépendant 9,3 Maladie cardiaque 25,4 Maladie pulmonaire 10,2 Tabagisme 12,3																																																																																									
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>Tableau 2. Etude CAPITA – Episodes de pneumonies communautaires à pneumocoque à sérotype vaccinal (PCP-SV) (population PP)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Objet de la visite</th> <th>VPC13 N = 42 240</th> <th>Placebo N = 42 256</th> <th>Total N = 84 496</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Suspicion de pneumonie</td> <td>1 541</td> <td>1 668</td> <td>3 209</td> </tr> <tr> <td>≥ 14 jours après la vaccination</td> <td>1 528</td> <td>1 651</td> <td>3 179</td> </tr> <tr> <td>répondant aux critères cliniques</td> <td>1 486</td> <td>1 623</td> <td>3 179</td> </tr> <tr> <td>" critères radiologiques</td> <td>955</td> <td>1 021</td> <td>1 976</td> </tr> <tr> <td>" à un critère additionnel</td> <td>1 495</td> <td>1 620</td> <td>3 115</td> </tr> <tr> <td>Pneumonie aigue communautaire</td> <td>876</td> <td>938</td> <td>1 814</td> </tr> <tr> <td>PCP</td> <td>144</td> <td>185</td> <td>329</td> </tr> <tr> <td>PCP-SV</td> <td>70</td> <td>112</td> <td>182</td> </tr> <tr> <td>PCP-SV population PP</td> <td>53</td> <td>92</td> <td>145</td> </tr> <tr> <td>1^{er} épisode de PCP-SV population PP</td> <td>49</td> <td>90</td> <td>139</td> </tr> <tr> <td>Age < 75 ans</td> <td>28</td> <td>59</td> <td>87</td> </tr> <tr> <td>Age ≥ 75 ans</td> <td>21</td> <td>31</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>Age ≥ 75 ans et <85 ans</td> <td>15</td> <td>28</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>Age ≥ 85 ans</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Homme</td> <td>34</td> <td>61</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>Femme</td> <td>15</td> <td>29</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>Fumeur</td> <td>12</td> <td>20</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Non-fumeur</td> <td>37</td> <td>70</td> <td>107</td> </tr> </tbody> </table> <p>Un premier épisode de pneumonie, confirmé par une radiographie pulmonaire ayant nécessité une hospitalisation, a été diagnostiqué chez environ 2% des sujets (n=1 814). Parmi ces cas, 329 correspondaient une pneumonie communautaire à pneumocoque (PCP) confirmée et 182 PCP à sérotype vaccinal (SV).</p> <p>Tableau 3. Etude CAPITA – Efficacité protectrice vis-à-vis des PCP-SV (population PP)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total</th> <th>VPC13 N = 42 240</th> <th>Placebo N = 42 256</th> <th>Efficacité (%)</th> <th>IC 95%</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1^{er} épisode PCP-SV</td> <td>139</td> <td>49</td> <td>90</td> <td>45,6</td> <td>[21,8 ; 62,5]</td> <td>0,0006</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Intervalle de confiance d'après la méthode statistique de Clopper-Pearson</p> <p>Dans la population PP, 139 cas correspondant à un premier épisode de PCP-SV ont été recueillis : 49 dans le groupe VPC13 et 90 dans le groupe placebo soit une efficacité protectrice contre les PCP-SV de 45,6% (IC 95 % [21,8 ; 62,5] ; p<0,0006). La réduction absolue de cas de PCP-SV pour 1 000 personnes-année n'a pas été estimée. Les sérotypes 1, 3, 7F et 19A ont été les plus fréquemment identifiés dans les 2 groupes.</p>	Objet de la visite	VPC13 N = 42 240	Placebo N = 42 256	Total N = 84 496	Suspicion de pneumonie	1 541	1 668	3 209	≥ 14 jours après la vaccination	1 528	1 651	3 179	répondant aux critères cliniques	1 486	1 623	3 179	" critères radiologiques	955	1 021	1 976	" à un critère additionnel	1 495	1 620	3 115	Pneumonie aigue communautaire	876	938	1 814	PCP	144	185	329	PCP-SV	70	112	182	PCP-SV population PP	53	92	145	1^{er} épisode de PCP-SV population PP	49	90	139	Age < 75 ans	28	59	87	Age ≥ 75 ans	21	31	52	Age ≥ 75 ans et <85 ans	15	28	43	Age ≥ 85 ans	6	3	9	Homme	34	61	95	Femme	15	29	44	Fumeur	12	20	32	Non-fumeur	37	70	107		Total	VPC13 N = 42 240	Placebo N = 42 256	Efficacité (%)	IC 95%	p	1 ^{er} épisode PCP-SV	139	49	90	45,6	[21,8 ; 62,5]	0,0006
	Objet de la visite	VPC13 N = 42 240	Placebo N = 42 256	Total N = 84 496																																																																																							
Suspicion de pneumonie	1 541	1 668	3 209																																																																																								
≥ 14 jours après la vaccination	1 528	1 651	3 179																																																																																								
répondant aux critères cliniques	1 486	1 623	3 179																																																																																								
" critères radiologiques	955	1 021	1 976																																																																																								
" à un critère additionnel	1 495	1 620	3 115																																																																																								
Pneumonie aigue communautaire	876	938	1 814																																																																																								
PCP	144	185	329																																																																																								
PCP-SV	70	112	182																																																																																								
PCP-SV population PP	53	92	145																																																																																								
1^{er} épisode de PCP-SV population PP	49	90	139																																																																																								
Age < 75 ans	28	59	87																																																																																								
Age ≥ 75 ans	21	31	52																																																																																								
Age ≥ 75 ans et <85 ans	15	28	43																																																																																								
Age ≥ 85 ans	6	3	9																																																																																								
Homme	34	61	95																																																																																								
Femme	15	29	44																																																																																								
Fumeur	12	20	32																																																																																								
Non-fumeur	37	70	107																																																																																								
	Total	VPC13 N = 42 240	Placebo N = 42 256	Efficacité (%)	IC 95%	p																																																																																					
1 ^{er} épisode PCP-SV	139	49	90	45,6	[21,8 ; 62,5]	0,0006																																																																																					

Tableau 4. Etude CAPITA – Critères de jugements secondaires (population PP)						
	Total	VPC13 N = 42 240	Placebo N = 42 256	Efficacité (%)	IC 95%*	p
1 ^{er} épisode PCP-SV NB/NI	93	33	60	45,0	[14,2 ; 65,3]	0,0067
1 ^{er} épisode d'IIP-SV	35	7	28	75	[41,4 ; 90,8]	0,0005

* Intervalle de confiance d'après la méthode statistique de Clopper-Pearson

Dans la population PP, 33 cas de PCP-SV non bactériémiques / non invasives ont été rapportées dans le groupe VPC13 contre 60 dans le groupe placebo soit une efficacité protectrice vis-à-vis des PCP-SV non invasives de 45,0% (IC 95% [14,2 ; 65,3] ; p=0,0067). Dans cette même population, 7 cas d'IIP à sérotype vaccinal ont été identifiées dans le groupe VPC13 contre 28 dans le groupe placebo soit une efficacité protectrice vis-à-vis des IIP-SV de 75,0% (IC 95% [41,4 ; 90,8] ; p=0,0005).

Tableau 5. Etude CAPITA – Critères de jugements exploratoires (population PP)					
	Total	VPC13 N = 42 240	Placebo N = 42 256	Efficacité (%)	IC 95%
1 ^{er} épisode PCP tous sérotypes	244	100	144	30,6	[9,75 ; 46,7]
1 ^{er} épisode PCP NB/NI tous sérotypes	153	66	87	24,1	[-5,68 ; 45,8]
1 ^{er} épisode pneumonie toutes causes	1 534	747	787	5,1	[-5,1 ; 14,2]

* Intervalle de confiance d'après la méthode statistique de Benjamini et Hochberg

La durée de l'efficacité protectrice contre un premier épisode de PCP-SV, de PCP-SV NB/NI et d'IIP-SV s'est prolongée pendant les 4 années de l'étude.

Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes concernant la prévention des décès toutes causes ou liée à une infection à pneumocoque.

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires et exploratoires

09.2 Effets indésirables

► Données issues de l'étude CAPITA

Les événements indésirables les plus fréquemment signalés ont été des réactions locales de type rougeur, douleur, gonflement du point d'injection et des réactions systémiques modérées de type fièvre, fatigue et céphalées.

Aucun des événements indésirables graves rapportés pendant l'étude n'a été considéré comme lié à l'injection de PREVENAR 13.

► Données issues du RCP

La fréquence des effets indésirables semble globalement similaire dans les différents groupes d'âges. Les adultes âgés de plus de 65 ans (quel que soit leur statut de vaccination pneumococcique antérieur) ont cependant présenté moins d'effets indésirables que les adultes plus jeunes. Les effets les plus fréquents ont été des vomissements, de la fièvre, une douleur/sensibilité au site de vaccination ainsi qu'une limitation importante des mouvements du bras.

► Plan de gestion des risques (PGR)

Les risques importants chez l'adulte et suivis dans le cadre du PGR associé à l'AMM sont : réactions anaphylactiques, hypersensibilité et manque d'efficacité.

► Données de la base de surveillance Américaine VAERS

Suite à de nouvelles recommandations vaccinales aux Etats-Unis, 16 millions de doses de PREVENAR 13 ont été administrées chez des adultes entre juin 2012 et décembre 2015. Pendant

cette période, 2 976 événements ont été recueillis. Les événements indésirables les plus fréquents ont été : douleur au site d'injection, érythème, gonflement au site d'injection, fièvre.

09.3 Résumé & discussion

PREVENAR 13 est un vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13-valent disposant d'une AMM depuis 2013 chez l'adulte à partir de 18 ans pour la prévention infections invasives à pneumocoques (IIP). Dans cette indication, la vaccination était recommandée en France jusqu'en 2017 uniquement aux immunodéprimés⁵ ainsi qu'aux patients atteints de syndrome néphrotique, personnes porteuses d'une brèche ostéoméningée, d'un implant cochléaire ou candidates à une implantation.

Son extension d'indication à la prévention des pneumonies chez les adultes et les personnes âgées repose sur les résultats de l'étude CAPITA.

Cette étude réalisée aux Pays-Bas, a évalué l'efficacité de PREVENAR 13 versus placebo en prévention des pneumonies à pneumocoque et des infections invasives à pneumocoque chez 84 496 sujets âgés de plus de 65 ans. Dans cette étude, le nombre de PCP-SV (pneumonie communautaire à pneumocoque de sérotype vaccinal) a été de 49 dans le groupe VPC13 contre 90 dans le groupe placebo correspondant à une efficacité protectrice contre les PCP-SV de 45,6% (IC 95 % [21,8 ; 62,5] ; $p < 0,0006$). Les sérotypes 1, 3, 7F et 19A ont été les plus fréquemment identifiés dans les 2 groupes. Cette efficacité a été maintenue pendant la durée de l'étude, soit 4 ans en moyenne. Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes concernant les pneumonies toutes causes et la mortalité.

Le profil de tolérance de PREVENAR 13 chez adultes est globalement comparable à celui des autres classes d'âge. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : vomissements, fièvre, douleur/sensibilité au site de vaccination ainsi qu'une limitation importante des mouvements du bras.

Ces données sont à mettre en perspective avec :

- la pertinence clinique du critère de jugement principal de l'étude CAPITA (survenue de pneumonie à pneumocoque de sérotype vaccinal uniquement) alors que l'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité de PREVENAR 13 en prévention des pneumonies à pneumocoque (tous sérotypes confondus) ;
- le phénomène de remplacement sérotypique observé en France depuis l'introduction du vaccin VPC13 (augmentation des cas dus à des souches de sérotypes non couverts par le vaccin) ;
- les taux de couverture vaccinale qui seront obtenus dans les populations recommandées en France.

Par ailleurs, elles ne permettent pas de répondre aux interrogations concernant :

- le maintien de l'efficacité vaccinale dans le temps (la durée moyenne de suivi de l'étude CAPITA ne permettant pas de détecter une éventuelle réduction de l'efficacité en raison du faible nombre de cas observés la 4^{ème} année) ;
- l'efficacité de la stratégie de vaccination associant VPC13 et VPP23 avec un délai minimal de 8 semaines.

Suite à cette extension d'indication, la recommandation vaccinale a été étendue aux patients porteurs d'une maladie ou condition sous-jacente prédisposant à la survenue d'une infection à pneumocoque⁶.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, mais également des données épidémiologiques françaises, l'impact de la vaccination des adultes par PREVENAR 13 sur la morbi-mortalité liée aux pneumonies à pneumocoque dans cette population ne peut être estimé.

Cependant, l'impact direct et indirect de ce vaccin sur la survenue d'infections à pneumocoques, contribue à répondre au besoin médical dans la prévention de cette infection et de ses complications chez les adultes à risque.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En 2013, le HCSP a recommandé la vaccination contre les infections invasives à pneumocoques avec une dose de VPC13, suivie d'une dose de VPP23 avec un délai minimal de 8 semaines, pour les personnes immunodéprimées ainsi que les personnes atteintes de syndrome néphrotique, porteuses d'une brèche ostéoméningée, d'un implant cochléaire ou candidates à une implantation⁴.

En 2017, de nouvelles données d'efficacité et notamment l'étude CAPITA dans la prévention des pneumonies à pneumocoques ont conduit le HCSP a recommandé la vaccination contre les infections invasives et les pneumonies à pneumocoques pour les personnes immunodéprimées ainsi que les patients porteurs d'une maladie ou condition sous-jacente prédisposant à la survenue d'une infection à pneumocoque, selon les schémas suivants :

- Pour les personnes non antérieurement vaccinées : primo-vaccination par une dose de VPC13 suivie d'une dose de VPP23 avec un délai minimal de 8 semaines ;
- Pour les personnes vaccinées uniquement avec le VPP23 : vaccination par une dose de VPC13 en respectant un délai minimal d'un an après l'injection de VPP23.

Les personnes déjà vaccinées suivant la séquence VPC13-VPP23 pourront recevoir une nouvelle injection de VPP23 en respectant un délai de 5 ans après la précédente injection de ce même vaccin. La nécessité de revaccinations ultérieures sera réexaminée en fonction de la disponibilité de données d'efficacité de cette mesure^{3,6}.

Les données disponibles actuellement ne permettent pas de recommander de revaccinations ultérieures, mais ces recommandations sont susceptibles d'évoluer.

Place de PREVENAR 13 dans la stratégie

PREVENAR 13 (VPC13) doit être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur dans la prévention des infections à pneumocoques chez l'adulte, consistant à vacciner les personnes immunodéprimées ainsi que les patients porteurs d'une maladie ou condition sous-jacente prédisposant à la survenue de ces infections avec la séquence VPC13-VPP23.

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

011.1 Service Médical Rendu

► Les pneumonies à pneumocoque sont source de complications et peuvent entraîner des hospitalisations et mettre en jeu le pronostic vital des patients.

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

► Le rapport efficacité / effets indésirables de PREVENAR 13 est important

► Il existe un autre vaccin anti-pneumococcique utilisable chez les patients adultes : 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 VPP23, bien que moins immunogène, reste la seule protection contre les 10 sérotypes non présents dans PREVENAR 13, en particulier contre le sérotype 8 émergeant actuellement.

► PREVENAR 13 peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur, consistant à prévenir les infections à pneumocoques et leurs complications.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'incidence des pneumonies à pneumocoques (estimée à 150 cas pour 100 000 habitants en France) ;
- de leur gravité moindre par rapport aux infections invasives (bactériémies, méningites) mais pouvant entraîner des complications graves et des hospitalisations ;
- du besoin médical dans la prévention des pneumonies à pneumocoque chez les adultes à risque, très exposés ou particulièrement réceptifs aux infections à pneumocoques ou à leurs complications ;
- de l'efficacité de PREVENAR 13 en prévention des pneumonies aiguës communautaires à pneumocoque de sérotype vaccinal, mais de l'impossibilité d'estimer l'impact de son utilisation chez l'adulte en termes de morbi-mortalité liée aux pneumonies à pneumocoque dans cette population ;
- de sa tolérance satisfaisante, comparable de celle du VPP23 ;
- des incertitudes concernant le phénomène de remplacement sérotypique, de l'efficacité de la stratégie vaccinale associant VPC13 et VPP23 et son maintien dans le temps ;
- de l'impact potentiel de la vaccination sur l'organisation des soins ;

PREVENAR 13 est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, sous réserve d'une couverture vaccinale optimale dans les populations pour lesquelles la vaccination est recommandée.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PREVENAR 13 est important dans la prévention des pneumonies à pneumocoque chez les sujets âgés de 18 ans et plus pour lesquels la vaccination est recommandée (adultes immunodéprimés et adultes porteurs d'une des maladies ou conditions sous-jacentes prédisposant à la survenue d'une infection à pneumocoque).

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 dans cette population.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'efficacité observée en prévention des pneumonies aiguës communautaires à pneumocoques dues à un sérotype vaccinal dans la population des sujets âgés de 65 ans et plus (45,6% ; IC 95 % [21,8 ; 62,5] ; $p < 0,0006$), avec un profil de tolérance satisfaisant,
- des données limitées dans certaines populations à risque ciblées par les recommandations vaccinales, notamment les immunodéprimés et les sujets âgés de moins de 65 ans,
- de la nécessité d'associer PREVENAR 13 au vaccin non conjugué VPP23 pour augmenter la couverture sérotypique et de l'absence d'études ayant évalué l'efficacité clinique de cette stratégie vaccinale,
- du constat de l'émergence de nouveaux sérotypes non vaccinaux,

PREVENAR 13 n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prévention des pneumonies à pneumocoque chez les sujets âgés de 18 ans et plus pour lesquels la vaccination est recommandée (immunodéprimés et patients porteurs d'une des maladies ou conditions sous-jacentes prédisposant à la survenue d'une infection à pneumocoque).

011.3 Population cible

Suite à l'extension d'indication de février 2015 et à l'avis du HCSP de mars 2017, la population cible de PREVENAR 13 est étendue à certaines populations à risque de développer une infection à pneumocoque.

Outre les patients immunodéprimés⁵, les patients atteints de syndrome néphrotique et les personnes porteuses d'une brèche ostéoméningée, d'un implant cochléaire ou candidates à une implantation, la vaccination est désormais recommandée aux patients porteurs d'une des maladies ou conditions sous-jacentes prédisposant à la survenue d'une infection à pneumocoque⁶ (suivi d'une dose de VPP23 réalisée avec un délai minimal de 8 semaines).

Dans son rapport du 10 mars 2017, le HCSP présente les données de l'INSEE et de l'assurance maladie permettant d'estimer :

- La population des adultes de 18 ans et plus résidant en France métropolitaine en 2013 à 50 059 931 (données INSEE, 2015) ;
- La prévalence des patients immunodéprimés⁵ à 0,8% de cette population (données ALD 2013) ;
- La prévalence des patients porteurs d'une des maladies ou conditions sous-jacentes prédisposant à la survenue d'une infection à pneumocoque⁶ à 11,7% de cette population (données ALD 2013) ;
- La couverture vaccinale chez les patients immunodéprimés pour lesquels la vaccination par VPC13 était déjà recommandée à 20%.

Sur cette base et après actualisation avec les données INSEE France entière au 1^{er} janvier 2019, la population âgée de 18 ans et plus éligible à la vaccination anti-pneumococcique par PREVENAR 13 (immunodéprimés et patients porteurs d'une des maladies ou conditions sous-jacentes prédisposant à la survenue d'une infection à pneumocoque) serait d'environ 6 500 000 patients.

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription et d'utilisation.

► Autre demande

La Commission souligne l'importance du suivi épidémiologique réalisé par le Centre National de Référence des pneumocoques.