

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

vaccin pneumococcique polyosidique conjugué
(20-valent, adsorbé) ou VPC20

PREVENAR 20,

suspension injectable en seringue préremplie

Modification des conditions de l'inscription à la
suite de l'actualisation des recommandations
de la HAS de 2024

Adopté par la Commission de la transparence le 9 avril 2025

- Infections à pneumocoques
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement dans l'immunisation active pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus, selon les recommandations vaccinales de la HAS du 19 décembre 2024

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission de la transparence considère que PREVENAR 20 (vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (20-valent, adsorbé) ou VPC 20) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur. Il doit être utilisé dans l'immunisation active pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les personnes âgées de 18 ans et plus, à savoir (cf. rubrique 5.1) :</p> <ul style="list-style-type: none">– l'élargissement des critères de vaccination antipneumococcique à toutes les personnes âgées de 65 ans et plus, en raison de leur âge et de la présence accrue de comorbidités qui augmentent le risque de maladie pneumococcique dans ce groupe,– le maintien des critères d'éligibilité actuels pour les adultes âgés de 18 ans et plus présentant un risque accru d'infection invasive à pneumocoque.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service	L'actualisation de la stratégie vaccinale selon les recommandations de la HAS en vigueur datant du 19 décembre 2024, n'est pas de nature à modifier le niveau

médical rendu (ASMR)	d'amélioration du service médical rendu (ASMR V selon l'avis du 18/10/2023) dans l'immunisation active pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les personnes âgées de 18 ans et plus.
Population cible	<p>La population cible serait au maximum d'environ 17 000 000 personnes.</p> <p>Le calcul de cette population cible ne tient pas compte de la couverture vaccinale. Une partie de cette population étant déjà vaccinée, la population susceptible de recevoir PREVENAR 20 sera vraisemblablement plus restreinte.</p>
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	<p>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 pneumococciques.</p> <p>La HAS, dans ses recommandations de décembre 2024, préconise que des études soient réalisées afin d'estimer avec plus de précision la couverture vaccinale. La HAS recommande que des programmes de vaccinations soient organisés pour maximiser la couverture vaccinale à la fois pour les adultes à risque âgés de 18 ans et plus ainsi que pour tous les adultes âgés de 65 ans et plus.</p> <p>Aussi, conformément aux recommandations vaccinales de la HAS de juillet 2023, la Commission rappelle l'importance de conduire des études, notamment d'efficacité en vie réelle, pour documenter la protection à long terme conférée par un vaccin polysidique conjugué (VPC).</p>

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie	6
2.2 Prise en charge actuelle	12
2.3 Couverture du besoin médical	15
3. Synthèse des données	15
3.1 Données disponibles	16
3.2 Synthèse des données des données d'immunogénicité, d'interchangeabilité et de co-administration	17
3.2.1 Données d'immunogénicité	17
3.2.2 Données d'interchangeabilité	19
3.2.3 Données de co-administration	19
3.3 Profil de tolérance	20
3.4 Synthèse des données d'utilisation	26
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	26
3.6 Programme d'études	26
4. Discussion	27
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	27
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	27
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	28
5.3 Service Médical Rendu	29
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	30
5.5 Population cible	30
5.6 Demande de données	30
5.7 Autres recommandations de la Commission	31
6. Annexes	31

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Modification des conditions d'inscription à la suite de l'actualisation des recommandations relatives à l'immunisation active pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les personnes âgées de 18 ans et plus par la HAS et publiées en 2024.
Précisions	<p>La HAS s'est autosaisie et a inscrit à son programme de travail de 2024, l'examen de l'élargissement des critères d'éligibilité à la vaccination contre l'infection pneumococcique à tous les adultes âgés de 65 ans et plus, indépendamment de leurs facteurs de risque.</p> <p>L'élargissement des critères d'éligibilité à la vaccination antipneumococcique à l'ensemble des adultes seniors (sur un seul critère d'âge indépendamment de la présence ou non de maladie sous-jacente augmentant le risque d'IIP), est une approche de simplification du calendrier vaccinal dont l'objectif premier est d'accroître la couverture vaccinale afin d'optimiser la protection contre les infections à pneumocoques dans cette tranche d'âge particulièrement vulnérable.</p> <p>La HAS a actualisé ses recommandations vaccinales en date du 19/12/2024 ayant pour conséquence l'élargissement des critères d'éligibilité de vaccination antipneumococcique à toutes les personnes âgées de 65 ans et plus, tout en maintenant les critères d'éligibilité actuels pour les adultes âgés de 18 ans à 64¹.</p>
Indication concernée par l'évaluation	Périmètre de l'indication concerné par la demande : « Immunisation active pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les personnes âgées de 18 ans et plus. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé) (J07AL02)</p> <p>PREVENAR 20, suspension injectable en seringue préremplie</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml + 1 aiguille (CIP : 34009 302 478 5 3) – 10 seringues préremplies en verre de 0,5 mL + 10 aiguilles (CIP : 34009 302 478 6 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	PFIZER
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	14/02/2022 (procédure centralisée) : obtention sous l'ancienne dénomination commerciale APEXXNAR (VPC20)
Conditions et statuts	<p>– Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	<p>« PREVENAR 20 doit être administré en dose unique aux personnes âgées de 18 ans et plus. La nécessité d'une revaccination avec une dose ultérieure de PREVENAR 20 n'a pas été établie. »</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP</p>

¹ Haute Autorité de Santé - Élargissement des critères d'éligibilité à la vaccination antipneumococcique chez les adultes - Recommandation vaccinale

Classe pharmaco-thérapeutique	Il s'agit d'un vaccin pneumococcique polysidique conjugué à une protéine porteuse CRM.
Mécanisme d'action	<p>PREVENAR 20 contient 20 polysaccharides capsulaires pneumococciques, tous conjugués à une protéine vectrice CRM, qui modifie la réponse immunitaire au polysaccharide, passant d'une réponse indépendante des lymphocytes T à une réponse dépendante des lymphocytes T. La réponse dépendante des lymphocytes T entraîne à la fois une augmentation de la réponse en anticorps et la génération de lymphocytes B à mémoire, ce qui permet une réponse anamnétique (rappel) lors d'une nouvelle exposition à la bactérie.</p> <p>La vaccination avec PREVENAR 20 induit la production d'anticorps sériques et une mémoire immunologique contre les sérotypes contenus dans le vaccin. Chez les adultes, les niveaux d'anticorps circulants qui sont en corrélation avec la protection contre les maladies pneumococciques n'ont pas été clairement définis.</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pour l'Europe : <ul style="list-style-type: none"> • Royaume-Uni : prise en charge chez la population adulte à risque et la population générale à partir de 65 ans • Allemagne : prise en charge chez la population adulte à risque et la population générale à partir de 60 ans • Pays-Bas : prise en charge chez la population adulte à risque et la population générale à partir de 60 ans • Belgique : prise en charge chez la population adulte à risque et la population générale à partir de 65 ans • Espagne : prise en charge chez la population adulte à partir de 65 ans • Italie : prise en charge chez la population adulte à risque et la population générale à partir de 65 ans – Pour les Etats-Unis : l'AMM octroyée est la suivante « Immunisation active pour la prévention des infections invasives et de la pneumonie, causées par les sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, et 33F de <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les adultes âgés de plus de 18 ans. » <p>Immunisation active dans la prévention des pneumonies causées par les sérotypes 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, et 33F de <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les adultes âgés de plus de 18 ans. »</p>
Autres indications de l'AMM	<p>PREVENAR 20 (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)) est également indiqué dans « Immunisation active pour la prévention des maladies invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à moins de 18 ans. »</p> <p>(Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)</p>
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué PREVENAR 20 (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé) ou VPC20) alors nommé APEXXNAR dans l'indication suivante « Immunisation active pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les personnes âgées de 18 ans et plus » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V (Avis du 18/10/2023).
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 9 avril 2025. – Contributions de parties prenantes : non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie²

Description de la maladie

Les infections à pneumocoques sont causées par *Streptococcus pneumoniae*, une bactérie commensale des voies respiratoires supérieures (rhinopharynx) et sont possiblement opportunistes. Le rhinopharynx de l'Homme constitue son habitat naturel et son pouvoir pathogène est plus important chez les personnes ayant une ou plusieurs pathologies chroniques (diabète, pathologies pulmonaires, pathologies cardiaques, alcoolisme, personnes immunodéprimées, VIH/SIDA etc.). La transmission est interhumaine par contact direct et étroit avec une personne infectée ou porteuse.

Le pneumocoque est enveloppé d'une capsule polysaccharidique qui participe à sa pathogénicité (en s'opposant à l'opsono-phagocytose) et qui définit ses différents sérotypes dont plus de 90 ont été identifiés à ce jour. Parmi ces sérotypes, une trentaine circulent chez l'Homme entraînant des infections plus ou moins graves selon leur localisation et selon le statut immunitaire de la personne infectée. Les pneumocoques peuvent être responsables d'infections dans de nombreuses localisations du corps : l'oreille moyenne (otite) chez les enfants, les sinus (sinusite) chez l'adulte, les enveloppes du cerveau (méningite), le sang (bactériémie) et les poumons (pneumonie).

Lorsque les pneumocoques diffusent dans un site normalement stérile, tel que le sang (bactériémie ou septicémie) ou les méninges (méningites), les infections à pneumocoques sont dites invasives (IIP).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Infections non invasives à pneumocoques

Les infections à pneumocoques sont dites non invasives quand elles sont localisées aux voies respiratoires hautes et basses. La bactérie peut se propager au-delà du rhinopharynx de manière contiguë pour provoquer des infections de la sphère ORL ou être aspirée par les poumons causant une pneumonie.

➔ Infections à pneumocoques de la sphère ORL

Elles surviennent majoritairement chez les enfants de moins de 2 ans en raison de l'instabilité du microbiote à cet âge. Il peut s'agir de rhinopharyngite, de sinusite, d'amygdalite ou d'otite moyenne aiguë. Cette dernière représente la plus fréquente des infections bactériennes chez l'enfant à travers le monde. Elle est le plus souvent bénigne et peut être spontanément résolutive. L'antibiothérapie n'est pas systématiquement indiquée en raison des enjeux actuels de lutte contre les résistances bactériennes.

Toutefois, chez les sujets à risque, l'otite moyenne aiguë peut évoluer vers des complications locales graves comme la perforation tympanique dont le pneumocoque est le 3ème responsable derrière *Haemophilus influenzae* et le streptocoque du groupe A. Elle peut également évoluer vers une pneumonie voire une infection invasive grave.

² HAS. Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque. Place du vaccin pneumococcique polysaccharidique conjugué (20-valent, adsorbé) chez l'adulte. 27 juillet 2023

➔ Pneumonies aiguës communautaires (PAC)

Les pneumonies sont dites communautaires quand elles surviennent dans la communauté ou dans les 48 heures suivant une admission hospitalière.

Chez les adultes, la présentation clinique la plus fréquente des infections à pneumocoques est la pneumonie.

L'évolution vers des complications locales : empyème, abcès du poumon ou vers des formes invasives est possible chez les sujets à risque. Le diagnostic bactériologique n'étant pas systématique, on considère que les PAC à pneumocoques sont largement sous-déclarées.

Les PAC sont associées à un risque de mortalité à long terme.

Infections invasives à pneumocoques (IIP)

On parle d'IIP quand la bactérie diffuse au sein d'un site normalement stérile de l'organisme. Il s'agit le plus souvent d'une méningite, d'une bactériémie ou d'une septicémie. L'arthrite, l'endocardite ou la péritonite sont plus rares. Elles sont habituellement le fait d'un terrain fragile.

La mortalité des infections à pneumocoques varie de 10 à 30 % selon les études et augmente avec l'âge et la présence de facteurs de risque.

➔ Facteurs favorisant des IIP

Les infections à pneumocoques touchent le plus souvent les jeunes enfants, les personnes âgées et les personnes atteintes de maladies chroniques ou qui suivent un traitement qui diminue leurs défenses immunitaires contre les infections. En effet, le risque de survenue d'une infection à pneumocoques est multiplié par 4 en présence d'une pathologie chronique, telle qu'un diabète, une broncho-pneumopathie, une cardiopathie ou un alcoolisme et par 23 à 48 chez les patients immunodéprimés du fait d'un cancer ou d'une infection par le VIH/SIDA.

Le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a défini trois niveaux de risque des infections invasives à pneumocoques, mis à part le risque propre aux nourrissons³.

- **Le risque faible** : concerne les personnes immunocompétentes non affectées par l'une des pathologies les exposant particulièrement. Dans ce groupe, l'incidence des IIP augmente seulement avec l'âge.
- **Le risque intermédiaire** : personnes immunocompétentes atteintes des pathologies sous-jacentes suivantes :
 - Insuffisance respiratoire chronique : bronchopneumopathie obstructive, emphysème,
 - Insuffisances cardiaques chroniques et cardiopathies cyanogènes,
 - Asthme sévère sous traitement continu,
 - Insuffisance rénale,
 - Hépatopathies chroniques d'origine alcoolique ou non,
 - Diabète non équilibré par le simple régime,
 - Brèche ostéoméningée ou implant cochléaire (NB : concerne également les candidats à une implantation).
- **Le risque élevé** : personnes immunodéprimées
 - Aspléniques ou hypospléniques (dont les drépanocytoses majeures),
 - Atteintes de déficits immunitaires héréditaires,

³ HCSP. Avis relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque pour les adultes. 10 mars 2017. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=614>

- Infectées par le VIH, quel que soit le statut immunologique,
- Sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne,
- Transplantées ou en attente de transplantation d'organe solide,
- Greffées de cellules souches hématopoïétiques,
- Traitées par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique,
- Atteintes de syndrome néphrotique.

Épidémiologie

Infections non invasives à pneumocoques

Le pneumocoque est le principal agent pathogène responsable des PAC. D'après une revue de la littérature publiée en 2012, réalisée sur la base de données épidémiologiques européennes, 37,2 % des PAC en France étaient liées au pneumocoque⁴.

Une étude prospective observationnelle française, l'étude CAPA, a estimé, entre 2011 et 2012 (sur 886 patients), que l'incidence des PAC dans la population française adulte était de 4,7/1 000 habitants⁵.

Une étude rétrospective française réalisée sur les données du PMSI et ayant inclus les sujets de plus de 50 ans hospitalisés pour une PAC en 2014 a estimé à 9,2 % la mortalité hospitalière des pneumonies à pneumocoques, et à 19,8 % celle dans l'année suivant l'épisode⁶.

Infections invasives à pneumocoques (IIP)

➔ Tous sérotypes confondus

Selon une analyse de Santé publique France⁷, l'introduction du vaccin VPC13 dans le calendrier vaccinal du nourrisson en 2010 a été suivie jusqu'en 2014 d'une diminution des IIP chez les enfants de moins de 2 ans ciblés par les recommandations vaccinales, et, par un effet d'immunité de groupe, également chez les enfants plus âgés et les adultes (Figure 1).

Entre 2015 et 2019, une tendance à la hausse de l'incidence a été observée principalement liée à l'augmentation de l'incidence de plusieurs sérotypes non inclus dans le VPC13 (notamment les sérotypes 8, 12F, 22F chez les adultes, et le sérotype 24F chez les enfants) et au sérotype 3 inclus dans le VPC13, du fait d'une moindre protection du vaccin contre ce sérotype.

En 2021, une diminution du taux d'incidence des IIP est constatée (-9 % par comparaison à l'année précédente), mais reste moins marquée qu'en 2020 et avec des disparités selon l'âge et les formes cliniques (Figure 1).

⁴ Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012 Jan;67(1):71-9.

⁵ Partouche H, Lepoutre A, Vaure CBD, Poisson T, Toubiana L, Gilberg S. Incidence of all-cause adult community-acquired pneumonia in primary care settings in France. *Med Mal Infect*. 2018 Sep;48(6):389-395.

⁶ Blanc E et al. The impact of comorbidities and their stacking on short- and long-term prognosis of patients over 50 with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2021 Sep 14;21(1):949.

⁷ Santé Publique France. Infections à pneumocoque. Dossier thématique. Mis à jour : 22 janvier 2025. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/donnees/#tabs>

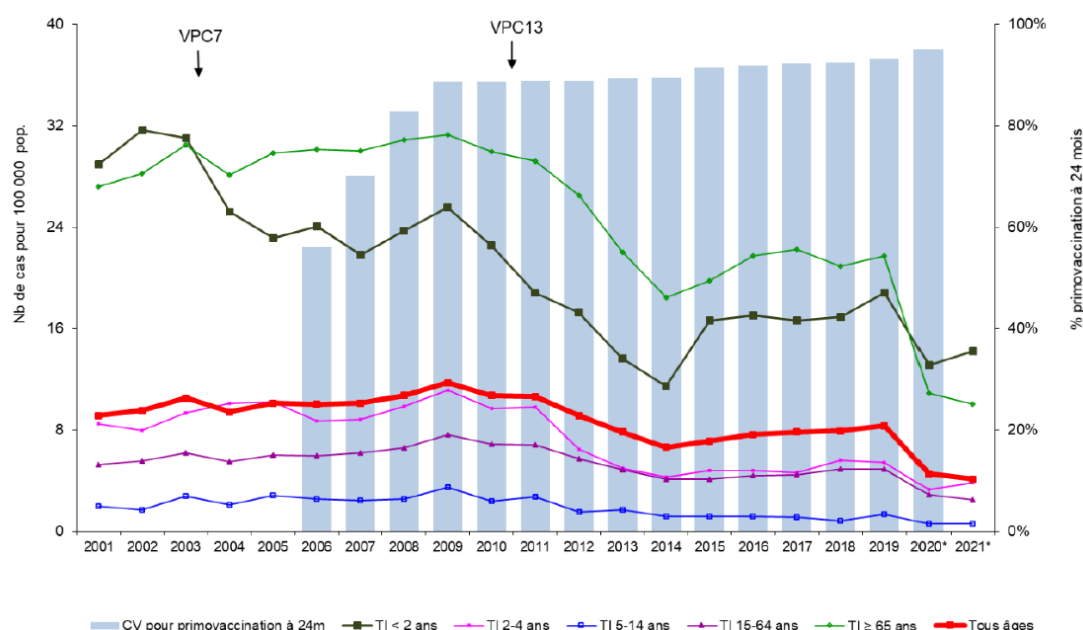


Figure 1 : Evolution du taux d'incidence des IIP selon l'âge et couverture vaccinale à l'âge de 24 mois, en France métropolitaine (période 2001-2021)^{7,8}

En 2020, depuis l'émergence de la Covid-19 et la mise en place de stratégies de prévention sur le territoire (mesures barrières, confinement), une forte baisse du taux d'incidence d'environ 50 % par rapport à 2019 a été observée (46 % dans l'ensemble des groupes d'âge et 50 % chez les 65 ans et plus). En 2021, le taux d'incidence des IIP a continué à diminuer par rapport à 2020 au niveau national, mais plus modérément que l'année précédente (-9 % dans l'ensemble des groupes d'âge et -8 % chez les 65 ans et plus), avec des disparités selon les classes d'âge⁷ (Figure 2).

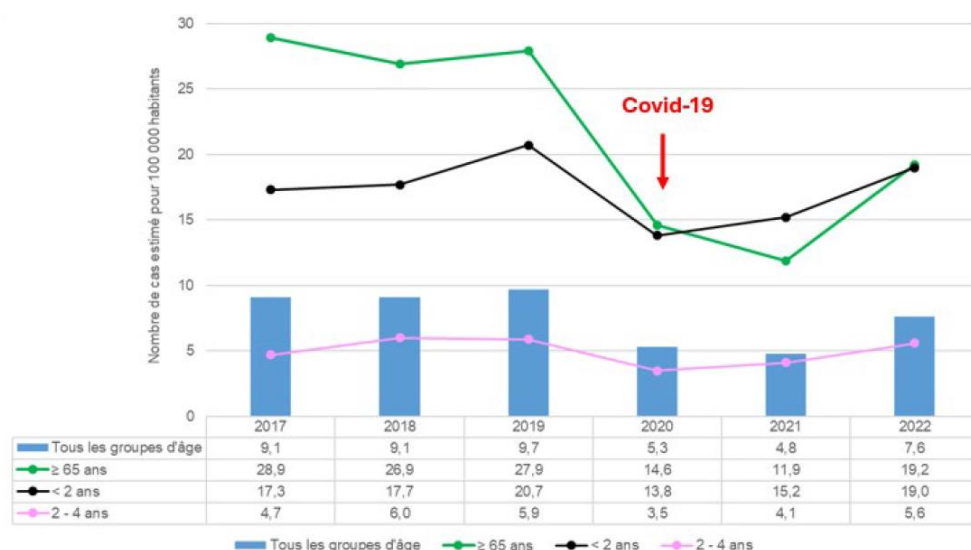


Figure 2 : Evolution du taux d'incidence des IIP selon l'âge et couverture vaccinale à l'âge de 24 mois, en France métropolitaine (période 2001-2021)

⁸ Santé publique France. Epibac : surveillance des infections invasives bactériennes. Bulletin, 5 mars 2024. Edition nationale. Saint-Maurice: SPF; 2024.

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-bacteriennes-en-2022-bilan-des-donnees-de-surveillance-du-reseau-epibac>

➔ Par groupe de sérotypes

En 2022, chez les personnes âgées de 15 à 64 ans, les sérotypes 3 et 8 représentaient respectivement 16 % et 15 % des infections à pneumocoques⁹. En 2021, chez les personnes âgées de 15 à 64 ans, les sérotypes 3 et 8 représentaient respectivement 9,7 % et 23 % des infections à pneumocoques (versus respectivement 14,4 % et 9,7 % en 2020).

Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, les sérotypes 8 et 3 représentaient respectivement 16 % et 14,4 % des infections à pneumocoques (versus respectivement 13,4 % et 11,7 % en 2020).

Ces deux sérotypes sont les plus fréquemment responsables d'IIP dans ces tranches d'âges. Le sérotype 3 était couvert par le vaccin VPC13 tandis que le sérotype 8 n'était couvert que par le vaccin VPP23. Désormais, ces 2 sérotypes sont également couverts par le vaccin VPC20.

En 2020, chez les adultes âgés de 65 ans et plus, les principaux sérotypes observés étaient les sérotypes 8 (non inclus dans le vaccin VPC13, inclus dans VPC20 et VPP23) et 3 (inclus dans les trois vaccins) représentant respectivement 15,38 % et 11,37 % des bactériémies et 10,24 % et 9,45 % des méningites (Tableau 1).

Tableau 1 : Répartition des sérotypes les plus fréquemment isolés dans les IIP en 2019 et 2020 chez l'adulte en France

Séro-types	3	8	10A	11A	12F	15A	15B/C	19A	22F	23A	23B	24F	33F	35F	35B	9N	19F
NC						x				x	x	x		x	X		
VPC13	x							x									X
VPC20	x	x	x	x	x		x	x	x				x				x
VPP23	x	x	x	x	x		x	x	x				x			x	x
Bactériémies (%)																	
2019	15,1	18,1	2,2	1,8	4,7	4	< 2	3,7	7,4	< 2	2,7	2,8	2,2	2	2	5,4	2,8
2020	11,37	15,38	1,34	5,35	3,68	3,34	1,34	2,68	6,35	2,34	3,68	5,69	2,34	3,34	3,34	6,35	4,68
Méningites (%)																	
2019	9,1	11,2	4,2	3,8	5,4	2,9	< 2	3,3	4,6	< 2	11,6	13,2	2,1	4,8	3,8	4,6	6,6
2020	9,45	10,24	6,3	5,51	5,51	3,94	3,94	1,57	3,15	8,66	6,30	0,79	0,79	0,79	3,94	7,09	3,94

En 2020, chez les 65 ans et plus, les sérotypes couverts par le vaccin VPC 20 représentaient 59 % des méningites et 60 % des bactériémies (contre 24 % et 23 % pour VPC13 et 67 % et 68 % pour VPP23) selon l'analyse de Santé publique France (Tableau 2).

Néanmoins, les tendances des principaux sérotypes liés aux cas d'IIP observées en France dans le contexte pandémique seront à confirmer les années suivantes.

Tableau 2 : Couverture sérotypique des différents vaccins pour les infections invasives (méningites et bactériémies) chez l'enfant et l'adulte en 2020

Groupe d'âge	Couverture sérotypique							
	Méningites				Bactériémies			
	N	VPC13	VPC20	VPP23	N	VPC13	VPC20	VPP23
16 – 64 ans	73	14 %	49 %	66 %	121	21 %	58 %	71 %

⁹ Pneumocoques. Rapport d'activité 2024. CNRP

Groupe d'âge	Couverture sérotypique							
	Méningites				Bactériémies			
	N	VPC13	VPC20	VPP23	N	VPC13	VPC20	VPP23
≥ 65 ans	54	24 %	59 %	67 %	178	23 %	60 %	68 %

➔ Incidence des IIP chez les adultes seniors

En 2022, le taux d'incidence des IIP a doublé quasiment par rapport à 2021 (7,6 / 100 000 habitants vs 4,8 en 2021) en restant toujours inférieur à ceux observés en période pré-Covid-19. Une augmentation similaire est observée chez les adultes âgés de 65 ans et plus (19,2 / 100 000 habitants en 2022 vs 11,9 / 100 000 habitants en 2021)⁸. Aucune donnée plus récente n'a été identifiée à ce stade.

L'incidence de l'IIP (méningite et bactériémie) augmente avec l'âge après l'enfance (Figure 3). L'incidence de la maladie reste relativement stable entre 35 et 49 ans (entre 4,2 et 4,5 pour 100 000 habitants), puis augmente à partir de 50 ans (6,0 pour 100 000 habitants pour les individus âgés de 50 à 54 ans), elle est multipliée par deux entre 60 et 64 ans et augmente progressivement jusqu'à un maximum de 37,7 pour 100 000 habitants pour les individus âgés de plus de 89 ans⁸.

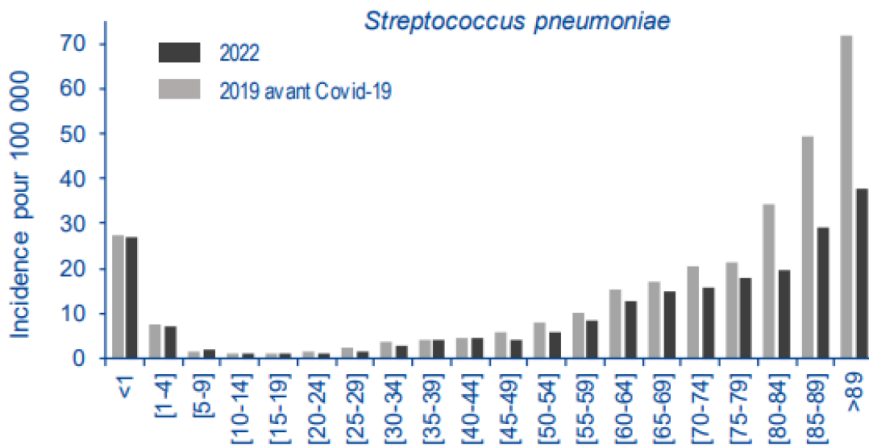


Figure 3 : Incidence estimée pour 100 000 habitants des infections invasives à pneumocoques (méningites et bactériémies) par groupes d'âge, EPIBAC, France hexagonale, 2022 d'après Santé publique France, 2024⁸

Les données de 2014 concernant le fardeau des infections invasives à pneumocoques chez l'adulte en France montrent une augmentation de l'incidence des IIP chez les seniors de 65 ans et plus par rapport aux adultes de 18 à 64 ans, mais aussi une augmentation de l'incidence en fonction du statut de risque de ces adultes, déterminé par leurs pathologies sous-jacentes (Tableau 3). L'incidence rapportée par les études EPIBAC 2014) était respectivement de 2,7 et 12,8 pour 100 000 habitants pour les adultes à faible risque âgés de 18 à 64 ans et les adultes à partir de 65 ans, mais ces chiffres augmentent respectivement à 19,0 et 29,4 pour la population à risque modéré, et respectivement à 259,5 et 272,8 pour la population à risque élevé.

Tableau 3 : Taux d'incidence d'IIP en France d'après les études EPIBAC 2014¹⁰ et SIIPA 2012 à 2015¹⁰

Taux d'incidence par 100 000 habitants	Age		
	18 à 64 ans	≥ 65 ans	≥ 18 ans
Population générale	5,6	23,8	10,0
Population à faible risque	2,7	12,8	4,4
Population à risque modéré	19,0	29,4	25,3
Population à haut risque	259,5	272,8	265,7

2.2 Prise en charge actuelle

Pour rappel, selon les recommandations en vigueur jusqu'en décembre 2024², la vaccination antipneumococcique chez l'adulte dans la prévention des infections à pneumocoque ciblait :

- Les patients immunodéprimés (patients concernés par les recommandations de vaccination des immunodéprimés)
 - Aspléniques ou hypospléniques (incluant les syndromes drépanocytaires majeurs) ;
 - Atteints de déficits immunitaires héréditaires ;
 - Infectés par le VIH ;
 - Patients présentant une tumeur solide ou une 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.
- Les patients non immunodéprimés porteurs au moins d'une comorbidité prédisposant à la survenue d'IIP :
 - Cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ;
 - Insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème ;
 - Asthme sévère sous traitement continu ;
 - Insuffisance rénale ;
 - Hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non ;
 - Diabète non équilibré par le simple régime ;
 - Patients présentant une brèche ostéo-méningée, un implant cochléaire ou candidats à une implantation cochléaire.

Pour rappel, avant l'introduction du vaccin APEXXNAR (VPC20), deux vaccins pneumococciques étaient disponibles et recommandés de manière séquentielle chez les sujets adultes à risque d'infections causées par la bactérie *Streptococcus pneumoniae* ; le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13) et le vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent (VPP23).

Le schéma de vaccination antipneumococcique chez les adultes à risque élevé d'une infection pneumococcique était le suivant :

¹⁰ Lepoutre A, Ploy M, Gaillat J, Forestier E, Sifaoui F, Guinard J, et al. COL 2–01 - Épidémiologie des infections invasives à pneumocoque de l'adulte en France et recommandations vaccinales, résultat de la cohorte Surveillance des infections invasives à pneumocoques (SIIP) de l'adulte [abstract]. Méd Mal Infect 2016;46(4 Suppl 1):3.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0399-077X\(16\)30261-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0399-077X(16)30261-X)

- ➔ Les personnes non antérieurement vaccinées reçoivent la primo-vaccination pneumococcique par une dose de VPC13 suivie d'une dose de VPP23 ;
- ➔ Les personnes qui n'ont reçu antérieurement que le vaccin VPP23 peuvent recevoir une injection de VPC13 si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an ; l'injection ultérieure du VPP23 est pratiquée avec un délai minimal de cinq ans par rapport à la date d'injection du VPP23 ;
- ➔ Les personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC13 - VPP23 peuvent recevoir une nouvelle injection de VPP23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin.

La HAS recommandait en 2023 que le vaccin pneumococcique conjugué 20-valent (VPC 20, PREVENAR 20) remplace le schéma de vaccination séquentielle du vaccin conjugué 13-valent VPC 13 (PREVENAR 13) et du vaccin polysidique non conjugué, 23-valent (VPP 23, PNEUMOVAX) préalablement recommandé.

En effet, PREVENAR 20 (VPC20) doit être administré en dose unique aux personnes âgées de 18 ans et plus. La nécessité d'une revaccination avec une dose ultérieure de VPC 20 n'a pas été établie. Aucune donnée sur la vaccination séquentielle avec d'autres vaccins pneumococciques ou une dose de rappel n'est disponible pour VPC 20 (cf. RCP).

Dans l'actualisation de ses recommandations décembre de 2024¹, la HAS recommande l'élargissement des critères de vaccination antipneumococcique à toutes les personnes âgées de 65 ans et plus, en raison de leur âge et de la présence accrue de comorbidités qui augmentent le risque de maladie pneumococcique dans ce groupe. Il reste important pour les médecins d'être particulièrement vigilants quant aux sujets âgés à risque.

La HAS recommande que les adultes à partir de 65 ans soient vaccinés avec une dose unique du vaccin VPC 20. La vaccination peut se faire de façon concomitante avec les vaccins saisonniers conformément à l'AMM. Etant donné la nature hétérogène du vieillissement, aucune limite d'âge supérieure n'a été fixée pour la vaccination antipneumococcique.

La HAS rappelle de maintenir les critères d'éligibilité actuels pour les adultes âgés de 18 ans et plus présentant un risque accru d'infection invasive à pneumocoque. La HAS rappelle l'importance de vacciner les patients immunodéprimés et les patients non immunodéprimés porteurs au moins d'une comorbidité prédisposant à la survenue d'IIP, conformément aux recommandations publiées en 2023. Il reste important pour les médecins d'être particulièrement vigilants quant aux sujets âgés à risque.

La HAS préconise que des études soient réalisées afin d'estimer avec plus de précision la couverture vaccinale. La HAS recommande que des programmes de vaccination soient organisés pour maximiser la couverture vaccinale à la fois pour les adultes à risque âgés de 18 ans et plus ainsi que pour tous les adultes âgés de 65 ans et plus.

Comme indiqué dans les recommandations de 2023 avec les adultes à risque², la HAS ne recommande pas de campagne de rattrapage de vaccination. Les adultes éligibles à la vaccination pneumococciques ayant déjà reçu un ou des vaccins avant la mise en place de ce schéma vaccinal poursuivront leur schéma de vaccination selon les schémas recommandés ci-dessous :

- Les personnes ayant reçu une seule dose de VPC 13 ou une seule dose de VPP 23 reçoivent une dose de VPC 20 si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an ;
- Les personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC 13 - VPP 23 pourront recevoir une injection de VPC 20 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection.

La HAS rappelle l'importance de la surveillance sérotypique des infections à pneumocoque afin d'adapter la stratégie vaccinale anti pneumococcique à la situation épidémiologique.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Deux vaccins pneumococciques étaient intégrés dans l'ancienne stratégie de vaccination chez l'adulte : les vaccins PREVENAR 13 (VPC13) et PNEUMOVAX (VPP23).

Tableau 4 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13)				
PREVENAR 13 (vaccin pneumo- coccique polyo- sidique conjugué 13-valent) Pfizer	Immunisation active pour la prévention des infections invasives, causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les adultes âgés de 50 ans et plus .	10/07/2013 (EI)	IMPORTANT (ISP)	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.
	Immunisation active pour la prévention des infections invasives, causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées .	18/12/2013 (EI)	IMPORTANT (ISP)	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.
	Immunisation active pour la prévention des infections invasives et de la pneumonie, causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées .	05/06/2019 (EI)	IMPORTANT (ISP)	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).
Vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent (VPP23)				
PNEUMOVAX (vaccin pneumo- coccique polyo- sidique non conjugué 23-valent) MSD Vaccins	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. 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.	19/12/2007 (Inscription)	IMPORTANT	ASMR V par rapport à PNEUMO 23

Immunisation active contre les maladies à pneumocoques chez les enfants à partir de 2 ans, les adolescents et les adultes.

20/03/2019
(RI)

IMPORTANT

NA

Pour rappel APEXXNAR (VPC 20) est l'ancienne dénomination commerciale du vaccin faisant l'objet de cet avis PREVENAR 20 (VPC 20).

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement couvert par le vaccin disponible, à savoir PREVENAR 20 (VPC 20, Ex APEXXNAR) en remplacement des vaccins PREVENAR 13 (VPC13) et PNEUMOVAX (VPP23). Néanmoins, il persiste un besoin de disposer de nouveaux vaccins ou stratégies vaccinales pour adapter l'efficacité vaccinale en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique des infections causées par *Streptococcus pneumoniae*, notamment en raison de l'émergence de nouveaux sérotypes non vaccinaux.

3. Synthèse des données

Depuis 2005, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) préconise que le développement clinique de nouveaux vaccins conjugués pneumococciques repose sur des études d'immunogénicité de non-infériorité en comparaison à un vaccin autorisé et n'impliquent plus d'études d'efficacité clinique utilisant un placebo à titre de contrôle^{11,12}.

L'OMS a défini des critères sérologiques de non-infériorité qui doivent être utilisés lors de l'analyse principale afin de comparer les sérotypes communs entre un nouveau vaccin et un comparateur homologué. Ces critères sont notamment les suivants :

1. pourcentage de sujets dont le taux sérique d'anticorps IgG spécifiques des sérotypes pneumococciques est $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$, et
2. moyenne géométrique des rapports de concentration des IgG spécifiques des sérotypes pneumococciques.

En outre, lors de l'analyse secondaire, l'OMS recommande, lors de la comparaison des titres d'anticorps opsonophagocytiques communs au nouveau vaccin et au comparateur homologué, de prendre en considération la moyenne géométrique des rapports des titres d'anticorps spécifiques du sérotype, de préférence à la précédente valeur seuil du titre fonctionnel ($\geq 1:8$).

Contrairement à la population pédiatrique où une concentration seuil en anticorps IgG spécifiques des sérotypes pneumococciques de $0,35$ $\mu\text{g/mL}$ est corrélée à une efficacité clinique, il n'existe pas de corrélat de protection chez l'adulte à ce jour.

¹¹ WHO. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) review of impact evidence (PRIME). Summary of findings from systematic review. October 2017. Disponible sur : https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2017/9_session_PCV/Oct2019_session9_PCV_PRIMEsummary.pdf [Consulté le 09/08/2023].

¹² OMS. Vaccins antipneumococciques. Note de synthèse de l'OMS. Relevé Epidémiol Hebdo 2012;87(14):129-44.

3.1 Données disponibles

Il est à noter que la HAS, pour ses dernières recommandations de décembre 2024 et s'agissant des données d'efficacité vaccinale, a tenu compte :

- De l'absence de données d'efficacité vaccinale clinique (décès, hospitalisations, infections), ni essais cliniques, ni données d'efficacité en vie réelle ;
 - Aucune étude estimant l'efficacité clinique du VPC 20 contre les infections pneumococciques chez les adultes n'a été publiée, et aucune donnée d'observation des systèmes de surveillance nationaux ni aucune autre estimation de l'efficacité en vie réelle chez les adultes n'ont été publiées ;
- Des nouvelles données d'immunogénicité publiées depuis juillet 2023 :
 - Chez les adultes de plus de 60 ans, la non-infériorité de la réponse induite par le vaccin VPC 20 a été démontrée pour les 13 sérotypes communs à VPC 20 et VPC 13 et pour 6 des 7 sérotypes additionnels couverts par VPC 20 et VPP 23 ;
 - Une incertitude demeure sur l'immunogénicité concernant le sérotype 8 (le deuxième sérotype le plus fréquemment détecté dans les infections invasives chez les adultes en 2022) ;

Les données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles à ce jour sont détaillées dans le RCP, les recommandations vaccinales du collège de la HAS relatives à la stratégie de vaccination contre le pneumocoque, et les précédents avis de la commission de la transparence.

A l'appui de sa demande, les données soumises par le laboratoire sur le vaccin PREVENAR 20 (VPC 20) reposent principalement sur les données des études déjà prises en compte dans les précédentes évaluations de la HAS.

Il s'agit de :

- **Une étude de phase I (B7471001, NCT02955160)¹³, chez 66 sujets âgés de 18-49 ans naïfs de toute vaccination antipneumococcique, selon un schéma vaccinal à dose unique de VPC20**, contrôlée versus vaccin Tdap (vaccin combiné tétanos, diphtérie, coqueluche acellulaire), randomisée, en simple aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer le profil de tolérance et l'immunogénicité du vaccin VPC20 ;
- **Une étude de phase II (B7471002, NCT03313037)¹⁴, chez 444 sujets âgés de 60-64 ans naïfs de toute vaccination antipneumococcique, selon un schéma vaccinal à dose unique de VPC20**, contrôlée versus un schéma séquencé VPC13 - VPP23, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité du vaccin VPC20 ;
- **Une étude de phase Ib (B7471005, NCT03642847)¹⁵, chez 104 sujets âgés de 18-49 ans naïfs de toute vaccination antipneumococcique et d'origine japonaise, selon un schéma vaccinal à dose unique de VPC20**, contrôlée versus PREVENAR 13, randomisée, en double-aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer le profil de tolérance et l'immunogénicité du vaccin VPC20 ;
- **Une étude pivot de phase III (B7471007, NCT03760146)¹⁶, chez 3 489 sujets âgés de 18 ans et plus, naïfs de vaccination antipneumococcique, selon un schéma vaccinal à dose**

¹³ Thompson A et al. Phase 1 trial of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2019 Sep 30;37(42):6201-6207.

¹⁴ Hurley D et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Adults 60 to 64 Years of Age. *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 5;73(7):e1489-e1497.

¹⁵ Fitz-Patrick D et al. A randomized phase 1 study of the safety and immunogenicity of 2 novel pneumococcal conjugate vaccines in healthy Japanese adults in the United States. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Jul 3;17(7):2249-2256.

¹⁶ Essink B et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥18 Years. *Clin Infect Dis*. 2022 Aug 31;75(3):390-398.

unique de VPC20, contrôlée versus un schéma séquencé VPC13 - VPP23, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'immunogénicité du vaccin VPC20 ;

- **Une étude de phase III (B7471008, NCT03828617)¹⁷, chez 1 710 sujets âgés de 18 à 49 ans, naïfs de vaccination antipneumococcique, selon un schéma vaccinal à dose unique de VPC20**, contrôlée versus VPC13, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance du vaccin VPC20 ainsi que la consistance de lot (immunogénicité du vaccin dans 3 lots) ;
- **Une étude de phase III (B7471006, NCT03835975)¹⁸, chez 875 sujets âgés de 65 ans et plus ayant reçu une dose de VPP23 au moins 5 ans avant l'inclusion ou une dose de VPC13 ou ayant reçu un schéma séquentiel VPC13 - VPP23, selon un schéma vaccinal à dose unique de VPC20**, contrôlée versus VPC13 ou VPP23, randomisée, en ouvert, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance du vaccin VPC20 ;
- **Une étude de phase III (B7471004, NCT04526574)¹⁹, chez 1 796 sujets âgés ≥ 65 ans stratifiés selon leur statut vaccinal à l'inclusion (naïfs, VPP23 seul, VPC13 seul ou schéma séquentiel VPC13 - VPP23), selon un schéma vaccinal à dose unique de VPC20**, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance de VPC20 et du vaccin contre la grippe saisonnière dans le cadre d'une administration conjointe ;
- **Une étude de phase III (B7471026, NCT04887948)²⁰, chez 570 sujets âgés de ≥ 65 ans, stratifiés selon leur statut vaccinal à l'inclusion : naïfs ou ayant reçu une dose d'un vaccin pneumococcique, selon un schéma vaccinal à dose unique de VPC20**, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer l'immunogénicité et tolérance des vaccins VPC20 et BNT162b2 (vaccin à ARNm, COMIRNATY) dans le cadre d'une administration conjointe.

L'analyse des principales données d'immunogénicité et de tolérance est résumée ci-après.

3.2 Synthèse des données des données d'immunogénicité, d'interchangeabilité et de co-administration

3.2.1 Données d'immunogénicité

Immunogénicité du vaccin VPC20, selon un schéma vaccinal à dose unique, chez les sujets âgés de 18-49 ans naïfs de toute vaccination antipneumococcique (étude B7471001)

Les résultats de cette étude ont montré que l'administration du vaccin VPC20 induisait une augmentation des moyennes géométriques des titres d'anticorps opsonisants (MGT OPA) et des IgG spécifiques pour les 20 sérotypes du vaccin, un mois après la vaccination, chez les adultes en bonne santé.

¹⁷ Klein NP et al. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age. *Vaccine*. 2021 Sep 7;39(38):5428-5435.

¹⁸ Cannon K et al. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine*. 2021 Dec 17;39(51):7494-7502.

¹⁹ Cannon K et al. Safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine coadministered with quadrivalent influenza vaccine: A phase 3 randomized trial. *Vaccine*. 2023 Mar 24;41(13):2137-2146.

²⁰ Fitz-Patrick D et al. Randomized trial to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a booster (third dose) of BNT162b2 COVID-19 vaccine coadministered with 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥65 years old. *Vaccine*. 2023 Jun 23;41(28):4190-4198.

Immunogénicité du vaccin VPC20, selon un schéma vaccinal à dose unique, chez les sujets âgés de 60-64 ans naïfs de toute vaccination antipneumococcique (étude B7471002)

Les résultats de cette étude ont montré que le vaccin VPC20 induisait une réponse immune, un mois après la vaccination. Une augmentation des MGT OPA d'un facteur 6 ou plus (maximum : 113,4) a été observé pour les 20 sérotypes.

Pour les 13 sérotypes communs avec VPC13, les intervalles de confiances à 95 % des MGT, un mois après la vaccination, se chevauchaient dans les 2 groupes de vaccination.

Pour les 7 sérotypes additionnels, les intervalles de confiances à 95 % des MGT, un mois après la première vaccination dans le groupe VPC20/ solution saline et un mois après la seconde vaccination dans le groupe VPC13 - VPP23 ne se chevauchaient pas pour les sérotypes 10A, 15B, 22F et 8. Les MGT OPA, un mois après la vaccination dans le groupe VPC20/ solution saline ont été supérieures aux MGT OPA, un mois après la vaccination dans le groupe VPC13 - VPP23, sauf pour le sérotype 8 pour lequel les MGT OPA du groupe VPC20/ solution saline ont été inférieures à celles du groupe VPC13 - VPP 23.

La proportion de sujets du groupe VPC20 et du groupe contrôle ayant augmenté par ≥ 2 fois et ≥ 4 fois leur MGT OPA un mois après la vaccination pour les 20 sérotypes a varié respectivement entre 72,1 % ; IC_{95%} = [65,4 ; 78,2] et 92,9 % ; IC_{95%} = [88,2 ; 96,2] et entre 53,5 % ; IC_{95%} = [46,3 ; 60,6] et 90,2 % ; IC_{95%} = [84,9 ; 94,1].

Immunogénicité du vaccin VPC20, selon un schéma vaccinal à dose unique, chez les sujets âgés de 18-49 ans naïfs de toute vaccination antipneumococcique et d'origine japonaise (étude B7471005)

Les résultats de cette étude ont montré qu'une dose du vaccin VPC20 induisait, un mois après la vaccination, une augmentation des MGT OPA pour les 20 sérotypes. Cette augmentation a varié entre 6,1 fois (sérotypes 3 et 11A) et 192,7 fois (sérotype 15B). La proportion de sujets du groupe VPC20 ayant eu une augmentation ≥ 4 fois des MGT OPA pour les 20 sérotypes, un mois après la vaccination, a varié entre 54,8 % (sérotype 7F) et 97,0 % (sérotype 23F).

Immunogénicité du vaccin VPC20, selon un schéma vaccinal à dose unique, chez les sujets âgés de 18 ans et plus, naïfs de vaccination antipneumococcique (étude B7471007)

Les résultats de l'étude B7471007 ont démontré, chez les adultes âgés de ≥ 60 ans (cohorte 1, n = 3 009), la non-infériorité du vaccin VPC20 en termes de MGT OPA par rapport à un schéma VPC13 - VPP23 pour les 13 sérotypes communs aux deux vaccins VPC20 et VPC13 (marge de non-infériorité fixée à 0,5 pour la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du ratio des MGT OPA un mois après la vaccination de l'ensemble des sérotypes).

Les résultats de cette étude ont également démontré la non-infériorité du vaccin VPC20 en termes de MGT OPA par rapport à un schéma VPC13 - VPP23 pour 6 des 7 sérotypes additionnels (marge de non-infériorité fixée à 0,5). Cependant, la non-infériorité n'a pas été démontrée pour le sérotype 8.

Les résultats de la cohorte 2 (n = 445 sujets âgés de 50 à 59 ans) et de la cohorte 3 (n = 448 sujets âgés de 18 à 49 ans) ont démontré la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par VPC20 en termes de MGT OPA par rapport aux résultats de la cohorte 1 (sujets âgés de 60 à 64 ans) pour les 20 sérotypes.

Immunogénicité du vaccin VPC20, selon un schéma vaccinal à dose unique, chez les sujets âgés de 18 à 49 ans, naïfs de vaccination antipneumococcique (étude B7471008)

Les résultats de cette étude ont démontré l'équivalence entre les trois lots de VPC20 et VPC13 en termes de MGT OPA spécifiques aux sérotypes.

Une réponse immunitaire robuste a été observée à la suite de l'administration de VPC20 :

- l'augmentation des MGT (avant et un mois après la vaccination) a été comparable entre les 3 lots : le ratio des MGT dans le groupe des sujets vaccinés par VPC20 variait de 4,6 ; IC_{95%} = [4,1 ; 5,1] à 175,7 ; IC_{95%} = [141,6 ; 218,1] selon les sérotypes ;
- la proportion de sujets ayant une augmentation ≥ 4 fois des MGT OPA (entre avant et un mois après la vaccination) dans le groupe des sujets vaccinés par VPC20 variait de 47,4 % à 93,5 % selon les sérotypes ;
- la proportion de sujets ayant un MGT OPA spécifiques aux sérotypes \geq à la limite inférieure de quantification, un mois après la vaccination dans le groupe des sujets vaccinés par VPC20 (analyse poolée) variait de 82,0 % à 99,6 % selon les sérotypes.

Une analyse exploratoire portant sur le sérotype 15C a mis en évidence une augmentation des MGT OPA contre ce sérotype spécifiquement, un mois après la vaccination par VPC20, alors que l'augmentation n'a pas été observée dans le groupe VPC13. Il a été rapporté un ratio des MGT de 3,7 ; IC_{95%} = [2,9 ; 4,8] dans le groupe VPC20 et de 1,1 ; IC_{95%} = [0,9 ; 1,2] dans le groupe VPC13.

En conclusion, les données d'immunogénicité des études évaluant le vaccin VPC20 ont montré que ce vaccin induisait une réponse immunitaire pour l'ensemble des 20 sérotypes présents dans le vaccin.

Chez les adultes de plus de 60 ans, la non-infériorité de la réponse induite par le vaccin VPC20 a été démontrée :

- pour les 13 sérotypes communs à VPC20 et VPC13,
- pour 6 des 7 sérotypes additionnels couverts par VPC20 et VPP23.

La non-infériorité n'a pas été démontrée pour le sérotype 8. Néanmoins cette absence de démonstration ne permet pas de conclure à une moindre protection clinique conférée par VPC20 en comparaison au schéma actuel, au regard de ce sérotype.

3.2.2 Données d'interchangeabilité

La réponse immunitaire pour les 20 sérotypes induite par le vaccin VPC20 a été généralement plus élevée chez les sujets ayant reçu préalablement VPC13 seul par rapport aux sujets ayant reçu le schéma séquentiel VPC13 - VPP23 ou VPP23 seul.

3.2.3 Données de co-administration

Les données d'immunogénicité concernant la co-administration de VPC20 avec un vaccin contre la COVID-19 ou un vaccin antigrippal suggèrent que VPC20 peut être administré conjointement avec ces deux vaccins. Il n'existe aucune donnée concernant l'administration concomitante de VPC20 avec d'autres vaccins.

3.3 Profil de tolérance

Données des études cliniques

Etude B7471001 chez les sujets âgés de 18-49 ans naïfs de toute vaccination antipneumococcique, selon un schéma vaccinal à dose unique de VPC20

La fréquence des événements indésirables (EI) locaux a été comparable entre les deux groupes. La plupart des EI locaux a été d'intensité légère à modérée. La fréquence des EI systémiques a été plus élevée dans le groupe VPC20 que le groupe contrôle (Tdap) : 72,7 % (24/33) versus 57,6 % (19/33).

Etude B7471002 chez les sujets âgés de 60-64 ans naïfs de toute vaccination antipneumococcique, selon un schéma vaccinal à dose unique de VPC20

La fréquence des EI locaux dans les 10 jours suivant la vaccination avec VPC20 ou VPC13 a été comparable entre les deux groupes : 60,9 % (134/221) dans le groupe VPC20 versus 56,8 % (126/222) dans le groupe VPC13. L'EI local le plus fréquemment rapporté a été la douleur au point d'injection. La plupart des EI locaux ont été d'intensité légère ou modérée.

La fréquence des EI systémiques dans les 7 jours suivant la vaccination avec VPC20 ou VPC13 a été comparable entre les deux groupes : 54,5 % (120/221) dans le groupe VPC20 versus 55,9 % (124/222) dans le groupe VPC13. L'EI systémique le plus fréquemment rapporté a été la douleur musculaire. La plupart des EI systémiques a été d'intensité légère ou modérée.

La fréquence des EI systémiques dans le mois suivant l'administration des vaccins VPC20 ou VPC13 a été comparable entre les deux groupes : 12,2 % (27/221) dans le groupe VPC20 versus 13,1 % (29/222) dans le groupe VPC13. L'EI systémique dans le mois suivant la vaccination a été la survenue d'épisodes infectieux.

Aucun événement indésirable grave (EIG) n'a été considéré comme lié au vaccin et aucun décès n'a été rapporté dans l'étude.

Etude B7471005 chez les sujets âgés de 18-49 ans naïfs de toute vaccination antipneumococcique et d'origine japonaise, selon un schéma vaccinal à dose unique de VPC20

La fréquence des EI locaux dans les 14 jours suivant la vaccination a été comparable entre les groupes : 77,1 % (27/35) dans le groupe VPC20 versus 76,5 % (26/34) dans le groupe VPC7 versus 79,4% (27/34) dans le groupe VPC13. L'EI local le plus fréquemment rapporté a été la douleur au point d'injection. La plupart des EI locaux ont été d'intensité légère ou modérée.

La fréquence des EI systémiques dans les 14 jours suivant la vaccination a été comparable entre les groupes, à l'exception des céphalées : 37,1 % (13/35) dans le groupe VPC20 versus 23,5 % (8/34) dans le groupe VPC7 versus 14,7 % (5/34) dans le groupe VPC13. L'EI systémique le plus fréquemment rapporté a été la douleur musculaire. La plupart des EI systémiques a été d'intensité légère ou modérée.

La fréquence des EI systémiques dans le mois suivant la vaccination a été comparable entre les groupes. Aucun EIG, ni décès n'a été rapporté dans l'étude.

Etude B7471006 chez les sujets âgés de 65 ans et plus ayant reçu une dose de VPP23 au moins 5 ans avant l'inclusion (cohorte A) ou une dose de VPC13 (cohorte B) ou ayant reçu un schéma séquentiel VPC13 - VPP23 (cohorte C), selon un schéma vaccinal à dose unique de VPC20

La fréquence des EI locaux dans les 10 jours suivant la vaccination a été comparable entre les cohortes, quels que soient les antécédents de vaccination antipneumococcique, et comparable dans les

groupes contrôles des cohortes A et B. L'EI local le plus fréquemment rapporté a été la douleur au point d'injection : 61,2 % (150/245) dans le groupe VPC20 (cohorte B) versus 50,2 % (127/253) dans le groupe VPC20 (cohorte A) versus 52,8 % (66/125) dans le groupe VPC20 (cohorte C). La plupart des EI locaux ont été d'intensité légère à modérée, dans les 3 cohortes, que ce soit dans le groupe VPC20 ou le groupe contrôle.

La fréquence des EI systémiques dans les 7 jours suivant la vaccination a été comparable entre les cohortes, quels que soient les antécédents de vaccination antipneumococcique, et comparable dans les groupes contrôles des cohortes A et B. L'EI systémique le plus fréquemment rapporté a été la douleur musculaire : 33,9 % (83/245) dans le groupe VPC20 (cohorte B) versus 32,0 % (81/253) dans le groupe VPC20 (cohorte A) versus 37,6 % (47/125) dans le groupe VPC20 (cohorte C). La plupart des EI systémiques ont été d'intensité légère à modérée.

Les EI considérés comme liés au vaccin les plus fréquemment rapportés ont été l'érythème au site d'injection (2 cas dans la cohorte B) et le prurit au site d'injection (1 cas dans la cohorte A et 1 cas dans la cohorte B).

Aucun EIG considéré comme lié au vaccin, ni de décès n'a été rapporté dans l'étude.

Etude B7471007 chez les sujets naïfs de vaccination antipneumococcique répartis 3 cohortes selon la classe d'âge : cohorte 1 (sujets âgés ≥ 60 ans), cohorte 2 (sujets âgés de 50 à 59 ans) et cohorte 3 (sujets âgés de 18 à 49 ans), selon un schéma vaccinal à dose unique de VPC20

La fréquence des EI locaux dans les 10 jours suivant la vaccination a été comparable entre les groupes VPC20/solution saline et VPC13/VPP23 des différentes cohortes d'âge. L'EI local le plus fréquemment rapporté a été la douleur au point d'injection :

- cohorte 1 : 55,4 % (834/1505) dans le groupe VPC20 versus 54,1 % (803/1483) dans le groupe VPC13 ;
- cohorte 2 : 72,5 % (240/331) dans le groupe VPC20 versus 69,4 % (77/111) dans le groupe VPC13 ;
- cohorte 3 : 81,2 % (272/335) dans le groupe VPC20 versus 82,1 % (92/112) dans le groupe VPC13.

La plupart des EI locaux ont été d'intensité légère à modérée.

La fréquence des EI systémiques dans les 7 jours suivant la vaccination a été comparable entre les groupes VPC20/solution saline et VPC13/VPP23 des différentes cohortes d'âge. L'EI systémique le plus fréquemment rapporté a été la douleur musculaire :

- cohorte 1 : 39,1 % (588/1505) dans le groupe VPC20 versus 37,3 % (553/1483) dans le groupe VPC13 ;
- cohorte 2 : 49,8 % (165/331) dans le groupe VPC20 versus 49,5 % (55/111) dans le groupe VPC13 ;
- cohorte 3 : 66,6 % (223/335) dans le groupe VPC20 versus 74,1 % (83/112) dans le groupe VPC13.

La plupart des EI systémiques ont été d'intensité légère à modérée.

Les EI considérés comme liés au vaccin les plus fréquemment rapportés ont été les troubles généraux et anomalies au site d'administration (cohorte 1 : 9 cas dans le groupe VPC20 et 12 cas dans le groupe VPC13 ; cohorte 2 : 3 cas dans le groupe VPC20) et les affections gastro-intestinales (cohorte 2 : 1 cas dans le groupe VPC13).

Aucun EIG considéré comme lié au vaccin n'a été rapporté dans l'étude. Un seul décès a été rapporté chez un sujet du groupe VPC20 de la cohorte 1 non lié au vaccin.

Etude B7471008 chez les sujets âgés de 18 à 49 ans, naïfs de vaccination antipneumococcique selon un schéma vaccinal à dose unique de VPC20

La fréquence des EI locaux dans les 10 jours suivant la vaccination a été comparable entre les 3 lots de VPC20 et le groupe VPC13. L'EI local le plus fréquemment rapporté a été la douleur au point d'injection : 78,7 % (1151/1463) dans le groupe VPC20 versus 75,7 % (185/245) dans le groupe VPC13. La plupart des EI locaux ont été d'intensité légère à modérée.

La fréquence des EI systémiques dans les 7 jours suivant la vaccination a été comparable entre les 3 lots de VPC20 et le groupe VPC13. L'EI systémique le plus fréquemment rapporté a été la douleur musculaire : 62,1 % (904/1456) dans le groupe VPC20 versus 60,5 % (147/243) dans le groupe VPC13. La plupart des EI systémiques ont été d'intensité légère à modérée.

Aucun EIG considéré comme lié au vaccin, ni de décès n'a été rapporté dans l'étude.

Etude B7471004 de co-administration du vaccin VPC20 et du vaccin quadrivalent, inactivé, avec adjuvant contre la grippe saisonnière (FLUAD TETRA) chez les sujets âgés ≥ 65 ans stratifiés selon leur statut vaccinal à l'inclusion : naïfs, VPP23 seul, VPC13 seul ou schéma séquentiel VPC13 - VPP23

La fréquence des EI locaux dans les 10 jours suivant la vaccination a été comparable entre les groupes : 50,7 % (454/895) dans le groupe co-administration versus 53 % (475/896) dans le groupe administration différée. Les EI locaux les plus fréquemment rapportés ont été la douleur au point d'injection (48,9 % [438/895] dans le groupe co-administration versus 51,5 % [461/896] dans le groupe administration différée), les rougeurs (6,3 % [56/895] versus 7,4 % [66/896]) et les gonflements (8,2 % [73/895] versus 7,8 % [70/896]). La majorité des EI locaux ont été d'intensité légère à modérée.

La fréquence des EI systémiques dans les 7 jours suivant la vaccination a été plus élevée dans le groupe co-administration que dans le groupe administration différée à la visite 1 : 47,7 % (427/895) versus 37,6 % (337/896). L'EI systémique le plus fréquemment rapporté a été la fatigue : 33,2 % (297/895) versus 20,1 % (180/896). La majorité des EI systémiques a été d'intensité faible à modérée.

La fréquence des EIG dans les 6 mois suivant la vaccination (visite 2) a été faible et comparable entre les deux groupes : 3,7 % (33/895) versus 3,7 % (33/896). Cinq décès ont été rapportés dans cette étude : 2 cas dans le groupe co-administration (1 cas de cardiopathie et 1 cas de maladie infectieuse) et 3 cas dans le groupe administration différée (1 cas de cardiopathie, 1 cas gastroentéropathie et 1 cas de cancer).

Etude B7471026 de co-administration du vaccin VPC20 et du vaccin ARNm contre la COVID-19 (COMIRNATY, BNT162b2) chez des sujets âgés de ≥ 65 ans, stratifiés selon leur statut vaccinal à l'inclusion : naïfs ou ayant reçu une dose d'un vaccin pneumococcique

La fréquence des EI locaux dans les 10 jours suivant la vaccination a été comparable entre les groupes : 73,5 % (137/187) dans le groupe co-administration versus 61,8 % (115/187) dans le groupe VPC20 seul versus 68,1 % (126/185) dans le groupe BNT162b2 seul. L'EI local le plus fréquemment rapporté a été la douleur au point d'injection (73 % (137/187) dans le groupe co-administration versus 60,2 % (113/187) dans le groupe VPC20 seul versus 67,6 % (125/185) dans le groupe BNT162b2 seul). La plupart des EI locaux ont été d'intensité légère à modérée.

La fréquence des EI systémiques dans les 7 jours suivant la vaccination a été plus faible dans le groupe VPC20 seul (46,8 %, 87/187) que dans le groupe co-administration (65,4 %, 122/187) que dans le groupe BNT162b2 seul (60 %, 111/185). L'EI systémique le plus fréquemment rapporté a été la fatigue (54,1 % [101/187] dans le groupe co-administration, 36 % [67/187] dans le groupe VPC20 seul et 54,6 % [101/185] dans le groupe BNT162b2 seul). La majorité des EI systémiques a été d'intensité faible à modérée.

La fréquence des EI liés à l'intervention dans le mois suivant la vaccination, a été comparable entre les groupes : 2,1 % (54/187) versus 0 % (0/187) versus 0,5 % (1/185). Un sujet a rapporté des vertiges au moment de la vaccination dans le groupe co-administration.

La fréquence des EIG dans les 6 mois suivant la vaccination a été faible entre les groupes : 0,5 % (1/187) dans le groupe co-administration versus 1,1 % (2/187) dans le groupe VPC20 seul versus 2,7 % (5/185) dans le groupe BNT162b2 seul. Un décès a été rapporté dans le groupe co-administration.

En conclusion, les données de tolérance sont en faveur d'un bon profil de tolérance du vaccin VPC20, comparable à celui de VPC13. La plupart des EI locaux et systémiques rapportés ont été d'intensité légère à modérée. Aucun EIG considéré comme lié au vaccin n'a été rapporté.

Données issues du Plan de Gestion de Risques

Le résumé des risques du PGR de PREVENAR 20 (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)) (version 6.0, 18/04/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Participants âgés de 18 ans et plus

La sécurité de PREVENAR 20 a été évaluée chez 4 552 participants âgés de 18 ans et plus dans six essais cliniques (deux de phase I, un de phase II et trois de phase III), et chez 2 496 participants dans les groupes témoins.

Dans les essais de phase III, 4 263 participants ont reçu PREVENAR 20. Ceux-ci incluaient 1 798 participants âgés de 18 à 49 ans, 334 participants âgés de 50 à 59 ans et 2 131 participants âgés de 60 ans et plus (1 138 étaient âgés de 65 ans et plus). Parmi les participants ayant reçu PREVENAR 20 au cours des essais de phase III, 3 639 étaient naïfs de vaccins pneumococciques, 253 avaient déjà reçu PNEUMOVAX 23 (vaccin pneumococcique polysidique [23-valent] ; PPSV23) (≥ 1 à ≤ 5 ans avant le recrutement), 246 avaient déjà reçu PREVENAR 13 uniquement (≥ 6 mois avant le recrutement), et 125 avaient déjà reçu PREVENAR 13 suivi de PPSV23 (dose de PPSV23 ≥ 1 an avant le recrutement).

Les participants à l'essai B7471007 de phase III (étude pivot 1007), ont été évalués en vue de détecter des événements indésirables pendant 1 mois après la vaccination, et des événements indésirables graves jusqu'à 6 mois après la vaccination. Cette étude a inclus 447 participants âgés de 18 à 49 ans, 445 participants âgés de 50 à 59 ans, 1 985 participants âgés de 60 à 64 ans, 624 participants âgés de 65 à 69 ans, 319 participants âgés de 70 à 79 ans et 69 participants âgés de ≥ 80 ans.

Chez les participants âgés de 18 à 49 ans des études 1007 et essai de phase III B7471008 (étude de cohérence de lot 1008), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la douleur au site d'injection (79,2 %), la douleur musculaire (62,9 %), la fatigue (46,7 %), les céphalées (36,7 %) et la douleur articulaire (16,2 %). Chez les participants âgés de 50 à 59 ans de l'étude 1007, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la douleur au site d'injection (72,5 %), la douleur musculaire (49,8 %), la fatigue (39,3 %), les céphalées (32,3 %) et la douleur articulaire (15,4 %).

Chez les participants âgés de ≥ 60 ans de l'étude 1007, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la douleur au site d'injection (55,4 %), la douleur musculaire (39,1 %), la fatigue (30,2 %), les céphalées (21,5 %) et la douleur articulaire (12,6 %). Ces effets ont généralement été d'intensité légère ou modérée et ont disparu quelques jours après la vaccination.

L'étude de phase III B7471006 (étude 1006) a évalué PREVENAR 20 chez des participants âgés de ≥ 65 ans avec un statut pneumococcique antérieur variable (ayant reçu PPSV23, PREVENAR 13 ou PREVENAR 13 suivi de PPSV23). Au cours de cette étude, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les participants étaient similaires à la fréquence de ceux décrits chez les participants âgés de ≥ 60 ans dans l'étude 1007, avec une douleur au point d'injection légèrement plus élevée (61,2 %) chez les participants ayant déjà reçu PREVENAR 13, et des douleurs articulaires (16,8 %) chez les participants ayant déjà reçu PREVENAR 13 suivi de PPSV23.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Des listes d'effets indésirables issus des essais cliniques de phase III et de l'expérience post-commercialisation sont présentées ci-dessous sous forme de tableau.

Effets indésirables issus des essais cliniques

Étant donné que PREVENAR 20 contient les mêmes conjugués polysaccharidiques capsulaires spécifiques de 13 sérotypes et les mêmes excipients vaccinaux que PREVENAR 13, les effets indésirables déjà identifiés pour PREVENAR 13 ont été adoptés pour PREVENAR 20. Le Tableau 5 présente les effets indésirables rapportés au cours de l'étude de phase II chez le nourrisson et au cours des études de phase III chez des populations pédiatriques et adultes, sur la base de la fréquence la plus élevée parmi les effets indésirables, des réactions locales ou des événements systémiques, après la vaccination dans un groupe PREVENAR 20 ou dans un ensemble de données intégré. Les données issues des études cliniques chez les nourrissons reflètent l'administration simultanée de PREVENAR 20 et d'autres vaccins infantiles de routine.

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes, par ordre décroissant de fréquence et de gravité. La fréquence est définie comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 5 : Effets indésirables observés lors des essais cliniques portant sur PREVENAR 20

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Réaction d'hypersensibilité incluant œdème de la face, dyspnée, bronchospasme	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Appétit diminué ^a
Affections du système nerveux	Céphalées			
Affections gastrointestinales			Diarrhée ^a Nausées Vomissements ^a	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash ^a Angio-œdème	

Affections musculosquelettiques et systémiques	Douleur articulaire Douleur musculaire			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur/sensibilité au site de vaccination Fatigue	Induration/gonflement au site de vaccination ^a Érythème au site de vaccination ^a Fièvre	Prurit au site de vaccination Lymphadénopathie Urticaire au site de vaccination Frissons ^a	Limitation des mouvements du bras ^a

^a. Événement rapporté au cours des essais cliniques portant sur PREVENAR 13 à une fréquence définie comme « très fréquent » (≥ 1/10). Un appétit diminué et une limitation des mouvements du bras n'ont pas été rapportés dans les essais de phase III portant sur APEXXNAR chez l'adulte ; par conséquent, la fréquence est définie comme « fréquence indéterminée ».

Sécurité lors de l'administration concomitante d'un vaccin chez l'adulte

Lorsque PREVENAR 20 a été administré à des adultes âgés de ≥ 65 ans en même temps que la troisième dose (de rappel) d'un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19, le profil de tolérance a généralement ressemblé à celui du vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 administré seul. Quelques différences ont été observées au niveau du profil de sécurité par rapport à l'administration de PREVENAR 20 seul. Dans l'essai de phase III B7471026 (étude 1026), la fièvre (13,0 %) et les frissons (26,5 %) ont été rapportés comme « très fréquents » lors de la co-administration. Un cas de sensations vertigineuses (0,5 %) a également été rapporté dans le groupe de co-administration.

Effets indésirables issus de l'expérience post-commercialisation

Le Tableau 6 inclut les effets indésirables qui ont été spontanément rapportés lors de l'utilisation de PREVENAR 13 dans des populations pédiatriques et adultes, au cours de la période post-commercialisation, pouvant également survenir avec PREVENAR 20. L'expérience de sécurité post-commercialisation avec PREVENAR 13 est pertinente pour PREVENAR 20, car PREVENAR 20 contient tous les composants (conjugués polysaccharidiques et excipients) de PREVENAR 13. Ces événements ont été rapportés volontairement par une population de taille incertaine. Par conséquent, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir, pour tous les événements, une relation

Tableau 6 : Effets indésirables de PREVENAR 13 rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphadénopathie localisée dans la région du site de vaccination
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique/anaphylactoïde, y compris choc
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Angioedème, érythème polymorphe
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Dermatite au site de vaccination, urticaire au site de vaccination, prurit au site de vaccination

Événements rapportés spontanément au cours de l'expérience post-commercialisation de PREVENAR 13 ; par conséquent, les fréquences n'ont pas pu être estimées à partir des données disponibles et sont considérées comme indéterminées.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières dans les études avec PREVENAR 13

Les participants âgés de ≥ 18 ans infectés par le VIH présentent des fréquences d'effets indésirables similaires à celles du Tableau 4, à l'exception de la fièvre (5 % à 18 %) et des vomissements (8 % à 12 %) qui ont été très fréquents et des nausées (< 1 % à 3 %) qui ont été fréquentes.

Les participants âgés de ≥ 18 ans ayant subi une GCSH présentent des fréquences d'effets indésirables similaires à celles du Tableau 4, à l'exception de la fièvre (4 % à 15 %), des vomissements (6 % à 21 %) et de la diarrhée (25 % à 36 %) qui ont été très fréquents. »

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

PREVENAR 20 (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)) est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et l'organisation des soins par rapport aux alternatives vaccinales disponibles.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Statut
B7471015 Phase 4 (Mesure post-autorisation, dans le cadre de l'AMM européenne et américaine)	Etude de test-négative pour évaluer l'efficacité de PREVENAR 20 sur les PAC confirmées radiologiquement à sérotypes vaccinaux chez les adultes ≥65 ans.	Planifiée

Deux autres études sont des mesures post-autorisation requises par l'EMA et sont en cours d'étude de faisabilité.

Description	Date limite
Afin d'approfondir l'efficacité à long terme de PREVENAR 20 pour l'immunisation active pour la prévention de la pneumonie causée par <i>Streptococcus pneumoniae</i> , le titulaire de l'AMM doit mener et soumettre les résultats d'une étude observationnelle de phase 4 en conditions de vie réelle pour évaluer l'efficacité de PREVENAR 20 contre la pneumonie communautaire de type vaccinale en Europe selon un protocole convenu.	31/12/2030
Afin d'approfondir l'efficacité à long terme de PREVENAR 20 pour l'immunisation active pour la prévention des infections invasives causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> , le titulaire de l'AMM doit mener et soumettre les résultats d'une étude observationnelle de phase 4 en conditions de vie réelle pour évaluer l'efficacité de PREVENAR 20 contre les infections invasives à pneumocoques de type vaccinal en Europe selon un protocole convenu.	31/12/2030

4. Discussion

Suite à l'actualisation des recommandations relatives à l'élargissement des critères d'éligibilité à la vaccination antipneumococcique chez les adultes par la HAS et publiées en décembre 2024, la Commission prend acte des modifications.

Sur la base des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact de PREVENAR 20 (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)), sur la morbi-mortalité, en particulier dans les infections invasives à pneumocoques (IIP) au même titre que les autres vaccins antipneumococciques disponibles. Cependant, l'impact supplémentaire potentiel sur la réduction de la morbi-mortalité conféré par l'ajout de 7 sérotypes (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F et 33F) ne peut être apprécié en l'absence de données d'efficacité clinique.

En 2022, les sérotypes 8 et 3 étaient les sérotypes les plus fréquemment isolés dans les IIP chez les adultes (15 et 16% respectivement). Le sérotype 3 était couvert par le vaccin VPC13 tandis que le sérotype 8 n'était couvert que par le vaccin VPP23. Désormais, ces 2 sérotypes sont également couverts par le vaccin VPC20.

A noter qu'en 2021, dans la tranche d'âges 15 à 64 ans, les sérotypes 8 et 3 représentaient respectivement 23 % et 9,7 % des infections à pneumocoques en 2021. Dans la tranche d'âges 65 ans et plus, les sérotypes 8 et 3 représentaient respectivement 16 % et 14,4 % des infections à pneumocoques en 2021.

En 2020 chez les adultes âgés de 65 ans et plus, les principaux sérotypes observés étaient les sérotypes 8 (non inclus dans le vaccin VPC13, inclus dans VPC20 et VPP23) et 3 (inclus dans les trois vaccins) représentant respectivement 15,38 % et 11,37 % des bactériémies et 10,24 % et 9,45 % des méningites.

La transposabilité des résultats des études sérologiques à la pratique clinique est de plus non assurée en raison du risque d'émergence d'infections dues à des pneumocoques de sérotypes non vaccinaux.

En conséquence, PREVENAR 20 (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)) contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention de cette infection et de ses complications.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ **Selon les recommandations HAS du 19 décembre 2024**

La HAS recommande l'élargissement des critères de vaccination antipneumococcique à toutes les personnes âgées de 65 ans et plus, en raison de leur âge et de la présence accrue de comorbidités qui augmentent le risque de maladie pneumococcique dans ce groupe. Il reste important pour les médecins d'être particulièrement vigilants quant aux sujets âgés à risque.

La HAS recommande que les adultes à partir de 65 ans soient vaccinés avec une dose unique du vaccin VPC 20. La vaccination peut se faire de façon concomitante avec les vaccins saisonniers conformément à l'AMM. Etant donné la nature hétérogène du vieillissement, aucune limite d'âge supérieure n'a été fixée pour la vaccination antipneumococcique.

La HAS rappelle de maintenir les critères d'éligibilité actuels pour les adultes âgés de 18 ans et plus présentant un risque accru d'infection invasive à pneumocoque. La HAS rappelle l'importance de vacciner les patients immunodéprimés et les patients non immunodéprimés porteurs au moins d'une comorbidité prédisposant à la survenue d'IIP, conformément aux recommandations publiées en 2023. Il reste important pour les médecins d'être particulièrement vigilants quant aux sujets âgés à risque.

La HAS préconise que des études soient menées afin d'estimer avec plus de précision la couverture vaccinale. La HAS recommande que des programmes de vaccinations soient organisés pour maximiser la couverture vaccinale à la fois pour les adultes à risque âgés de 18 ans et plus ainsi que pour tous les adultes âgés de 65 ans et plus.

Comme indiqué dans les recommandations de 2023 avec les adultes à risque²⁷, la HAS ne recommande pas de campagne de rattrapage de vaccination. Les adultes éligibles à la vaccination pneumococciques ayant déjà reçu un ou des vaccins avant la mise en place de ce schéma vaccinal poursuivront leur schéma de vaccination selon les schémas recommandés ci-dessous :

- Les personnes ayant reçu une seule dose de VPC 13 ou une seule dose de VPP 23 reçoivent une dose de VPC 20 si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an ;
- Les personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC 13 - VPP 23 pourront recevoir une injection de VPC 20 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection.

La HAS rappelle l'importance de la surveillance sérotypique des infections à pneumocoque afin d'adapter la stratégie vaccinale anti pneumococcique à la situation épidémiologique.

→ Dans le périmètre du remboursement

La Commission de la transparence considère que PREVENAR 20 (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur. Il doit être utilisé pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

La Commission salue la simplification du schéma de vaccination et soutient l'utilisation préférentielle de PREVENAR 20 (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)) seul en remplacement du schéma VPC13 – VPP23 précédemment en vigueur, compte tenu des bénéfices supplémentaires conférés par l'ajout de sept sérotypes, et conformément aux recommandations vaccinales de la HAS de juillet 2023² et décembre 2024¹.

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 pneumococciques.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), et dans la mesure où PREVENAR 20 est destiné à se substituer à PREVENAR 13 (vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13-valent, VPC13) et à PNEUMOVAX (vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent, VPP23), il n'existe pas de CCP. La HAS ne recommande plus l'utilisation des vaccins VPC13 et VPP23 chez l'adulte.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les infections invasives à pneumocoques peuvent mettre en jeu le pronostic vital de certains patients, quel que soit leur âge, en particulier les patients immunodéprimés.
- ➔ La spécialité PREVENAR 20 (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)) est un médicament à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important.
- ➔ Il n'existe pas d'alternative vaccinale dans la mesure où PREVENAR 20 est destiné à se substituer à PREVENAR 13 (vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13-valent, VPC13) et à PNEUMOVAX (vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent, VPP23). La HAS ne recommande plus l'utilisation des vaccins VPC13 et VPP23 chez l'adulte.
- ➔ PREVENAR 20 (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)) peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère très fréquent des infections à pneumocoques (comprenant les septicémies, les bactériémies, les méningites et les pneumonies) pouvant être source de complications graves voire engager le pronostic vital ;
- de l'objectif de santé publique visant à réduire la morbidité et la mortalité de cette infection ;
- du fait que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les infections à pneumocoques et ses complications ;
- du besoin médical à étoffer l'offre vaccinale contre les infections à pneumocoques ;
- de la réponse partielle au besoin identifié ;
- d'un impact attendu de la spécialité PREVENAR 20 sur la réduction de l'incidence des infections à pneumocoques et sur la morbi-mortalité associée au vu des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles ;
- d'un impact attendu supplémentaire de la vaccination sur l'organisation des soins ;
- d'un impact attendu supplémentaire sur le parcours de soins et de vie des sujets vaccinés (simplification du schéma vaccinal passant de l'utilisation 2 vaccins différents à 1 seul vaccin) ;

PREVENAR 20 (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PREVENAR 20 (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)) reste important dans la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 19 décembre 2024.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de PREVENAR 20 (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 19 décembre 2024 et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

L'actualisation de la stratégie vaccinale selon les recommandations de la HAS en vigueur datant du 19 décembre 2024, n'est pas de nature à modifier le niveau d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V** selon l'avis du 18/10/2023) dans l'immunisation active pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

5.5 Population cible

La population cible de PREVENAR 20 chez l'adulte correspond à l'ensemble des personnes âgées de 65 ans et plus tous niveaux de risque et des personnes âgées de 18 à 64 ans à risque accrue d'infections invasives à pneumocoque.

Selon l'Insee, il est estimé qu'en 2025, 14,9 millions de personnes étaient âgées de 65 ans et plus²¹.

D'après l'étude COVARISQ publié en 2018²², il y aurait 4 millions de personnes à risque dont 1 700 452 ayant moins de 65 ans. Après ajustement pour tenir compte de la croissance de la population depuis 2018, on estime qu'environ 4,4 millions de personnes pourraient être éligibles à la vaccination selon les critères d'éligibilité actuels, dont 2,4 millions sont âgées de 65 ans et plus et les 2 millions restants sont âgées de moins de 65 ans¹.

La population cible serait au maximum d'environ 17 000 000 personnes.

Le calcul de cette population cible ne tient pas compte de la couverture vaccinale. Une partie de cette population étant déjà vaccinée, la population susceptible de recevoir PREVENAR 20 sera vraisemblablement plus restreinte.

5.6 Demande de données

La HAS, dans ses recommandations de décembre 2024, préconise que des études soient réalisées afin d'estimer avec plus de précision la couverture vaccinale.

Aussi, conformément aux recommandations vaccinales de la HAS de juillet 2023, la Commission rappelle l'importance de conduire des études, notamment d'efficacité en vie réelle, pour documenter la protection à long terme conférée par un vaccin polysidique conjugué (VPC).

²¹ [Internet]. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381472#tableau-figure1>

²² Pneumococcal and influenza vaccination coverage among at-risk adults: A 5-year French national observational study. Vaccine. 2022

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

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 pneumococciques.

La HAS recommande que des programmes de vaccinations soient organisés pour maximiser la couverture vaccinale à la fois pour les adultes à risque âgés de 18 ans et plus ainsi que pour tous les adultes âgés de 65 ans et plus.

6. Annexes

[Haute Autorité de Santé - Élargissement des critères d'éligibilité à la vaccination antipneumococcique chez les adultes - Recommandation vaccinale](#)