

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Vaccin pneumococcique polysidique conjugué
(20-valent, adsorbé)

APEXXNAR,

suspension injectable en seringue préremplie

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 18 octobre 2023

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

Synthèse de l'avis

Avis favorable au 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.

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission de la transparence considère qu'APEXXNAR (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)) 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.
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 médical rendu (ASMR)	Compte-tenu : <ul style="list-style-type: none"> - du besoin médical à étoffer l'offre vaccinale contre les infections à pneumocoque en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique des infections causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i>, notamment en raison de l'émergence de nouveaux sérotypes non vaccinaux ; - de la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par APEXXNAR (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé) ou VPC20) par rapport à par PREVENAR 13 (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (13-valent, adsorbé) ou VPC13) en termes de moyennes géométriques des titres d'anticorps opsonophagocytaires (MGT OPA) pour les 13 sérotypes communs couverts par PREVENAR 13 (VPC13) ;

- de la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par APEXXNAR (VPC20) par rapport à un schéma séquentiel PREVENAR 13 (VPC13) - PNEUMOVAX (vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent ou VPP23) en termes de MGT OPA pour 6 des 7 sérotypes additionnels ;
- des données d'interchangeabilité ayant montré une augmentation de la réponse immunitaire induite par APEXXNAR (VPC20) en termes de MGT OPA chez des 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 ;
- des données de co-administration avec un vaccin quadrivalent, inactivé, avec adjuvant contre la grippe saisonnière (FLUAD TETRA) ayant montré une non-infériorité d'APEXXNAR (VPC20) en termes de MGT OPA par rapport à une administration différée (vaccin antigrippal à J0 puis VPC20 à J30) pour les 20 sérotypes couverts par VPC20 ;
- des données de co-administration avec un vaccin ARNm contre la COVID-19 (COMIRNATY, BNT162b2) ayant montré une réponse immune comparable d'APEXXNAR (VPC20) en termes de MGT OPA par rapport à une administration seul de VPC20 ou de BNT162b2 pour les 20 sérotypes couverts par VPC20 ;
- d'un profil de tolérance favorable ;

mais :

- d'un impact supplémentaire potentiel sur la réduction de la morbi-mortalité conféré par l'ajout de 7 sérotypes (8, 10A, 11A, 12F, 15B/C, 22F et 33F) qui ne peut être apprécié en l'absence de donnée d'efficacité clinique et de l'absence de démonstration de non-infériorité contre le sérotype 8 par rapport à un schéma VPC13 - VPP23. A noter qu'en 2020 et 2021, les sérotypes 8 et 3 étaient les sérotypes les plus fréquemment isolés dans les IIP chez les adultes. 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 Commission considère que APEXXNAR (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) 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.

Population cible	La population cible serait au maximum d'environ 8 000 000 de sujets .
Recommandations particulières	<p>La Commission salue la simplification du schéma de vaccination et soutient l'utilisation préférentielle d'APEXXNAR (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)) seul en remplacement du schéma VPC13 – VPP23 actuellement en vigueur, compte tenu des bénéfices supplémentaires conférés par l'ajout de sept sérotypes, et conformément aux recommandations vaccinales de la HAS de juillet 2023.</p> <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>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 ¹	6
2.2 Prise en charge actuelle	11
2.3 Couverture du besoin médical	13
3. Synthèse des données	13
3.1 Données disponibles	14
3.2 Synthèse des données d'immunogénicité, d'interchangeabilité et de co-administration	15
3.3 Profil de tolérance	17
3.4 Données d'utilisation	23
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	23
3.6 Programme d'études	24
4. Discussion	25
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	25
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique ¹	25
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	26
5.3 Service Médical Rendu	26
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	28
5.5 Population cible	28
5.6 Demande de données	29
5.7 Autres recommandations de la Commission	29

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Inscription
Cadre	<p>La spécialité APEXXNAR (VPC20) est destinée à remplacer le vaccin conjugué 13-valent (VPC13), PREVENAR 13.</p> <p>En France, la vaccination antipneumococcique actuellement recommandée chez l'adulte dans la prévention des infections à pneumocoque cible des personnes immunodéprimées ainsi que des personnes non immunodéprimées porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'infection invasive à pneumocoques (IIP). Elle est effectuée de manière séquentielle à l'aide d'un VPC13 et d'un vaccin pneumococcique polysidique non-conjugué 23-valent (VPP23).</p> <p>Le 27 juillet 2023, la HAS a émis des recommandations vaccinales relatives à la place du vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé) chez l'adulte, à la suite de la demande du laboratoire PFIZER¹.</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées*	<p>Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé) (J07AL02)</p> <p>APEXXNAR, suspension injectable en seringue préremplie</p> <ul style="list-style-type: none">– Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 1 seringue préremplie + 1 aiguille (CIP : 34009 302 478 5 3)– Seringue préremplie (verre) – 0,5 ml – Boîte de 10 seringues préremplies + 10 aiguilles (CIP : 34009 302 478 6 0)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	PFIZER
Indication concernée par l'évaluation	<p>– Indication de l'AMM :</p> <p>« 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.</p> <p>Voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP pour des informations sur la protection contre des sérotypes pneumococciques spécifiques.</p> <p>APEXXNAR doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. »</p>
AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) :</p> <ul style="list-style-type: none">– 14 février 2022 : APEXXNAR (VPC20) est indiqué pour 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.
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <p>Liste I</p>

¹ HAS. Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque. Place du vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé) chez l'adulte. 27 juillet 2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457419/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-pneumococcique-polysidique-conjugué-20-valent-adsorbé-chez-l-adulte [Consulté le 23/08/2023].

Posologie dans l'indication évaluée	<p>Une dose unique par voie intramusculaire.</p> <p>Pour plus de précision, se référer à la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	<p>Il s'agit d'un vaccin pneumococcique polysidique conjugué à la protéine vectrice CRM 197 et adsorbé sur phosphate d'aluminium utilisé comme adjuvant.</p>
Mécanisme d'action	<p>APEXXNAR contient 20 polysaccharides capsulaires pneumococciques, tous conjugués à une protéine vectrice CRM 197, 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 anamnésique (rappel) lors d'une nouvelle exposition à la bactérie.</p> <p>La vaccination avec APEXXNAR (VPC20) 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 en cours sur la base de recommandation JVIC à venir, • Allemagne : prise en charge en cours sur la base de recommandation STIKO à venir, • Espagne : recommandation préférentielle de VPC20 seul, • Pays-Bas : Personnes ≥ 60 ans naïves de vaccination anti pneumococcique ou ayant reçu VPP 23 : VPC 20. Aucun rappel n'est proposé, • Belgique : soumission à venir prochainement, • Espagne : prise en charge en cours sur la base d'appel d'offre au niveau régional, • Luxembourg : <ul style="list-style-type: none"> – Personnes ≥ 65 ans : – Naïfs de vaccination : VPC 20 ; – Vaccinées par VPP 23 : VPC 20 (1 an après) ; – Vaccinées par VPC 13 : VPP 23. – Personnes ≥ 18 ans immunodéprimées, à risque de complications ou d'IP sévères : <ul style="list-style-type: none"> – Naïfs de vaccination : VPC 20 + rappel VPP 23 tous les 5 ans – Vaccinées par VPP 23 : VPC 20 (1 an après) + VPP 23 tous les 5 an – Vaccinées par VPC 13 : rappel avec VPP 23 tous les 5 ans. – Pour les Etats-Unis : une AMM a été octroyée le 10 juin 2021 dans l'indication suivante : « Immunisation active pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> par les sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F,14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F et 33F chez les personnes âgées de 18 ans et plus».
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 : 20 septembre 2023. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 18 octobre 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (contribution écrite de RENALOO)

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

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie¹

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 3^{ème} responsable derrière *Haemophilus influenzae* et le streptocoque du groupe A. Elle peut également évoluer vers une pneumonie voire une infection invasive grave.

→ 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-déclarés.

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 bronchopneumopathie, 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 nourrissons².

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),
- Atteints de déficits immunitaires héréditaires,
- Infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique,

² 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> [Consulté le 09/08/2023].

- 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.

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 pneumocoque³.

Une étude prospective observationnelle française, l'étude CAPA, a estimé, entre 2011 et 2012 (n = 886 patients), que l'incidence des PAC dans la population française adulte était de 4,7/1 000 habitants⁴.

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 % au cours de l'année suivant l'épisode⁵.

Infections invasives à pneumocoques (IIP)

Tous sérotypes confondus

Selon une analyse de Santé publique France⁶, 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.

À la suite de l'émergence de la COVID-19 et à la mise en place de mesures barrières sur le territoire en 2020, une forte baisse de l'incidence est observée dans l'ensemble des classes d'âge, contrairement à l'année précédente où une tendance à la hausse avait été constatée chez les enfants de moins de 2 ans, ceux de 5-14 ans ainsi que chez les adultes de 65 ans et plus.

En 2021, une diminution du taux global 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).

³ 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.

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ Santé Publique France. Infections à pneumocoque. Dossier thématique. Mis à jour : 13 décembre 2022. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/donnees/#tabs> [Consulte le 09/08/2023].

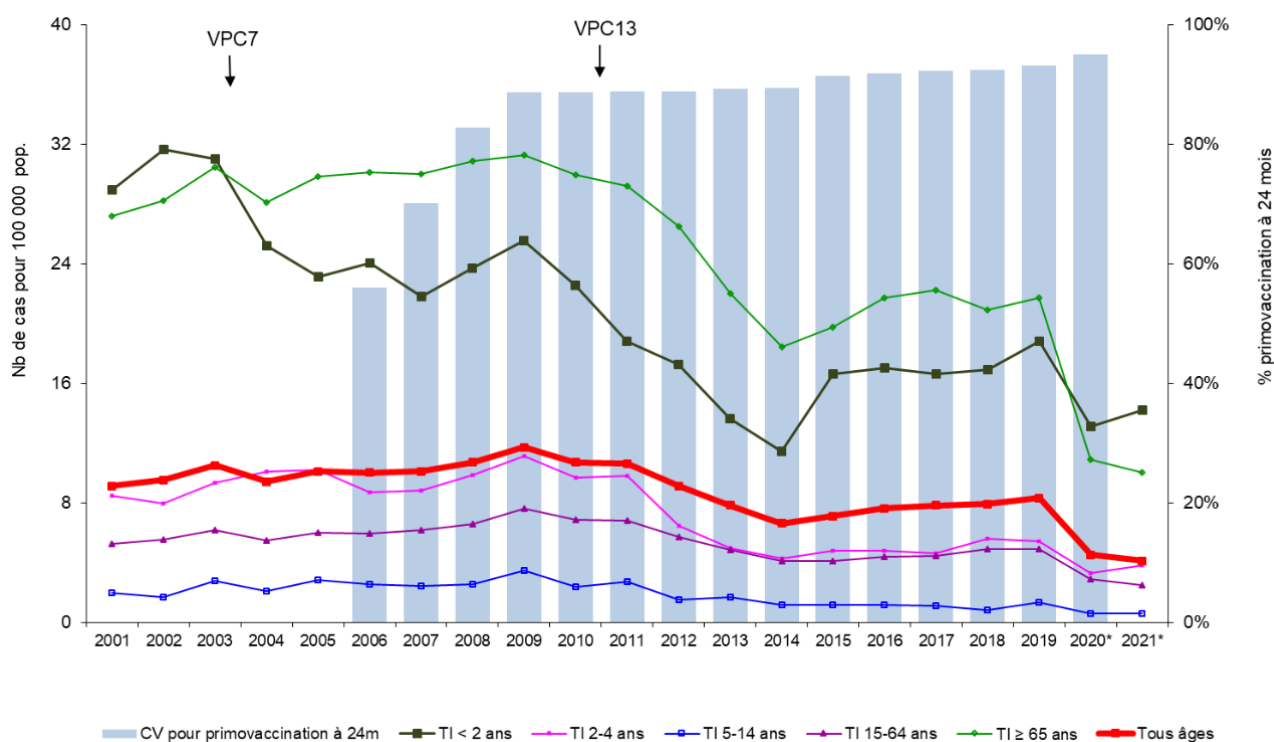


Figure 1. Evolution du taux d'incidence des IIP selon l'âge et couverture vaccinale à l'âge de 24 mois, en France métropolitaine (période 2001-2021)

Par groupe de sérotypes

En 2021, chez les personnes âgées de 15 à 64 ans, les sérotypes 8 et 3 représentaient respectivement 23 % et 9,7 % des infections à pneumocoques (versus 14,4 % et 9,7 % en 2020 respectivement). 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 13,4 % et 11,7 % en 2020 respectivement). Ces deux sérotypes sont les plus fréquemment responsables d'IIP dans ces tranches d'âges. Le sérotype 3 est actuellement couvert par le vaccin VPC13 tandis que le sérotype 8 n'est couvert que par le vaccin VPP23.

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 I).

Tableau I. 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 II).

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 II. 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 %
≥ 65 ans	54	24 %	59 %	67 %	178	23 %	60 %	68 %

Résistance aux antibiotiques

En 2020, l'étude de la sensibilité aux antibiotiques réalisée par le CNRP a permis d'estimer la fréquence de la résistance aux antibiotiques pour les souches isolées d'IIP : méningites et bactériémies accompagnant ou non une pneumonie, et ayant conduit à une hospitalisation.

D'après les données du réseau EPIBAC (Santé publique France)⁷, tous âges confondus, l'incidence des bactériémies à pneumocoques a diminué entre 1998-2002 et 2020 et cette diminution s'est accompagnée d'une diminution de la prévalence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines responsables de bactériémies, qui est passée entre 2001 et 2020 de 46 % à 36 %, de 29 % à 15 %, et de 15 % à 9 % respectivement pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime.

⁷ Santé Publique France. Bulletins du réseau de surveillance des infections invasives bactériennes. EPIBAC. Disponibles sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/articles/epibac#block-150982> [Consulté le 23/08/2023].

2.2 Prise en charge actuelle

En France, la vaccination antipneumococcique actuellement recommandée chez l'adulte dans la prévention des infections à pneumocoque cible les personnes immunodéprimées et les personnes non immunodéprimées porteuses de certaines maladies chroniques².

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).

Conformément aux recommandations, le schéma de vaccination antipneumococcique chez les adultes à risque élevé d'une infection pneumococcique était le suivant :

- 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 stratégie vaccinale a été actualisée le 27 juillet 2023 pour préciser la place du vaccin APEXXNAR (VPC20) (cf. rubrique 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique¹).

Couverture vaccinale

Selon l'étude transversale de Wyplosz et al. de 2022⁸, financée par le laboratoire Pfizer, ayant utilisé les données de l'Assurance maladie (SNDS – SNIRAM) récoltées entre 2014 et 2018 chez plus de 4 millions d'adultes à risque, la couverture vaccinale antipneumococcique complète était de 4,5 % dans la population éligible française. Cette couverture variait entre 2,9 % chez les sujets porteurs de maladies chroniques (n = 3 634 594), et 18,8 % chez les sujets immunodéprimés (n = 570 035). Cette étude a également montré une diminution de la couverture vaccinale antipneumococcique (7,8 % en 2017 versus 2,9 % en 2018) des sujets porteurs de maladies chroniques lors du changement de schéma de vaccination en 2017 (passant d'une dose unique de VPP23 à un schéma séquentiel VPC13 – VPP23).

→ **Traitements médicamenteux**

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

⁸ Wyplosz B et al. Pneumococcal and influenza vaccination coverage among at-risk adults: A 5-year French national observational study. *Vaccine*. 2022 Aug 5;40(33):4911-4921.

Tableau III. 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 pneumococcique polysidique 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 pneumococcique polysidique 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

EI = Extension d'indication ; RI = Renouvellement d'inscription

A noter que VAXNEUVANCE (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-valent, adsorbé)) qui a obtenu une AMM le 13 décembre 2021 dans l'indication : « immunisation active pour la prévention des infections invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus » n'est actuellement pas recommandé en France, ni prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives vaccinales disponibles. 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'immunogénéicité 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^{9,10}.

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 opsonophagocytaires 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 à ce jour de corrélat de protection chez l'adulte.

⁹ 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].

¹⁰ OMS. Vaccins antipneumococciques. Note de synthèse de l'OMS. Relevé Epidémiol Hebdo 2012;87(14):129-44.

3.1 Données disponibles

Les principales données d'immunogénicité et de tolérance disponibles sont détaillées dans le RCP et dans les recommandations du collège de la HAS, relatives au vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé), APEXXNAR (ou VPC20)¹.

Il s'agit de :

- **Une étude de phase I (B7471001, NCT02955160)¹¹, 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)¹², 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)¹³, 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 (VPC13), 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)¹⁴, chez 3 489 sujets âgés de 18 ans et plus, naïfs de 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 l'immunogénicité du vaccin VPC20 ;
- **Une étude de phase III (B7471008, NCT03828617)¹⁵, 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)¹⁶, 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 ;

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

- Une étude de phase III (B7471004, NCT04526574)¹⁷, 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)¹⁸, 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 d'immunogénicité, d'interchangeabilité et de co-administration

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.

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 confiance à 95 % des MGT, un mois après la vaccination, se chevauchaient dans les 2 groupes de vaccination.

Pour les 7 sérotypes additionnels, 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.

Le taux 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 ont varié respectivement entre 72,1 % ; IC_{95%} = [65,4 ; 78,2] à 92,9 % ; IC_{95%} = [88,2 ; 96,2] et entre 53,5 % ; IC_{95%} = [46,3 ; 60,6] à 90,2 % ; IC_{95%} = [84,9 ; 94,1].

¹⁷ 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.

¹⁸ 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 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) à 192,7 fois (sérototype 15B). Le taux 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 % (sérototype 7F) et 97,0 % (sérototype 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 le 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 démontré pour le sérototype 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'élévation 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 ;
- le taux 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 ;
- le taux 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 sérototype 15C a mis en évidence une augmentation des MGT OPA contre ce sérototype 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'ensembles 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.

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.

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 dans les 14 jours suivant la vaccination 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.

Étude 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), ils n'ont pas été considérés comme reliés à la vaccination. 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), ils n'ont pas été considérés comme reliés à la vaccination.

Étude 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. Aucun événement indésirable sévère ni décès n'étaient lié à la vaccination.

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 d'APEXXNAR (vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (20-valent, adsorbé)) (version 4.0 du 17/04/2023) 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 d'APEXXNAR 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 APEXXNAR. 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 APEXXNAR 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 APEXXNAR 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 qu'APEXXNAR 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 APEXXNAR. Le Tableau IV présente les effets indésirables rapportés au cours des essais de phase III d'APEXXNAR, en fonction de la fréquence la plus élevée parmi les effets indésirables, les réactions locales ou les événements systémiques après vaccination dans n'importe quel groupe APEXXNAR. Au cours des essais cliniques, le

profil de sécurité d'APEXXNAR a été similaire à celui de PREVENAR 13. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié par rapport à PREVENAR 13.

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

Tableau IV. Effets indésirables observés lors des essais cliniques portant sur APEXXNAR

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 gastro-intestinales			Diarrhée ^a Nausées Vomissements ^a	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash ^a Angio-œdème	
Affections musculo-squelettiques 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 Urticairé 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 » ($\geq 1/10$). 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

Lorsqu'APEXXNAR 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 d'APEXXNAR 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 V inclut les effets indésirables qui ont été spontanément rapportés lors de l'utilisation de PREVENAR 13 au cours de la période post-commercialisation, pouvant également survenir avec APEXXNAR. L'expérience de sécurité post-commercialisation avec PREVENAR 13 est pertinente pour

APEXXNAR, car APEXXNAR 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 de cause à effet avec l'exposition au vaccin.

Tableau V. Effets indésirables de PREVENAR 13 rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique/anaphylactoïde, y compris choc
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Érythème polymorphe
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Dermatite 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 IV, 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 IV, 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 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

Selon la recommandation de la HAS, les bénéfices supplémentaires conférés par l'ajout de sept sérotypes ainsi qu'une simplification du schéma vaccinal justifie l'utilisation préférentielle du vaccin VPC20 seul en remplacement du schéma VPC13 – VPP23 actuellement en vigueur. La HAS ne recommande donc plus l'utilisation des vaccins VPC13 et VPP23 chez l'adulte. Par ailleurs, compte tenu de l'immunité plus intense et plus durable consécutive à une injection de vaccin conjugué (comparativement à celle observée avec le VPP23), la nécessité d'une revaccination avec une dose ultérieure de VPC20 n'est pas établie à ce jour.

Ainsi, APEXXNAR (vaccin pneumococcique polyosidique 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

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
B7471009 (NCT04875533)	Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle pour évaluer l'immunogénicité et la tolérance d'APEXXNAR chez des sujets naïfs de toute vaccination pneumococcique âgés de 60 ans et plus au Japon, Corée et Taiwan.	En cours
B7471015 (NCT05452941)	Etude de phase IV, test-négative pour évaluer l'efficacité d'APEXXNAR sur les pneumonies aiguës communautaires (PAC) confirmées radiologiquement à sérotypes vaccinaux chez les adultes ≥ 65 ans aux Etats-Unis. Mesure post-autorisation, dans le cadre de l'AMM européenne et américaine	Planifiée Date limite CSR 31/12/2027

→ Dans d'autres indications (prévention des infections à pneumocoques chez le nourrisson et l'enfant)

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
B7471011 (NCT04382326) Partie du PIP [EMA-002330-PIP01-18-M01]	Etude de phase III, randomisée, en double aveugle pour évaluer l'immunogénicité et la tolérance d'APEXXNAR chez des enfants en bonne santé. APEXXNAR ou VPC13 à 2, 4, 6 et 12-15 mois.	En cours.
B7471012 (NCT04546425) Partie du PIP [EMA-002330-PIP01-18-M01]	Etude de phase III, randomisée, en double aveugle pour évaluer l'immunogénicité et la tolérance d'APEXXNAR chez des enfants en bonne santé avec un schéma de 2 doses de primovaccination chez le nourrisson suivie d'un rappel. APEXXNAR ou VPC13 à 2-3, 4-5 et 12-15 mois.	En cours.
B7471013 (NCT04379713) Partie du PIP [EMA-002330-PIP01-18-M01]	Etude de phase III, randomisée, en double aveugle pour évaluer la tolérance d'APEXXNAR chez des enfants en bonne santé. APEXXNAR ou VPC13 à 2, 4, 6 et 12-15 mois.	En cours.
B7471014 (NCT04642079) Partie du PIP [EMA-002330-PIP01-18-M01]	Etude de phase III, monobras pour évaluer l'immunogénicité et la tolérance d'APEXXNAR chez des enfants en bonne santé âgés de 15 mois à 17 ans.	En cours.
B7471016 (NCT04530838)	Etude de phase III, randomisée, en double aveugle pour évaluer l'immunogénicité et la tolérance d'APEXXNAR chez des enfants japonais en bonne santé. APEXXNAR ou VPC13 à 2, 4, 6 et 12-15 mois.	En cours.
B7471027 (NCT05408429) Partie du PIP [EMA-002330-PIP01-18-M01]	Etude de phase III, randomisée, en double aveugle pour évaluer l'immunogénicité et la tolérance d'APEXXNAR chez des enfants âgés de 12 à 24 mois en bonne santé, ayant préalablement reçu l'administration de deux doses de VPC13.	Planifiée

4. Discussion

Sur la base des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact d'APEXXNAR (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 donnée d'efficacité clinique.

A noter qu'en 2021, les sérotypes 8 et 3 étaient les sérotypes les plus fréquemment isolés dans les IIP chez les adultes. Le sérotype 3 est actuellement couvert par le vaccin VPC13 tandis que le sérotype 8 n'est couvert que par le vaccin VPP23. 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, APEXXNAR (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 thérapeutique¹

Au terme de son évaluation, la HAS considère que le vaccin VPC20 peut être intégré dans la stratégie vaccinale française pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies à pneumocoque chez les personnes à risque âgées de 18 ans et plus.

La HAS estime que les bénéfices supplémentaires conférés par l'ajout de sept sérotypes ainsi qu'une simplification du schéma vaccinal justifie l'utilisation préférentielle du vaccin VPC20 seul en remplacement du schéma VPC13 – VPP23 actuellement en vigueur. La HAS ne recommande donc plus l'utilisation des vaccins VPC13 et VPP23 chez l'adulte.

La HAS espère ainsi que cette simplification du schéma de vaccination permettra de faire progresser la couverture vaccinale, actuellement très insuffisante chez les adultes éligibles à la vaccination antipneumococcique. La HAS rappelle également que, compte tenu de l'immunité plus intense et plus durable consécutive à une injection de vaccin conjugué (comparativement à celle observée avec le VPP23), la nécessité d'une revaccination avec une dose ultérieure de VPC20 n'est pas établie à ce jour. Par conséquent, la HAS insiste sur 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). Elle rappelle en outre qu'à la différence du vaccin polysidique non conjugué, les vaccins conjugués sont efficaces sur le portage et peuvent induire une immunité de groupe en cas de couverture vaccinale élevée.

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 VPC13 ou une seule dose de VPP23 reçoivent une dose de VPC20 si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an ;
- Les personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC13 - VPP23 pourront recevoir une injection de VPC20 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 antipneumococcique à la situation épidémiologique.

Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des données disponibles, en particulier les données sur la durée de protection conférée par la vaccination antipneumococcique avec un vaccin conjugué, et selon l'évolution de la situation épidémiologique.

→ Dans le périmètre du remboursement :

La Commission de la transparence considère qu'APEXXNAR (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)) 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 *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 d'APEXXNAR (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)) seul en remplacement du schéma VPC13 – VPP23 actuellement en vigueur, compte tenu des bénéfices supplémentaires conférés par l'ajout de sept sérotypes, et conformément aux recommandations vaccinales de la HAS de juillet 2023.

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

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 APEXXNAR (VPC20) est destiné à se substituer à PREVENAR 13 (VPC13) et à PNEUMOVAX (VPP23), il n'existe plus de CCP car 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 APEXXNAR (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)) est un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité (immunogénéité)/effets indésirables est important.
- Il n'existe pas d'alternative vaccinale dans la mesure où APEXXNAR (VPC20) est destiné à se substituer à PREVENAR 13 (VPC13) et à PNEUMOVAX (VPP23). La HAS ne recommande plus l'utilisation des vaccins VPC13 et VPP23 chez l'adulte.
- APEXXNAR (VPC20) 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 APEXXNAR (VPC20) sur la réduction de l'incidence des infections à pneumocoques et sur la morbi-mortalité associée au vu des données d'immunogénéité 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) ;

APEXXNAR (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 APEXXNAR (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)), est important 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 en vigueur de la HAS datant du 27 juillet 2023.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de APEXXNAR (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 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 en vigueur de la HAS datant du 27 juillet 2023 et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- du besoin médical à étoffer l'offre vaccinale contre les infections à pneumocoque 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 ;
- de la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par APEXXNAR (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé) ou VPC20) par rapport à par PREVENAR 13 (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (13-valent, adsorbé) ou VPC13) en termes de moyennes géométriques des titres d'anticorps opsonophagocytaires (MGT OPA) pour les 13 sérotypes communs couverts par PREVENAR 13 (VPC13) ;
- de la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par APEXXNAR (VPC20) par rapport à un schéma séquentiel PREVENAR 13 (VPC13) - PNEUMOVAX (vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent ou VPP23) en termes de MGT OPA pour 6 des 7 sérotypes additionnels ;
- des données d'interchangeabilité ayant montré une augmentation de la réponse immunitaire induite par APEXXNAR (VPC20) en termes de MGT OPA chez des 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 ;
- des données de co-administration avec un vaccin quadrivalent, inactivé, avec adjuvant contre la grippe saisonnière (FLUAD TETRA) ayant montré une non-infériorité d'APEXXNAR (VPC20) en termes de MGT OPA par rapport à une administration différée (vaccin antigrippal à J0 puis VPC20 à J30) pour les 20 sérotypes couverts par VPC20 ;
- des données de co-administration avec un vaccin ARNm contre la COVID-19 (COMIRNATY, BNT162b2) ayant montré une réponse immune comparable d'APEXXNAR (VPC20) en termes de MGT OPA par rapport à une administration seul de VPC20 ou de BNT162b2 pour les 20 sérotypes couverts par VPC20 ;
- d'un profil de tolérance favorable ;

mais :

- d'un impact supplémentaire potentiel sur la réduction de la morbi-mortalité conféré par l'ajout de 7 sérotypes (8, 10A, 11A, 12F, 15B/C, 22F et 33F) qui ne peut être apprécié en l'absence de donnée d'efficacité clinique et de l'absence de démonstration de non-infériorité contre le sérotype 8 par rapport à un schéma VPC13 - VPP23. A noter qu'en 2020 et 2021, les sérotypes 8 et 3 étaient les sérotypes les plus fréquemment isolés dans les IIP chez les adultes. 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 Commission considère que APEXXNAR (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) 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 APEXXNAR (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé)) correspond aux personnes âgées de 18 ans et plus, dans l'immunisation active pour la

prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae*, conformément aux recommandations nationales en vigueur.

En France, la vaccination antipneumococcique actuellement recommandée chez l'adulte dans la prévention des infections à pneumocoque cible les personnes immunodéprimées et les personnes non immunodéprimées porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'IIP².

Dans son avis du 10 mars 2017, le HCSP a défini trois niveaux de risque des infections invasives à pneumocoques mis à part le risque propre aux nourrissons².

Selon les données de l'INSEE, la population des adultes de 18 ans et plus résidant en France métropolitaine au 1^{er} janvier 2022 est de 53 416 701¹⁹.

La prévalence des patients immunodéprimés est estimée à 4,1 % de cette population²⁰.

La prévalence des patients porteurs d'une des maladies ou conditions sous-jacentes prédisposant à la survenue d'une IIP est estimée à 11,1 % de cette population²⁰.

En 2018, la couverture vaccinale française chez les patients immunodéprimés et les patients ayant des maladies chroniques est estimée à 20 % (population éligible à une vaccination par VPC13)⁸.

Sur cette base et après actualisation avec les données INSEE France entière au 1^{er} janvier 2022, la population âgée de 18 ans et plus éligible à la vaccination antipneumococcique par APEXXNAR (VPC20) (immunodéprimés et patients porteurs d'une des maladies ou conditions sous-jacentes prédisposant à la survenue d'une infection à pneumocoque) serait d'environ 8 000 000 sujets.

La population cible serait au maximum d'environ 8 000 000 de sujets.

5.6 Demande de données

Sans objet.

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 salue la simplification du schéma de vaccination et soutient l'utilisation préférentielle d'APEXXNAR (vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (20-valent, adsorbé)) seul en remplacement du schéma VPC13 – VPP23 actuellement en vigueur, compte tenu des bénéfices supplémentaires conférés par l'ajout de sept sérotypes, et conformément aux recommandations vaccinales de la HAS de juillet 2023.

¹⁹ Institut national de la statistique et des études économiques. Bilan démographique 2022. Pyramides des âges (Population totale par sexe et âge - France et France métropolitaine) au 1^{er} janvier 2022. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6688661?sommaire=6686521> [Consulté le 29/08/2023].

²⁰ Assurance Maladie. Effectif, prévalence et caractéristiques des bénéficiaires d'une ALD 2021. Disponible sur : <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/prevalence-beneficiaires-ald> [Consulté le 29/08/2023].

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.

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).

APEXXNAR, 18 octobre 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr