

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Vaccin pneumococcique polysidique conjugué
(15-valent, adsorbé)

VAXNEUVANCE,

suspension injectable en seringue préremplie

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 20 septembre 2023

- Infections à pneumocoques
- Adolescent / Enfant / nourrissons (≥ 6 semaines à < 18 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'immunisation active pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à moins de 18 ans, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 27 juillet 2023.

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission de la transparence considère que VAXNEUVANCE (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-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 infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës à pneumocoques chez les nourrissons, les enfants et les adolescents de 6 semaines à moins de 18 ans.
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 VAXNEUVANCE (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-valent, adsorbé) ou VPC15) par rapport à PREVENAR 13 (vaccin pneumococcique

polyosidique conjugué (13-valent, adsorbé) ou VPC13) en termes de taux de réponse sérologique et de moyennes géométriques des titres d'anticorps pour les 13 sérotypes communs couverts par PREVENAR 13 (VPC13) à J30 après la dernière dose ;

- de la supériorité de la réponse immunitaire induite par VAXNEUVANCE (VPC15) par rapport à PREVENAR 13 (VPC13) en termes de taux de réponse sérologique et de moyennes géométriques des titres d'anticorps pour les 2 sérotypes additionnels (22F et 33F) à J30 après la dernière dose ;
- des données de co-administration avec des vaccins pédiatriques (INFANRIX HEXA, ROTARIX, RECOMBIVAX HB, ROTATEQ, PENTACEL, VAQTA, HIBERIX, MMRII et VARIVAX) ayant montré une non-infériorité de VAXNEUVANCE (VPC15) par rapport à PREVENAR 13 (VPC13) en termes d'immunogénicité vis-à-vis des antigènes contenus dans ces vaccins ;
- d'un profil de tolérance favorable bien que marqué par une incidence plus élevée de l'irritabilité dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15) par rapport au groupe PREVENAR 13 (VPC13) ;

mais,

- d'un impact supplémentaire potentiel sur la réduction de la morbi-mortalité conféré par l'ajout de 2 sérotypes (22F et 33F) qui ne peut être apprécié en l'absence de donnée d'efficacité clinique et du fait de la faible représentation de ces sérotypes circulants en France (22F et 33F responsables respectivement de 5,13 % et 1,71 % des bactériémies et de 0 % et 5,88 % des méningites à pneumocoques en 2020). A noter que les sérotypes les plus fréquemment isolés dans les IIP chez les enfants de moins de 15 ans en 2020 étaient les sérotypes 24F, 10A et 23B, non inclus dans les vaccins antipneumococciques. Ils représentent respectivement 16,24 %, 10,26 % et 10,26 % des bactériémies et 11,76 %, 13,73 % et 5,88 % des méningites ;
- des résultats hétérogènes concernant la réponse immunitaire contre le sérotype vaccinal 6A à J30 après la troisième dose (critère de non-infériorité non atteint dans l'étude PNEU-PED et réponse immunitaire plus faible dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15) dans l'étude PNEU-LINK) ;

la Commission considère que VAXNEUVANCE (vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (15-valent, adsorbé)) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans l'immunisation active pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës à pneumocoques chez les nourrissons, les enfants et les adolescents de 6 semaines à moins de 18 ans.

Population cible	La population cible est estimée à 725 500 nourrissons .
Recommandations particulières	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.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ¹	6
2.2 Prise en charge actuelle	10
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'immunogénicité et de co-administration	14
3.3 Profil de tolérance	16
3.4 Données d'utilisation	21
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	21
3.6 Programme d'études	21
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique ¹	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	24
5.5 Population cible	25
5.6 Demande de données	26
5.7 Autres recommandations de la Commission	26

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Inscription
Cadre	<p>En France, la primovaccination contre le pneumocoque (2 doses et 1 rappel) est obligatoire pour tous les enfants de moins de 2 ans depuis le 1^{er} janvier 2018. Elle est effectuée à l'aide d'un vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13).</p> <p>À partir de 2 ans (adultes et enfants), la vaccination est recommandée pour les sujets à risque élevé d'une infection pneumococcique. Elle est effectuée 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 VAXNEUVANCE (VPC15) chez l'enfant de 6 semaines à 18 ans, à la suite de la demande du laboratoire MSD¹.</p> <p>Ainsi, le présent avis ne concerne que l'indication pédiatrique du vaccin VAXNEUVANCE (VPC15). En effet, à ce jour, ce vaccin n'est pas intégré dans les recommandations vaccinales de la HAS chez l'adulte. Une demande de retrait du dossier d'inscription du vaccin VAXNEUVANCE dans la stratégie de prévention chez l'adulte a été soumise par le laboratoire début 2023.</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées*	<p>Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-valent, adsorbé) (J07AL02)</p> <p>VAXNEUVANCE, suspension injectable en seringue préremplie</p> <ul style="list-style-type: none">– 1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml + 1 aiguille séparée (CIP : 34009 302 443 7 1)– 1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml + 2 aiguilles séparées (CIP : 34009 302 443 9 5)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	MSD FRANCE (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	<p>– Indication de l'AMM :</p> <p>« VAXNEUVANCE est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention des infections 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>Voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP pour des informations sur la protection contre les sérotypes pneumococciques spécifiques.</p> <p>VAXNEUVANCE doit être utilisé selon les recommandations officielles. »</p>
AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) :</p> <ul style="list-style-type: none">– 13 décembre 2021 : VAXNEUVANCE (VPC15) est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention des infections invasives et des pneumonies causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les personnes âgées de 18 ans et plus. <p>Date de l'extension d'indication :</p>

¹ HAS. Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque. Place du vaccin VAXNEUVANCE chez l'enfant de 6 semaines à 18 ans. 27 juillet 2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457417/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-vaxneuvance-chez-l-enfant-de-6-semaines-a-18-ans [Consulté le 11/08/2023].

	<p>– 21 octobre 2022 : VAXNEUVANCE (VPC15) est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les nourrissons, les enfants et les adolescents de 6 semaines à moins de 18 ans.</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <p>Liste I</p>
Posologie dans l'indication évaluée	<p>Cf. 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>VAXNEUVANCE contient 15 polyosides capsulaires pneumococciques purifiés issus de <i>Streptococcus pneumoniae</i> (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F et les sérotypes supplémentaires 22F et 33F), chacun étant conjugué à une protéine vectrice (CRM197). VAXNEUVANCE (VPC15) suscite une réponse immunitaire dépendante des lymphocytes T pour induire des anticorps qui améliorent l'opsonisation, la phagocytose et l'élimination des pneumocoques afin de protéger l'organisme des maladies à pneumocoques.</p> <p>Les réponses immunitaires après une exposition naturelle à <i>Streptococcus pneumoniae</i> ou après vaccination pneumococcique peuvent être déterminées en mesurant l'activité opsonophagocytaire (OPA) et les immunoglobulines G (IgG). L'OPA correspond aux anticorps fonctionnels et elle est considérée comme une importante mesure immunologique indirecte de la protection contre les maladies pneumococciques chez l'adulte. Chez les enfants, un taux d'anticorps IgG spécifiques à chaque sérotype correspondant à $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ mesuré par le dosage immuno-enzymatique (ELISA) de l'OMS a été utilisé comme valeur seuil pour l'évaluation clinique des vaccins pneumococciques conjugués.</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 l'adulte uniquement (en attente de recommandation vaccinale en pédiatrie), • Allemagne : prise en charge dans l'indication de l'AMM • Pays-Bas : prise en charge chez l'adulte uniquement (en attente de recommandation vaccinale en pédiatrie), • Belgique : prise en charge dans l'indication de l'AMM, • Espagne : prise en charge chez l'adulte uniquement (en attente de recommandation vaccinale en pédiatrie), • Italie : prise en charge dans l'indication de l'AMM, • Slovaquie : prise en charge dans l'indication de l'AMM. – Pour les États-Unis : une AMM a été octroyée le 22 juin 2022 dans l'indication suivante : « Immunisation active pour la prévention des maladies invasives causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F et 33F chez les individus âgés de 6 semaines et plus. »
Autres indications de l'AMM	<p>VAXNEUVANCE (VPC15) est également indiqué dans « l'immunisation active pour la prévention des infections invasives et des pneumonies causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les personnes âgées de 18 ans et plus » (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).</p>

Évaluation par la Commission

- Calendrier d'évaluation
 - Date d'examen et d'adoption : 20 septembre 2023.
- Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non
- Expertise externe : Non

* 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. Elles représentent la première cause infectieuse de mortalité et de morbidité infantiles au niveau mondial, et l'une des premières causes d'hospitalisation chez l'enfant dans les pays développés.

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.

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

Le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a défini trois niveaux de risque des IIP, 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,
- 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,

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].

- 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.

Infections invasives à pneumocoques (IIP)

Tous sérotypes confondus

Selon une analyse de Santé publique France⁵, 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). Cet indicateur augmentait à nouveau chez les enfants de moins de 2 ans (+8 %) et ceux de 2 à 4 ans (+15 %) tandis qu'il se stabilisait chez les 5-14 ans par comparaison à l'année 2020. Une augmentation du taux d'incidence des méningites était observée en 2021 chez les moins de 2 ans (+16 %) à un niveau restant inférieur à celui de 2019. Chez les 5-14 ans cet indicateur était deux fois plus élevé en 2021 qu'en 2020, avec un niveau restant peu élevé. Le taux d'incidence des méningites était stable ou en diminution dans les autres classes d'âge. Le taux d'incidence des bactériémies était en augmentation chez les enfants de moins de 2 ans (+6 %), ainsi que ceux de 2- 4 ans (+21 %) tandis que cet indicateur diminuait dans les autres classes d'âge.

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 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> [Consulté le 09/08/2023].

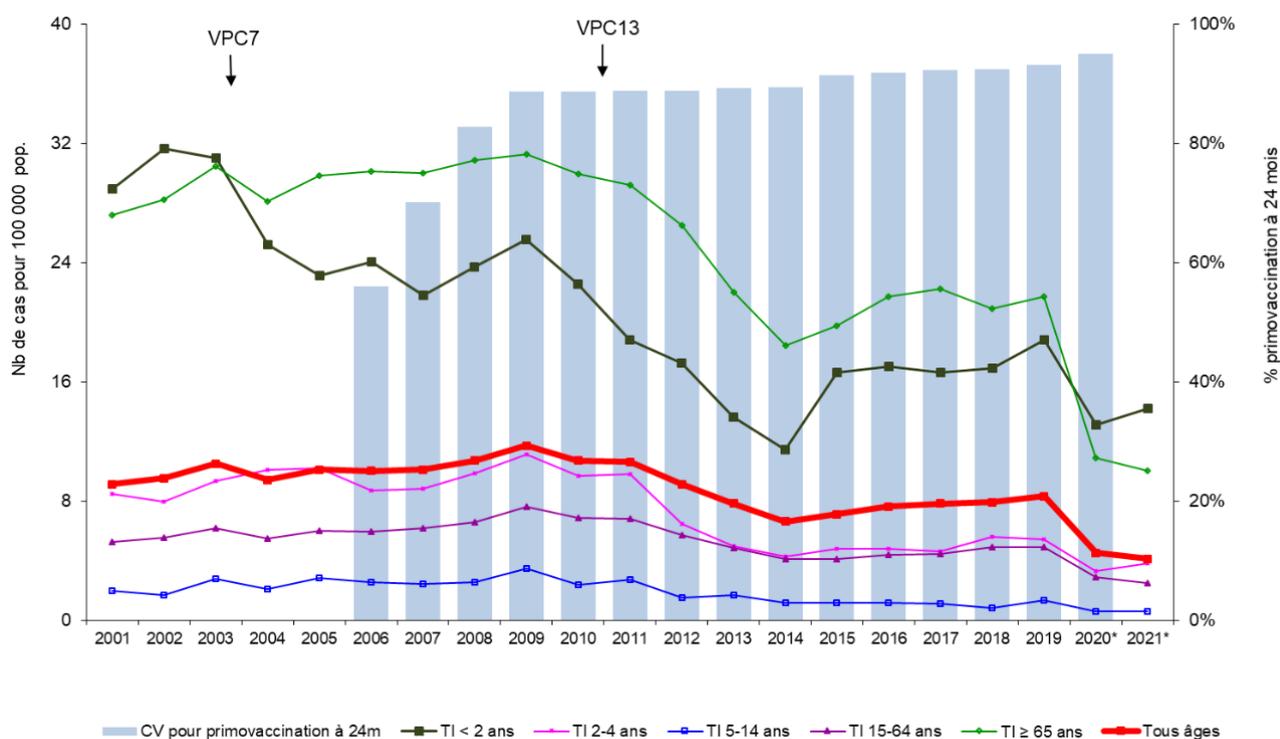


Figure 1. Évolution du taux d'incidence des IIP selon l'âge et couverture vaccinale à l'âge de 24 mois, en France métropolitaine (période 2001-2021)

Par groupe de sérotypes

Les sérotypes les plus fréquemment isolés dans les IIP chez les enfants de moins de 15 ans en 2020 étaient les sérotypes 24F, 10A et 23B, non inclus dans les vaccins antipneumococciques. Ils représentent respectivement 16,24 %, 10,26 % et 10,26 % des bactériémies et 11,76 %, 13,73 % et 5,88 % des méningites.

Les sérotypes 22F et 33F, correspondant aux sérotypes inclus dans le vaccin VAXNEUVANCE (VPC15) et non couvert par VPC13 étaient responsables de respectivement 5,13 % et 1,71 % des bactériémies et de 0 % et 5,88 % des méningites en 2020.

Par ailleurs, les sérotypes 8 (couvert par VPP23) et 15C (non vaccinal), étaient parmi les plus fréquemment isolés dans les IIP chez les enfants de moins de 2 ans en 2019 (respectivement 9,5 % et 5,1 %) mais ne représentaient respectivement que 4,1 % et 3,1 % des cas en 2020.

En 2021, 17,1 % des IIP étaient dues au sérotype 8 (versus 10,9 % en 2020) et 10,8 % au sérotype 3 (couvert par VPC13) (versus 8,6 % en 2020) suivis par les sérotypes 10A (non inclus dans le VPC13) (5,1 % versus 5,4 % en 2020) et 19F (couvert par VPC13) (5,1 % versus 3,9 % en 2020). À contrario le sérotype non vaccinal 24F représentait seulement 4,8 % des infections (versus 7,2 % en 2020).

2.2 Prise en charge actuelle

En France, la vaccination antipneumococcique est recommandée depuis 2003 chez les enfants de moins de 2 ans et rendue obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2018 chez tous les nourrissons^{6,7}.

Pour rappel, avant l'introduction du vaccin VAXNEUVANCE (VPC15), la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13) était effectuée selon un schéma vaccinal de primovaccination à deux injections à deux mois d'intervalle à l'âge de 2 mois et à 4 mois suivies d'une dose de rappel à l'âge de 11 mois.

Pour les prématurés et les nourrissons à risque élevé de contracter une infection à pneumocoques, un schéma vaccinal renforcé comprenant une primovaccination à trois injections (2 mois, 3 mois, 4 mois) du VPC13 suivies d'une dose de rappel était recommandé.

À partir de l'âge de 2 ans, la vaccination est recommandée pour les patients à risque. Elle était effectuée avec un VPC13, ainsi qu'avec un vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent (VPP23).

La stratégie vaccinale a été actualisée le 27 juillet 2023 pour préciser la place du vaccin VAXNEUVANCE (VPC15) (cf. rubrique 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique¹).

Couverture vaccinale

La couverture vaccinale chez les enfants de 24 mois ayant reçu trois doses de vaccin antipneumococcique a progressivement augmenté entre 2010 et 2019, elle était rapportée à 88,6 % en 2010 et à 93,1 % en 2019⁵. Des disparités régionales de couverture vaccinale étaient observées, allant de 57,1 % [52,1 - 62,0] aux Antilles et Guyane à 88,6 % [84,6 - 92,5] dans le Limousin chez les enfants de l'âge de 6 ans (ayant reçu au moins 3 doses) en 2013⁸.

➔ Traitements médicamenteux

Deux vaccins pneumococciques sont intégrés à la stratégie de vaccination actuelle chez les enfants : les vaccins PREVENAR 13 (VPC13) et PNEUMOVAX (VPP23).

Tableau I. 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 maladies invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans.	10/03/2010 (Inscription)	IMPORTANT (ISP modéré)	ASMR I comme PREVENAR (7-valent), pour la prévention des infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> (sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) dans la prise en charge des enfants dont la vaccination est recommandée par le HCSP.

⁶ Code de la Santé publique. Partie législative (Articles L3111-1 à L3111-11). Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171171/ [Consulté le 08/08/2023].

⁷ Ministère de la santé et de la prévention. Troisième bilan annuel des obligations vaccinales du nourrisson. Novembre 2022. Disponible sur : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_3eme_annee_obligations_vaccinales.pdf [Consulté le 08/08/2023].

⁸ Santé Publique France. Données infra-nationales de couverture vaccinale pneumocoque. Mise à jour le 25 avril 2023. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/articles/donnees-infra-nationales-de-couverture-vaccinale-pneumocoque> [Consulté le 09/08/2023].

			Pour la prévention des otites moyennes aiguës et des pneumonies sans confirmation microbiologique du diagnostic, ASMR V comme PREVENAR (7-valent) dans la prise en charge des enfants dont la vaccination est recommandée par le HCSP.
Immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 ans à 17 ans.	18/12/2013 (EI)	IMPORTANT (ISP)	ASMR IV dans la stratégie de prévention des infections invasives à pneumocoques, chez les patients de 6 à 49 ans dans les populations définies par le HCSP.
Immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à 17 ans.	09/07/2020 (MCI)	IMPORTANT	NA

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 ; MCI = modification des conditions d'inscription ; RI = Renouvellement d'inscription

➔ 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'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^{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 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 ($\geq 1:8$).

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 (15-valent, adsorbé) VAXNEUVANCE¹.

Il s'agit de :

- Une étude de phase III (PNEU-PED-EU-1, NCT04031846)¹¹, chez 1 184 nourrissons naïfs de vaccination pneumococcique dont 68 prématurés, selon le schéma vaccinal à 3 doses en vigueur en France (2, 4, 11-15 mois, dose additionnelle à 3 mois chez le prématuré), contrôlée versus PREVENAR 13 (VPC13), randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer la non-infériorité de l'immunogénicité de VAXNEUVANCE (VPC15) pour les treize sérotypes communs et sa supériorité pour les deux sérotypes additionnels ;
- Une étude de phase III (PNEU-LINK, NCT 03692871)¹², chez 2 409 nourrissons naïfs de vaccination pneumococcique dont 99 prématurés, selon un schéma à 4 doses en vigueur aux États-Unis (2, 4, 6, 12-15 mois), contrôlée versus PREVENAR 13 (VPC13), randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance des deux vaccins ;

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.

¹¹ Martinon-Torres F et al. V114-025 PNEU-PED-EU-1 study group. A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114 compared with PCV13 in healthy infants (PNEU-PED-EU-1). *Vaccine*. 2023 May 16;41(21):3387-3398.

¹² Bannietts N et al. V114-031 (PNEU-LINK) study group. Safety and Tolerability of V114 Pneumococcal Vaccine in Infants: A Phase 3 Study. *Pediatrics*. 2023 Jul 1;152(1):e2022060428.

- **Une étude de phase III (PNEU-PED, NCT03893448)¹³, chez 1 720 nourrissons naïfs de vaccination pneumococcique dont 150 prématurés, selon le schéma vaccinal à 4 doses en vigueur aux Etats-Unis (2, 4, 6, 12-15 mois), contrôlée versus PREVENAR 13 (VPC13), randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique, dont l’objectif principal était d’évaluer la tolérance et l’immunogénicité des deux vaccins ;**
- **Une étude de phase III (PNEU-DIRECTION, NCT03620162)¹⁴ chez 900 nourrissons naïfs de vaccination pneumococcique dont 91 prématurés, selon le schéma vaccinal à 4 doses en vigueur aux Etats-Unis (2, 4, 6, 12-15 mois), contrôlée versus PREVENAR 13 (VPC13), en quatre séquences de vaccinations (VAXNEUVANCE (VPC15) ou PREVENAR 13 (VPC13) administrés seuls ou selon un schéma mixte, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique, dont l’objectif principal était d’évaluer la tolérance, l’immunogénicité et l’interchangeabilité des deux vaccins ;**
- **Une étude de phase III (PNEU-PLAN, NCT03885934)¹⁵, chez 606 enfants âgés de 7 mois à 17 ans, naïfs de vaccination pneumococcique ou ayant reçu une vaccination partielle (protocole partiel de vaccination par VPC7, VPC10 ou VPC13 ou un protocole complet de vaccination par VPC7 ou VPC10), descriptive, contrôlée versus PREVENAR 13 (VPC13), randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique, dont l’objectif principal était d’évaluer la tolérance et l’immunogénicité de la vaccination de rattrapage ;**
- **Une étude de phase III (PNEU-SICKLE, NCT03731182)¹⁶, chez 104 enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de drépanocytose, contrôlée versus PREVENAR 13 (VPC13), randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique, dont l’objectif principal était d’évaluer la tolérance et l’immunogénicité des vaccins ;**
- **Une étude de phase III (PNEU-WAY PED, NCT03921424)¹⁷, chez 407 enfants âgés de 6 à 17 ans infectés par le VIH selon un schéma vaccinal à une dose suivie d’une dose de PNEUMOVAX (VPP23) espacée de huit semaines, contrôlée versus PREVENAR 13 (VPC13), randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique, dont l’objectif principal était d’évaluer la tolérance et l’immunogénicité des deux vaccins, suivie d’une dose de rappel par PNEUMOVAX (VPP23) ;**
- **Une étude de phase III (PNEU-STEM, NCT03565900)¹⁸, chez 277 enfants âgés de plus de 3 ans et adultes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, contrôlée versus PREVENAR 13 (VPC13), randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique, dont l’objectif principal était d’évaluer la tolérance et l’immunogénicité des deux vaccins.**

L’analyse des principales données d’immunogénicité et de tolérance issues des études de co-administration et d’interchangeabilité est résumée ci-après.

¹³ Lupinacci R et al. V114-029 PNEU-PED study group. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active-comparator-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a 4-dose regimen of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy infants (PNEU-PED). *Vaccine*. 2023 Jan 27;41(5):1142-1152.

¹⁴ Bili A et al. V114-027 PNEU-DIRECTION study group. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind study to evaluate the interchangeability of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, and PCV13 with respect to safety, tolerability, and immunogenicity in healthy infants (PNEU-DIRECTION). *Vaccine*. 2023 Jan 16;41(3):657-665.

¹⁵ Bannietts N et al. V114-024 PNEU-PLAN study group. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of catch-up vaccination regimens of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy infants, children, and adolescents (PNEU-PLAN). *Vaccine*. 2022 Oct 19;40(44):6315-6325.

¹⁶ Quinn CT et al. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in children with SCD: a V114-023 (PNEU-SICKLE) study. *Blood Adv*. 2023 Feb 14;7(3):414-421.

¹⁷ Wilck M, Barnabas S et al. V114-030 Study Group. A phase 3 study of safety and immunogenicity of V114, a 15-valent PCV, followed by PPSV23, in children living with HIV. *AIDS*. 2023 Mar 20;37(8):1227-37.

¹⁸ Wilck M, Cornely OA et al. V114-022 (PNEU-STEM) study group. A phase 3 randomized, double-blind, comparator-controlled study to evaluate safety, tolerability and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients (PNEU-STEM). *Clin Infect Dis*. 2023 Jun 20:ciad349.

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

Données d'immunogénicité

Immunogénicité chez les nourrissons âgés de 2 mois et plus, nés à terme ou prématurés, selon le schéma vaccinal à 3 doses en vigueur en France : 2, 4, 11-15 mois, dose additionnelle à 3 mois chez le prématuré (étude PNEU-PED-EU-1)

Les résultats de l'étude PNEU-PED-EU-1 ont démontré la non-infériorité de VAXNEUVANCE (VPC15) par rapport à PREVENAR 13 (VPC13) pour les 13 sérotypes communs en termes de taux de réponse sérologique (défini par le pourcentage de sujets ayant un taux d'anticorps $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) et sa supériorité pour les deux sérotypes additionnels 22F et 33F, à J30 après la dernière dose reçue.

Les résultats de cette étude ont également démontré la non-infériorité de VAXNEUVANCE (VPC15) par rapport à PREVENAR 13 (VPC13) pour leurs 13 sérotypes communs en termes de moyennes géométriques des titres d'anticorps et sa supériorité pour les deux sérotypes additionnels 22F et 33F, à J30 après la dernière dose reçue.

Les résultats de cette étude ont montré des taux de réponse sérologique de l'activité opsono-phagocytaire (OPA) élevés et proches dans les deux groupes pour les 13 sérotypes communs à J30 après la dernière dose.

Immunogénicité chez les nourrissons âgés de 2 mois et plus, naïfs de vaccination pneumococcique, selon un schéma à 4 doses : 2, 4, 6 et 12-15 mois (étude PNEU-LINK)

L'étude P031-PNEU-LINK incluait une sous-étude d'immunogénicité réalisée spécifiquement chez les sujets prématurés à J30 après les 3^{ème} et 4^{ème} doses. Les données d'immunogénicité rapportées chez 99 sujets ont montré :

- des moyennes géométriques des titres (MGT) d'IgG pour les 13 sérotypes communs comparables entre les deux groupes sauf pour les sérotypes 6A et 19A pour lesquels une réponse plus faible a été observée dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15) à J30 après la 3^{ème} dose. Pour les deux sérotypes additionnels, les MGT d'IgG ont été plus élevées dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15) ;
- des taux de réponse sérologique (défini par le pourcentage de sujets ayant un taux d'anticorps $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) à J30 après la 3^{ème} dose, comparables entre les deux groupes pour les 13 sérotypes communs et plus élevés dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15) pour les deux sérotypes additionnels.

Immunogénicité chez les nourrissons âgés de 2 mois et plus, naïfs de vaccination pneumococcique, selon le schéma vaccinal à 4 doses en vigueur aux Etats-Unis : 2, 4, 6 et 12-15 mois (étude PNEU-PED)

Les résultats de l'étude PNEU-PED ont démontré la non-infériorité de VAXNEUVANCE (VPC15) par rapport à PREVENAR 13 (VPC13) pour les 13 sérotypes communs en termes de taux de réponse sérologique à J30 après la 3^{ème} dose. Pour les deux sérotypes additionnels (comparés au sérotype 23F qui a eu le taux de réponse le plus faible des 13 sérotypes de PREVENAR 13 (VPC13) à l'exclusion du sérotype 3), les taux de réponse ont été de 98,6 % et 87,3 % (sérotypes 22F et 33F respectivement) dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15) contre 91,3 % (sérotype 23F) dans le groupe PREVENAR 13 (VPC13).

Les résultats de cette étude ont également démontré la non-infériorité de VAXNEUVANCE (VPC15) par rapport à PREVENAR 13 (VPC13) pour 12 des 13 sérotypes communs en termes de MGT d'IgG à J30 après la 3^{ème} dose. La MGT des anticorps contre le sérotype 6A n'a pas atteint le critère de non-

infériorité statistique (marge de non-infériorité fixée à 0,5). Pour les deux sérotypes additionnels (comparés au sérotype 4 qui a eu la MGT d'IgG la plus faible des 13 sérotypes de PREVENAR 13 (VPC13) à l'exclusion du sérotype 3), les MGT d'IgG ont été de 4,91 et 1,67 (sérotypes 22F et 33F respectivement) dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15) contre 1,35 (sérotype 4) dans le groupe PREVENAR 13 (VPC13).

La non-infériorité de VAXNEUVANCE (VPC15) par rapport à PREVENAR 13 (VPC13) pour les 13 sérotypes communs en termes de MGT d'IgG à J30 après la 4^{ème} dose a été également démontrée. Pour les deux sérotypes additionnels (comparés au sérotype 4 qui a eu la MGT d'IgG la plus faible des 13 sérotypes de PREVENAR 13 (VPC13), à l'exclusion du sérotype 3), les MGT ont été de 7,52 et 4,15 (sérotypes 22F et 33F respectivement) dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15) contre 1,60 (sérotype 4) dans le groupe PREVENAR 13 (VPC13).

Immunogénicité chez les nourrissons âgés de 2 mois et plus, naïfs de vaccination pneumococcique, selon le schéma vaccinal à 4 doses en vigueur aux Etats-Unis : 2, 4, 6 et 12-15 mois (étude PNEU-DIRECTION)

Les résultats de l'étude PNEU-DIRECTION ont montré que les différents schémas d'administration mixtes (quatre doses des vaccins VAXNEUVANCE (VPC15) /PREVENAR 13 (VPC13), quelle que soit la séquence d'administration) induisent une réponse en anticorps comparable au schéma à quatre doses du vaccin PREVENAR 13 (VPC13) pour les 13 sérotypes communs des deux vaccins.

Immunogénicité chez les enfants âgés de 7 mois à 17 ans, naïfs de vaccination pneumococcique ou ayant reçu une vaccination partielle (étude PNEU-PLAN)

Les résultats de l'étude PNEU-PLAN ont montré des MGT d'IgG comparables entre les deux groupes pour les 13 sérotypes communs sauf pour les sérotypes 1, 4 et 6A pour lesquels les réponses dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15) ont été plus faibles et pour les sérotypes 3 et 18C pour lesquels les réponses ont été plus élevées dans certaines classes d'âge.

Les résultats de cette étude ont également montré des taux de réponse sérologique comparables à ceux du groupe PREVENAR 13 (VPC13) pour les 13 sérotypes communs.

Pour les deux sérotypes additionnels 22F et 33F, les concentrations moyennes géométriques d'IgG et les taux de réponse sérologique ont été plus élevés dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15).

Immunogénicité chez les enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de drépanocytose, naïfs de vaccination pneumococcique dans les 3 années précédant l'étude, selon un schéma à dose unique (étude PNEU-SICKLE)

Les résultats de l'étude PNEU-SICKLE ont montré des MGT d'IgG comparables entre les deux groupes pour les 13 sérotypes communs et plus élevées dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15) pour les deux sérotypes additionnels. Des coefficients ≥ 4 pour les facteurs de multiplication des MGT OPA ont été observés pour au moins 60 % des enfants du groupe VAXNEUVANCE (VPC15) entre J1 et J30.

Immunogénicité chez les enfants âgés de 6 à 17 ans infectés par le VIH (taux de CD4 ≥ 200 cellules/ μ L et une charge virale < 50 copies/mL), naïfs de vaccination pneumococcique ou ayant reçu une vaccination partielle ou n'ayant pas reçu de vaccination pneumococcique dans les 3 années précédant l'étude, selon un schéma vaccinal à une dose suivie d'une dose de PNEUMOVAX (VPP23) espacée de huit semaines (étude PNEU-WAY-PED)

Les résultats de l'étude PNEU-WAY-PED ont montré des MGT d'IgG et des MGT OPA comparables entre les deux groupes pour les sérotypes communs à J30 après l'unique dose de vaccin conjugué, sauf pour les sérotypes 1 et 4 pour lesquels une réponse a été plus faible dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15). Pour les deux sérotypes additionnels, les MGT d'IgG et les MGT OPA ont été plus élevés dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15).

Immunogénicité chez les enfants âgés de plus de 3 ans et les adultes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, selon un schéma à 3 doses + une dose de rappel avec le vaccin VAXNEUVANCE (VPC15), PREVENAR 13 (VPC13) ou PNEUMOVAX (VPP23) (étude PNEU-STEM)

Les résultats de l'étude PNEU-STEM ont montré des MGT d'IgG et des MGT OPA comparables dans les deux groupes pour les 13 sérotypes communs et plus élevés dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15) pour les deux sérotypes additionnels, à J30 après la 3^{ème} dose. Des facteurs de multiplication ≥ 4 pour les MGT d'IgG et les MGT OPA ont été observés chez au moins 50 % des sujets du groupe VAXNEUVANCE (VPC15) à J30 après la 3^{ème} dose.

Données de co-administration

La co-administration de VAXNEUVANCE (VPC15) avec d'autres vaccins pédiatriques a été étudiée comme critère secondaire dans trois études conduites chez les nourrissons âgés de 2 mois et plus, naïfs de toute vaccination pneumococcique : l'étude PNEU-PED-EU-1, l'étude PNEU-DIRECTION et l'étude PNEU-PED.

Au total, les données de co-administration ont montré :

- ➔ la non-infériorité de VAXNEUVANCE (VPC15) par rapport au PREVENAR 13 (VPC13) quand ils sont co-administrés avec les vaccins INFANRIX HEXA et ROTARIX en termes d'immunogénicité vis-à-vis des antigènes contenus dans ces vaccins (étude PNEU-PED-EU-1) ;
- ➔ la non-infériorité de VAXNEUVANCE (VPC15) administré seul ou selon un schéma mixte par rapport à PREVENAR 13 (VPC13) seul quand ces vaccins sont co-administrés avec les vaccins RECOMBIVAX HB et ROTATEQ en termes d'immunogénicité vis-à-vis des antigènes contenus dans ces vaccins (étude PNEU-DIRECTION) ;
- ➔ des taux de réponse sérologique allant de 60 % et de 100 % dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15) comparables à ceux observés dans le groupe PREVENAR 13 (VPC13) après une co-administration avec les vaccins PENTACEL, VAQTA, HIBERIX, MMRII et VARIVAX (étude PNEU-PED).

3.3 Profil de tolérance

Données des études cliniques

Etude PNEU-PED-EU-1 chez les nourrissons âgés de 2 mois et plus nés à terme ou prématurés, selon le schéma vaccinal à 3 doses en vigueur en France : 2, 4, 11-15 mois, dose additionnelle à 3 mois chez le prématuré

Les données de tolérance recueillies dans l'étude PNEU-PED-EU-1 ont montré des profils de tolérance comparables entre les deux vaccins VAXNEUVANCE (VPC15) et PREVENAR 13 (VPC13). Néanmoins, des fréquences plus élevées de certains événements indésirables (EI) sollicités locaux et systémiques ont été rapportées dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15) : la douleur au site d'injection (40,5 % [238/587] versus 29,3 % [173/591]) et l'irritabilité (71,7 % [421/587] versus 66,3 % [392/591]).

Aucun événement indésirable grave (EIG) n'a été considéré comme lié au vaccin VAXNEUVANCE (VPC15) par l'investigateur.

Etude PNEU-PLAN chez les enfants âgés de 7 mois à 17 ans, naïfs de vaccination pneumococcique ou ayant reçu une vaccination partielle

Les données de tolérance recueillies dans l'étude PNEU-PLAN ont montré des profils de tolérance comparables entre les deux vaccins. Néanmoins des fréquences plus élevées de certains EI sollicités ont été rapportées dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15), selon les groupes d'âge :

- les nourrissons âgés de 7 à 11 mois : la douleur au point d'injection (18,8 % [12/64] versus 7,8 % [5/64]) et la somnolence (21,9 % [14/64] versus 15,6 % [10/64]) ;
- les nourrissons âgés de 12 à 23 mois : la douleur au point d'injection (33,9 % [21/62] versus 23,4 % [15/64]), l'irritabilité (35,5 % [22/62] versus 21,9 % [14/64]) et la somnolence (24,2 % [15/62] versus 17,2 % [11/64]) ;
- les enfants âgés de 2 à 17 ans : la myalgie (23,7 % [42/177] versus 16,6 % [29/175]).

Aucun EIG n'a été considéré comme lié au vaccin VAXNEUVANCE (VPC15) par l'investigateur.

Etude PNEU-SICKLE chez les enfants âgés de 5 à 17 ans atteints de drépanocytose, naïfs de vaccination pneumococcique dans les 3 années précédant l'étude, selon un schéma à dose unique

Au total, 81,2 % (56/69) des enfants du groupe VAXNEUVANCE (VPC15) contre 79,4 % (27/34) du groupe PREVENAR 13 (VPC13) ont rapporté un ou plusieurs EI. Les cinq EI les plus fréquemment rapportés ont été la douleur au site d'injection, le gonflement au site d'injection, les maux de tête, la myalgie et la fatigue. La majorité des EI sollicités ont été d'intensité légère ou modérée et de courte durée.

Etude PNEU-WAY-PED chez les enfants âgés de 6 à 17 ans infectés par le VIH (taux de CD4 \geq 200 cellules/ μ L et une charge virale $<$ 50 copies/mL), naïfs de vaccination pneumococcique ou ayant reçu une vaccination partielle ou n'ayant pas reçu de vaccination pneumococcique dans les 3 années précédant l'étude, selon un schéma vaccinal à une dose suivie d'une dose de PNEUMOVAX (VPP23) espacée de huit semaines

Au total, 78,8 % (160/203) des enfants du groupe VAXNEUVANCE (VPC15) contre 69,6 % (142/204) du groupe PREVENAR 13 (VPC13) ont rapporté un ou plusieurs EI. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été la douleur au site d'injection, la myalgie et le gonflement au site d'injection. Des EI locaux (71,4 % [145/203] versus 59,8 % [122/204]) et systémiques (46,3 % [94/203] versus 35,3 % [72/204]) considérés comme liés au vaccin ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15). La majorité des EI sollicités ont été d'intensité légère ou modérée et de courte durée (\leq 3 jours).

Aucun EIG n'a été considéré comme lié au vaccin à l'étude par l'investigateur.

Au total, les données de tolérance montrent des profils de tolérance comparables entre les vaccins VAXNEUVANCE (VPC15) et PREVENAR 13 (VPC13). Néanmoins, le vaccin VAXNEUVANCE (VPC15) est associé à une réactogénicité plus importante avec une augmentation de la fréquence de certains événements indésirables locaux d'intensité légère ou modérée et de courte durée (en particulier la douleur et l'irritabilité). Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme lié au vaccin VAXNEUVANCE (VPC15).

Données issues du Plan de Gestion de Risques

Le résumé des risques du PGR de VAXNEUVANCE (VPC15) (version 3.0, 30 mars 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 tolérance

Population pédiatrique

Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à moins de 2 ans

La tolérance de VAXNEUVANCE chez des nourrissons y compris prématurés (à partir de l'âge de 6 semaines lors de la première vaccination) et des enfants (âgés de 11 à 15 mois) en bonne santé a été évaluée selon un schéma vaccinal en 3 ou 4 doses au cours de 5 études cliniques avec un total de 7 229 participants.

Les 5 études ont évalué la tolérance de VAXNEUVANCE administré de manière concomitante avec d'autres vaccins pédiatriques de routine. Dans ces études, 4 286 participants ont reçu un schéma vaccinal complet de VAXNEUVANCE, 2 405 participants ont reçu un schéma vaccinal complet du vaccin pneumococcique conjugué (VPC) 13-valent et 538 participants ont reçu VAXNEUVANCE pour compléter un schéma débuté par le VPC 13-valent (schéma vaccinal mixte).

Les effets indésirables les plus fréquents étaient la fièvre ≥ 38 °C (75,2 %), l'irritabilité (74,5 %), la somnolence (55,0 %), la douleur au site d'injection (44,4 %), l'érythème au site d'injection (41,7 %), la diminution de l'appétit (38,2 %), l'induration au site d'injection (28,3 %) et le gonflement au site d'injection (28,2 %), d'après les résultats obtenus chez 3 589 participants (Tableau III), en excluant les participants ayant reçu un schéma vaccinal mixte. La majorité des effets indésirables sollicités étaient légers à modérés (en termes d'intensité ou de taille) et de courte durée (≤ 3 jours). Des réactions sévères (définies comme extrêmement stressantes ou empêchant d'effectuer les activités habituelles ou une réaction au site d'injection d'une taille $> 7,6$ cm) sont survenues chez $\leq 3,5$ % des nourrissons et des enfants après toute dose, à l'exception de l'irritabilité qui est survenue chez 11,4 % des participants.

Enfants et adolescents âgés de 2 ans à moins de 18 ans

La tolérance de VAXNEUVANCE chez les enfants et les adolescents en bonne santé a été évaluée dans une étude ayant inclus 352 participants âgés de 2 ans à moins de 18 ans, parmi lesquels 177 ont reçu une dose unique de VAXNEUVANCE. Dans cette cohorte d'âge, 42,9 % de tous les participants avaient un antécédent de vaccination préalable avec un vaccin pneumococcique conjugué contenant moins de valences.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient la douleur au site d'injection (54,8 %), la myalgie (23,7 %), le gonflement au site d'injection (20,9 %), l'érythème au site d'injection (19,2 %), la fatigue (15,8 %), la céphalée (11,9 %), l'induration au site d'injection (6,8 %) et la fièvre ≥ 38 °C (5,6 %) (Tableau III). La majorité des effets indésirables sollicités étaient légers à modérés (en termes d'intensité ou de taille) et de courte durée (≤ 3 jours) ; des réactions sévères (définies comme extrêmement stressantes ou empêchant d'effectuer les activités habituelles ou une réaction au site d'injection d'une taille $> 7,6$ cm) sont survenues chez $\leq 4,5$ % des enfants et adolescents. »

Adultes âgés de 18 ans et plus

Cf. rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP.

« Liste tabulée des effets indésirables

Dans les études cliniques chez les adultes, les effets indésirables locaux et systémiques étaient sollicités de façon quotidienne après la vaccination pendant 5 et 14 jours, respectivement, et chez les nourrissons, les enfants et les adolescents, jusqu'à 14 jours après la vaccination. Dans toutes les populations, les effets indésirables non sollicités ont été rapportés pendant 14 jours après la vaccination.

Les effets indésirables rapportés pour toutes les tranches d'âge sont listés dans cette rubrique, par classe de systèmes d'organes, par ordre décroissant de fréquence et de gravité. Les fréquences sont définies 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 III. Liste tabulée des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence		
		Nourrissons/Enfants/Adolescents		Adultes
		6 semaines à < 2 ans	2 à < 18 ans§	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Très fréquent	Fréquent	-
Affections psychiatriques	Irritabilité	Très fréquent	Fréquent	-
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité incluant oedème de la langue, bouffées congestives et constriction de la gorge	-	-	Rare
Affections du système nerveux	Somnolence	Très fréquent	Fréquent	-
	Céphalée	-	Très fréquent	Très fréquent
	Sensation vertigineuse	-	-	Peu fréquent†
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire	Fréquent	Fréquent	Rare
	Éruption cutanée	Fréquent	Fréquence indéterminée‡	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	-	Fréquent	Peu fréquent†
	Vomissement	Fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	Myalgie	-	Très fréquent	Très fréquent
	Arthralgie	-	-	Fréquent*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent †
	- ≥ 39 °C	Très fréquent	-	-
	- ≥ 40 °C	Fréquent	-	-
	Douleur au site d'injection	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence		
		Nourrissons/Enfants/Adolescents		Adultes
		6 semaines à < 2 ans	2 à < 18 ans§	
	Érythème au site d'injection	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
	Gonflement au site d'injection	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
	Induration au site d'injection	Très fréquent	Fréquent	-
	Urticaire au site d'injection	Peu fréquent	-	-
	Fatigue	-	Très fréquent	Très fréquent
	Prurit au site d'injection	-	-	Fréquent
	Chaleur au site d'injection	-	-	Peu fréquent
	Ecchymose/hématome au site d'injection	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Frissons	-	-	Peu fréquent†

§Des événements indésirables systémiques différents étaient sollicités chez les participants âgés de 2 à < 3 ans et chez les participants âgés de ≥ 3 ans à moins de 18 ans. Chez les participants âgés de < 3 ans (VAXNEUVANCE N = 32, VPC 13-valent N = 28), diminution de l'appétit, irritabilité, somnolence et urticaire étaient sollicitées du Jour 1 au Jour 14 après la vaccination. Chez les participants âgés de ≥ 3 ans à moins de 18 ans, fatigue, céphalée, myalgie et urticaire étaient sollicitées du Jour 1 au Jour 14 après la vaccination. †fréquent chez les adultes de 18 à 49 ans ‡Lors des essais cliniques, aucun événement n'a été observé après l'administration de VAXNEUVANCE chez les enfants et adolescents en bonne santé et deux événements ont été observés chez des populations particulières (drépanocytose et VIH). *très fréquent chez les adultes de 18 à 49 ans †défini comme une température ≥ 38 °C

Informations supplémentaires pour d'autres schémas vaccinaux et populations particulières

Schéma vaccinal mixte associant différents vaccins pneumococquiques conjugués

Les profils de tolérance des schémas vaccinaux mixtes VAXNEUVANCE et VPC 13-valent en 4 doses chez les nourrissons et les enfants en bonne santé étaient généralement comparables à ceux des schémas vaccinaux complets en 4 doses avec VAXNEUVANCE ou avec le VPC 13-valent (voir rubrique 5.1 du RCP).

Schéma vaccinal de rattrapage

La tolérance a également été évaluée avec un schéma vaccinal de rattrapage chez 126 nourrissons et enfants en bonne santé âgés de 7 mois à moins de 2 ans ayant reçu 2 ou 3 doses de VAXNEUVANCE en fonction de leur âge lors du recrutement. Le profil de tolérance du schéma vaccinal de rattrapage était généralement cohérent avec le profil de tolérance du schéma vaccinal de routine débuté entre l'âge de 6 et 12 semaines (voir rubrique 5.1 du RCP).

Enfants et adolescents présentant une drépanocytose ou infectés par le VIH

La tolérance a également été évaluée chez 69 enfants et adolescents âgés de 5 ans à moins de 18 ans présentant une drépanocytose et chez 203 enfants et adolescents âgés de 6 ans à moins de 18 ans infectés par le VIH ayant reçu une dose unique de VAXNEUVANCE. Le profil de tolérance de VAXNEUVANCE chez les enfants présentant une drépanocytose ou infectés par le VIH était généralement cohérent avec le profil de tolérance chez les enfants en bonne santé (voir rubrique 5.1 du RCP).

Enfants et adultes ayant reçu une Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

La tolérance a également été évaluée chez 131 adultes et 8 enfants âgés de ≥ 3 ans ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) 3 à 6 mois avant le recrutement, et qui ont tous reçu entre 1 et 4 doses de VAXNEUVANCE. Le profil de tolérance de VAXNEUVANCE chez

les personnes ayant reçu une allo-GCSH était généralement cohérent avec le profil de tolérance dans une population en bonne santé. »

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

VAXNEUVANCE (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-valent, adsorbé)) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin en raison de l'existence d'alternatives vaccinales disponibles.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Étude PNEU-PED-KOR (V114-036) NCT04633226	Étude de phase III, non comparative, en ouvert, évaluant l'immunogénicité et la tolérance de 4 doses de VAXNEUVANCE dans une population asiatique en Corée du Sud	Résultats attendus décembre 2022, rapport clinique courant 2023
Étude PNEU-ERA (V114-032) NCT04193215	Étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, évaluant VAXNEUVANCE dans la prévention de l'otite moyenne aigue (OMA) et la tolérance d'une dose unique de VAXNEUVANCE en comparaison des vaccins recommandés dans les calendriers vaccinaux des régions étudiées, dans une population de nourrissons.	Résultats attendus fin 2023

4. Discussion

Sur la base des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact de VAXNEUVANCE (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-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 deux sérotypes (22F et 33F) ne peut être apprécié en l'absence de donnée d'efficacité clinique. À noter que les sérotypes les plus fréquemment isolés dans les IIP chez les enfants de moins de 15 ans en 2020 étaient les sérotypes 24F, 10A et 23B, non inclus dans les vaccins antipneumococciques. Ils représentent respectivement 16,24 %, 10,26 % et 10,26 % des bactériémies et 11,76 %, 13,73 % et 5,88 % des méningites. Les sérotypes 22F et 33F, correspondant aux sérotypes inclus dans le vaccin VAXNEUVANCE (VPC15) et non couverts par VPC13 étaient responsables de respectivement 5,13 % et 1,71 % des bactériémies et de 0 % et 5,88 % des méningites à pneumocoques en 2020.

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, VAXNEUVANCE (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-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 VAXNEUVANCE (VPC15) peut être intégré dans la stratégie vaccinale française pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës à pneumocoques chez les nourrissons, les enfants et les adolescents de 6 semaines à moins de 18 ans.

La HAS estime que les bénéfices supplémentaires conférés par l'ajout de deux sérotypes (22F et 33F responsables respectivement de 5,13 % et 1,71 % des bactériémies et 0 % et 5,88 % des méningites à pneumocoques en 2020) justifient l'utilisation de VAXNEUVANCE (VPC15) en alternative au vaccin VPC13.

Conformément au calendrier de vaccination actuellement en vigueur¹⁹, la HAS recommande les schémas vaccinaux suivants :

Pour l'ensemble des nourrissons jusqu'à l'âge de 2 ans :

- les nourrissons âgés de 2 à 6 mois : une dose de VAXNEUVANCE (VPC15) ou VPC13 à 2 mois (8 semaines) et à 4 mois avec une dose de rappel à 11 mois ;
- les nourrissons âgés de 7 à 11 mois non vaccinés antérieurement : deux doses de VAXNEUVANCE (VPC15) ou VPC13 à deux mois d'intervalle suivies d'une dose de rappel un an plus tard ;
- les nourrissons âgés de 12 à 23 mois non vaccinés antérieurement : deux doses de VAXNEUVANCE (VPC15) ou VPC13 à au moins deux mois d'intervalle.

Pour les prématurés et les nourrissons à risque élevé d'infection pneumococcique (IP) :

- une dose de VAXNEUVANCE (VPC15) ou VPC13 à 2 mois (8 semaines), 3 et 4 mois avec un rappel à l'âge de 11 mois.

Pour les enfants à risque élevé d'IP âgés de 2 ans à moins de 5 ans (soit 59 mois au plus) :

- non vaccinés antérieurement avec un vaccin conjugué : deux doses de VAXNEUVANCE (VPC15) ou VPC13 à deux mois d'intervalle, suivies d'une dose de vaccin 23-valent (VPP23) au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 15-valent ;
- vaccinés avant l'âge de 24 mois avec un vaccin conjugué : une dose de VPP23.

Pour les enfants âgés de 5 ans et plus, à risque élevé d'IP, quel que soit le risque :

- les personnes non antérieurement vaccinées reçoivent la primo-vaccination pneumococcique par une dose de VAXNEUVANCE (VPC15) ou VPC13 suivie d'une dose de VPP23 ;
- les personnes qui n'ont reçu antérieurement que le vaccin VPP23 pourront recevoir une injection de VAXNEUVANCE (VPC15) ou VPC13 si la vaccination antérieure remonte à plus de 1

¹⁹ Ministère de la santé et de la prévention. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2023. Juin 2023. Disponible sur : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_maj-juin23.pdf [Consulté le 08/08/2023].

an ; l'injection ultérieure du VPP23 sera 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 ou VAXNEUVANCE (VPC15) - VPP23 pourront recevoir une nouvelle injection de VPP23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin.

La HAS précise que la stratégie de vaccination antipneumococcique sera actualisée en fonction de l'évolution des données, notamment au regard de l'avis de l'EMA sur l'AMM de vaccins avec une plus large couverture sérotypique et selon l'évolution de la situation épidémiologique.

→ Dans le périmètre du remboursement :

La Commission de la transparence considère que VAXNEUVANCE (vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (15-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 infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës à pneumocoques chez les nourrissons, les enfants et les adolescents de 6 semaines à moins de 18 ans.

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), le CCP est PREVENAR 13 (vaccin pneumococcique polyosidique conjugué 13-valent ou VPC13). A noter que PNEUMOVAX (vaccin pneumococcique polyosidique non conjugué 23-valent ou VPP23) ne peut être considéré comme un CCP car il est recommandé en dose de rappel dans les populations à risque élevé d'IP (après une primovaccination par PREVENAR 13 (VPC13) ou VAXNEUVANCE (VPC15)).

5.3 Service Médical Rendu

- Le caractère très fréquent des infections à pneumocoques (comprenant les septicémies, les bactériémies, les méningites, les pneumonies et les otites moyennes aiguës) qui peuvent être source de complications graves voire engager le pronostic vital de certains patients, quel que soit leur âge, en particulier les patients immunodéprimés.
- La spécialité VAXNEUVANCE (vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (15-valent, adsorbé)) est un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important.
- Il existe une alternative vaccinale, à savoir PREVENAR 13 (VPC13). A noter que PNEUMOVAX (VPP23) ne peut être considéré comme une alternative conformément au calendrier vaccinal en vigueur.
- VAXNEUVANCE (VPC15) 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, les pneumonies et les otites moyennes aiguës) 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 supplémentaire attendu de la spécialité VAXNEUVANCE (VPC15) 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 ;

VAXNEUVANCE (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-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 VAXNEUVANCE (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-valent, adsorbé)), est important dans l'immunisation active pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës à pneumocoques chez les nourrissons, les enfants et les adolescents de 6 semaines à moins de 18 ans, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 27 juillet 2023.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VAXNEUVANCE (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-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 infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës à pneumocoques chez les nourrissons, les enfants et les adolescents de 6 semaines à moins de 18 ans, 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 VAXNEUVANCE (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-valent, adsorbé) ou VPC15) par rapport à PREVENAR 13 (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (13-valent, adsorbé) ou VPC13) en termes de taux de réponse sérologique et de moyennes géométriques des titres d'anticorps

pour les 13 sérotypes communs couverts par PREVENAR 13 (VPC13) à J30 après la dernière dose ;

- de la supériorité de la réponse immunitaire induite par VAXNEUVANCE (VPC15) par rapport à PREVENAR 13 (VPC13) en termes de taux de réponse sérologique et de moyennes géométriques des titres d'anticorps pour les 2 sérotypes additionnels (22F et 33F) à J30 après la dernière dose ;
- des données de co-administration avec des vaccins pédiatriques (INFANRIX HEXA, ROTARIX, RECOMBIVAX HB, ROTATEQ, PENTACEL, VAQTA, HIBERIX, MMRII et VARIVAX) ayant montré une non-infériorité de VAXNEUVANCE (VPC15) par rapport à PREVENAR 13 (VPC13) en termes d'immunogénicité vis-à-vis des antigènes contenus dans ces vaccins ;
- d'un profil de tolérance favorable bien que marqué par une incidence plus élevée de l'irritabilité dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15) par rapport au groupe PREVENAR 13 (VPC13) ;

mais,

- d'un impact supplémentaire potentiel sur la réduction de la morbi-mortalité conféré par l'ajout de 2 sérotypes (22F et 33F) qui ne peut être apprécié en l'absence de donnée d'efficacité clinique et du fait de la faible représentation de ces sérotypes circulants en France (22F et 33F responsables respectivement de 5,13 % et 1,71 % des bactériémies et de 0 % et 5,88 % des méningites à pneumocoques en 2020). À noter que les sérotypes les plus fréquemment isolés dans les IIP chez les enfants de moins de 15 ans en 2020 étaient les sérotypes 24F, 10A et 23B, non inclus dans les vaccins antipneumococciques. Ils représentent respectivement 16,24 %, 10,26 % et 10,26 % des bactériémies et 11,76 %, 13,73 % et 5,88 % des méningites ;
- des résultats hétérogènes concernant la réponse immunitaire contre le sérotype vaccinal 6A à J30 après la troisième dose (critère de non-infériorité non atteint dans l'étude PNEU-PED et réponse immunitaire plus faible dans le groupe VAXNEUVANCE (VPC15) dans l'étude PNEU-LINK) ;

la Commission considère que VAXNEUVANCE (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-valent, adsorbé)) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans l'immunisation active pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës à pneumocoques chez les nourrissons, les enfants et les adolescents de 6 semaines à moins de 18 ans.

5.5 Population cible

La population cible de VAXNEUVANCE (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-valent, adsorbé)) correspond à l'ensemble des nourrissons, enfants et adolescents âgés de 6 semaines à moins de 18 ans, dans l'immunisation active pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës à pneumocoques, conformément aux recommandations nationales en vigueur.

Selon les données de l'INSEE, le nombre de naissances en France est estimé à 725 402 en 2022²⁰.

²⁰ Institut nationale de la statistique et des études économiques. INSEE. Les naissances par mois en 2021, 2022 et 2023. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6959051?sommaire=5348638> [Consulté le 11/08/2023].

La population cible de VAXNEUVANCE (vaccin pneumococcique polysidique conjugué (15-valent, adsorbé)) est estimée à 725 500 nourrissons chaque année dans l'immunisation active pour la prévention des infections invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës à pneumocoques.

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 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.