

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
10 juillet 2013

### PREVENAR 13 0,5 ml, suspension injectable

Boîte de 1 seringue pré-remplie avec aiguille (CIP : 34009 399 011-5)

Boîte de 10 seringues pré-remplies avec aiguilles (CIP : 34009 399 013-8)

Laboratoire PFIZER

DCI	<p>vaccin pneumococcique polysidique conjugué (13-valent, adsorbé)</p> <p>Polyoside pneumococcique sérotype 1*</p> <p>Polyoside pneumococcique sérotype 3*</p> <p>Polyoside pneumococcique sérotype 4*</p> <p>Polyoside pneumococcique sérotype 5*</p> <p>Polyoside pneumococcique sérotype 6A*</p> <p>Polyoside pneumococcique sérotype 6B*</p> <p>Polyoside pneumococcique sérotype 7F*</p> <p>Polyoside pneumococcique sérotype 9V*</p> <p>Polyoside pneumococcique sérotype 14*</p> <p>Polyoside pneumococcique sérotype 18C*</p> <p>Polyoside pneumococcique sérotype 19A*</p> <p>Polyoside pneumococcique sérotype 19F*</p> <p>Polyoside pneumococcique sérotype 23F*</p> <p>*conjugué à la protéine vectrice CRM197 et adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,5 mg)</p>
Code ATC (2013)	J07AL02 (vaccin pneumococcique)
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<p><b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) : B/1</p> <p><b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2) : B/1 et B/10</p>
Indication concernée	« <b>Immunisation active pour la prévention des infections invasives, causées par <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les adultes âgés de 50 ans et plus.</b> »

SMR	SMR important
ASMR	<p>En raison de l'efficacité de PREVENAR, mais également du constat de l'émergence de nouveaux sérotypes non vaccinaux et de la nécessité d'associer PREVENAR au vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué pour augmenter la couverture sérotypique, PREVENAR 13 apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prévention des infections invasives à pneumocoque, chez les patients de 50 ans et plus dans les populations définies par le HCSP.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Chez les sujets de plus, de 50 ans, PREVENAR est recommandé uniquement chez les patients immunodéprimés, ayant un syndrome néphrotique, ou aux personnes porteuses d'une brèche ostéoméningée, d'un implant cochléaire ou candidates à une telle implantation, en association au vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : 9 décembre 2009 ; Extension de la population cible aux adultes de 50 ans et plus : Rectificatif du 24 octobre 2011  PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2013 J Anti-infectieux J07 Vaccins J07A Vaccins bactériens J07AL Vaccins antipneumococques J07AL02 Antigène pneumococcique polysaccharidique purifié conjugué
--------------------	--

## 02 CONTEXTE

Depuis décembre 2009, PREVENAR 13, vaccin pneumococcique polysidique conjugué, dispose d'une AMM pour la prévention des maladies invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons et les enfants âgés **de 6 semaines à 5 ans**.

La Commission de la Transparence a rendu, le 10 mars 2010, un avis favorable à l'inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités dans les indications de l'AMM, avec les schémas vaccinaux et dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique dans l'avis du 11 décembre 2009<sup>1</sup> : la vaccination avec PREVENAR 13 pour la prévention des infections invasives à pneumocoque est recommandée en remplacement de PREVENAR (7-valent) :

- aux enfants de 2 mois à 2 ans,
- aux enfants non précédemment vaccinés de 2 ans à moins de 5 ans avec facteur de risque de développer une infection invasive à pneumocoque (cf tableau ci-après).

Tableau : résumé du libellé d'AMM, des recommandations du HCSP et de l'ASMR de PREVENAR 13

Indications AMM (décembre 2009)	Age (AMM)	Populations recommandées par le HCSP (11 décembre 2009)	ASMR (avis CT du 10 mars 2010)
Prévention des maladies invasives causées par <i>S. pneumoniae</i>	nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans	- enfants de 2 mois à 2 ans, - enfants non précédemment vaccinés de 2 ans à moins de 5 ans avec facteur de risque de développer une infection invasive à pneumocoque	Maintien de l'ASMR I octroyée à PREVENAR 7-valent (en 2002)
Prévention des pneumonies sans confirmation microbiologique du diagnostic et otites moyennes aiguës causées par <i>S. pneumoniae</i>	nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans	Maintien des recommandations qui s'inscrivent dans le cadre de la prévention des infections invasives à pneumocoque	Maintien de l'ASMR V octroyée à PREVENAR 7-valent (en 2009)

<sup>1</sup> [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20091211\\_vaccpne13valent.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20091211_vaccpne13valent.pdf)

Le présent avis concerne une demande de modification des conditions d'inscription de PREVENAR 13 sur les listes Sécurité sociale et Collectivités faisant suite :

- à l'extension de l'AMM chez l'adulte âgé de 50 ans et plus, mais limitée à la prévention des infections invasives à pneumocoque ;
- à la publication de l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) du 16 février 2012 relatif aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques où il est indiqué que les vaccins polysidiques non conjugués sont peu immunogènes et leur efficacité diminuée chez les personnes immunodéprimées ou aspléniques, ce qui devrait faire préférer l'utilisation de vaccins polysidiques conjugués (pneumocoque, méningocoque), quel que soit l'âge.
- à la publication le 24 avril 2013 du rapport complet du HCSP relatif au même sujet où sont décrits les schémas vaccinaux selon l'âge et la situation clinique,
- à la publication le 17 juin 2013, du rapport daté du 25 avril 2013, relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. Cet avis détaille les personnes devant bénéficier de la vaccination.

A noter que deux demandes d'extension d'AMM dans de nouvelles tranches d'âge ont été approuvées par l'EMA :

- sujets âgés de 18 à 49 ans : AMM le 9 juillet 2013
- sujets âgés de 6 à 17 ans : AMM le 20 décembre 2012

Le laboratoire prévoit de déposer prochainement une demande d'inscription de PREVENAR 13 dans ces nouvelles tranches d'âge.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

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

**Immunisation active pour la prévention des infections invasives, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes âgés de 50 ans et plus.**

Voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP pour l'information sur la protection contre les sérotypes pneumococciques spécifiques.

Prevenar 13 doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte de l'impact des infections invasives dans les différentes classes d'âge ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques. »

## 04 POSOLOGIE

---

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

« Adultes âgés de 50 ans et plus :

Une seule dose.

La nécessité de revaccination avec une dose supplémentaire de Prevenar 13 n'a pas été établie. Indépendamment du statut de primo vaccination pneumococcique, si l'utilisation du vaccin polysaccharidique 23 valent est considérée appropriée, Prevenar 13 doit être administré en premier (voir rubriques 4.5 et 5.1 du RCP). »

## 05 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES VACCINS

---

Selon le RCP, PREVENAR 13 peut être co-administré avec le vaccin inactivé trivalent contre la grippe saisonnière sur la base des données de deux études réalisées chez l'adulte en bonne santé âgé de 50-59 ans et 65 ans et plus.

En effet, la réponse aux trois antigènes du vaccin grippal inactivé trivalent administré seul a été comparable à celle obtenue lors d'une co-administration avec PREVENAR 13. En revanche, la réponse immunitaire induite par PREVENAR 13 co-administré avec le vaccin grippal inactivé trivalent a été moindre comparée à celle obtenue lors de l'administration de PREVENAR 13 seul. La signification clinique de cette observation n'est pas connue.

La co-administration avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

La co-administration de PREVENAR 13 et du vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué n'a pas été étudiée. Lors des études cliniques, les réponses immunitaires ont été inférieures pour tous les sérotypes lorsque PREVENAR 13 a été administré 1 an après le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué comparées à l'administration de PREVENAR 13 à des sujets non immunisés préalablement par le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué. La signification clinique de cette observation n'est pas connue.

## 06 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

### ► Clinique

Les infections invasives à pneumocoques sont les manifestations les plus sévères des infections à pneumocoque. Chez l'adulte âgé de 50 ans et plus, il s'agit le plus souvent de pneumonie bactériémique (le plus fréquent), bactériémie sans foyer et méningite.

Chez l'adulte, l'incidence des infections invasives à pneumocoques augmente à partir de 50 ans et particulièrement après 65 ans, les facteurs de risque (alcoolisme ou tabagisme) et les comorbidités sous jacentes (maladie chronique cardiovasculaire, maladie chronique pulmonaire incluant asthme, insuffisance rénale, diabète et maladie chronique du foie incluant maladie du foie alcoolique).

Il n'y a pas de démonstration d'efficacité de PREVENAR 13 sur la prévention des infections non invasives à pneumocoques (telles que les pneumonies sans bactériémie), chez l'adulte de 50 ans et plus.

### ► Données épidémiologiques<sup>2,3</sup>

- Incidence des infections invasives à pneumocoque (d'après les dernières données de l'InVS, réseau EPIBAC)

Le nombre de cas annuel d'infection invasive à pneumocoque a été estimé à 6 000 à 9 000 par an en France, soit une incidence annuelle de 13 cas/100 000 habitants en 2010-2011.

Chez les adultes âgés de 50 ans et plus, l'incidence était de 20 cas/100 000 (données 2010-2011).

A titre de comparaison, chez le nourrisson, l'incidence était de 33 cas/100 000 en 2010-2011 et 50 cas/100 000 dans la période prévacinale 1998-2002.

En France, le risque d'infection invasive à pneumocoque est multiplié par 3 chez les adultes âgés de 50 à 59 ans, par 5 entre 70 à 79 ans et par 10 après 80 ans, par rapport au risque observé chez les adultes âgés de 16 à 49 ans ; 70 % des infections invasives à pneumocoque surviennent chez des adultes après 50 ans.

---

<sup>2</sup> HCSP. Avis relatif aux recommandations de vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. Rapport du 25 avril 2013. Mis en ligne le 17 juin 2013.

<sup>3</sup> Centre national de référence des pneumocoques. Rapport d'activité 2011. <http://www.invs.sante.fr/Espace-professionnels/Centres-nationaux-de-referance/Rapports-d-activites-et-liens>.

Les méningites représentent 10 % des infections invasives à pneumocoque après 50 ans, proportion beaucoup plus faible que chez les enfants (24 %).

#### - Distribution des sérotypes dans les infections invasives à pneumocoque en 2010

La distribution des 90 sérotypes, qui varie selon la nature du prélèvement et l'âge, a été modifiée depuis 2001 avec l'émergence de sérotypes non vaccinaux.

Globalement, dans les infections invasives de l'adulte, 4 sérotypes prédominent en 2010 : 7F, 19A, 3 et 12F. Ces sérotypes entrent dans la composition du vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué et dans celle de PREVENAR 13, à l'exception du sérotype 12F pour PREVENAR 13.

En 2010, chez l'adulte, les 7 sérotypes vaccinaux de PREVENAR 7 ont continué à diminuer et ne représentent plus que 12% des souches invasives.

Parmi les souches isolées de méningites chez l'adulte, une forte progression du sérotype 12F est observée (11% en 2010 versus 4% en 2009) ce qui le place au 1<sup>er</sup> rang avec les sérotypes 19A et 7F (11% chacun). On note aussi une augmentation des sérotypes 6C et 15A. A l'inverse, le sérotype 3 a nettement diminué (de 11% en 2009 à 5% en 2010).

En ce qui concerne les bactériémies chez l'adulte, les sérotypes 19A, 7F et 3 restent prédominants, comme en 2009. Viennent ensuite le sérotype 1 en diminution (10% en 2009 versus 7% en 2010), puis le sérotype 12F en progression (4% en 2009 versus 7% en 2010).

#### - Couverture sérotypique des vaccins pneumococciques

En 2010, PREVENAR 13 couvrait 49,2% des sérotypes des souches de pneumocoque, isolées de méningites et de bactériémies chez les adultes de plus de 50 ans (63,3% chez les enfants de moins de 2 ans) et le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué 74,3% (78,2% chez les enfants de moins de 2 ans). En 2001 (avant l'introduction de PREVENAR 7-valent), chez les adultes de plus de 50 ans, les sérotypes contenus dans PREVENAR 13 couvraient environ 75% des souches de pneumocoque isolées de méningites et de bactériémies et le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué 87%.

### ► **Recommandations vaccinales chez l'adulte**

En l'absence de nouvelles données probantes d'efficacité dans la population des personnes âgées de plus de 65 ans, il ne paraît pas légitime de justifier la vaccination pneumococcique par le vaccin 13 valent pneumococcique conjugué, sur ce simple critère d'âge<sup>2</sup>.

D'après le HCSP, la vaccination pneumococcique par vaccin pneumococcique 13 valent conjugué chez les patients de 50 ans et plus n'est recommandée que pour les personnes immunodéprimées<sup>4</sup> ainsi que pour les patients atteints de syndrome néphrotique, les personnes porteuses d'une brèche ostéoméningée, d'un implant cochléaire ou candidates à une implantation.

Le schéma vaccinal recommandé par le HCSP dans son avis du 25 avril 2013, est le suivant :

- les personnes non antérieurement vaccinées reçoivent une dose de vaccin 13 valent pneumococcique conjugué suivie 8 semaines plus tard d'une dose de vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué.
- les personnes vaccinées depuis plus de 3 ans avec le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué, reçoivent une dose de vaccin 13 valent pneumococcique conjugué suivie 8 semaines plus tard d'une dose de vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué.

---

4 - patients aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeures) ;

- patients atteints de déficits immunitaires héréditaires ;

- patients infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique ;

- patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne ;

- patients transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ;

- patients greffés de cellules souches hématopoïétiques ;

- patients traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ;

- patients atteints de syndrome néphrotique.

- pour certaines catégories de personnes immunodéprimées, le schéma vaccinal est précisé dans le rapport sur la vaccination des personnes immunodéprimées<sup>5</sup>. Les personnes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques doivent recevoir un schéma vaccinal de primo-vaccination en trois doses (hors AMM).

D'une manière générale le vaccin conjugué doit être administré avant le non conjugué en raison du risque d'hypo-réactivité induit par le vaccin non conjugué.

A ce jour, des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander des immunisations supplémentaires.

Le calendrier vaccinal<sup>6</sup> 2013, n'a pas encore intégré ces nouveaux avis chez les adultes, notamment de 50 ans et plus. Dans ce document, le HCSP recommande uniquement le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué chez les sujets ayant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infections invasives à pneumocoque :

- asplénie fonctionnelle ou splénectomie et immunodéprimés ;
- drépanocytose homozygote ;
- syndrome néphrotique ;
- insuffisance respiratoire ;
- insuffisance cardiaque ;
- patients alcooliques avec hépatopathie chronique ;
- personnes ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoques.

Le schéma vaccinal comporte dans ce cas une seule dose.

---

<sup>5</sup> HCSP. Vaccinations de personnes immunodéprimées ou aspléniques. Rapport du 12/07/2012. Mis en ligne le 24 avril 2013.

<sup>6</sup> BEH. Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 14-15, 129-159 (2013)

## 07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 07.1 Médicaments

<b>NOM (DCI) Laboratoire</b>	PNEUMO 23, solution injectable en seringue pré-remplie vaccin pneumococcique polysidique non conjugué incluant 23 sérotypes de <i>Streptococcus pneumoniae</i> : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F SANOFI PASTEUR
<b>CPT* identique oui / non</b>	non
<b>Indication</b>	<p>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.</p> <p>L'innocuité et l'efficacité du vaccin n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 2 ans chez qui la réponse en anticorps peut être faible.</p> <p>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.</p>
<b>Date de l'avis</b>	19 novembre 1997
<b>SMR</b>	<b>Important</b> avec un rapport efficacité/effets indésirables moyen
<b>ASMR (Libellé)</b>	« Compte-tenu de l'absence d'alternative vaccinale remboursable, de son efficacité démontrée chez les immunocompétents en terme de pneumonies évitées sans réduction du nombre total de pneumonies, de la mortalité globale et de la mortalité due aux pneumopathies à pneumocoques, de l'absence de preuve d'efficacité sur la diminution du risque d'infection à pneumocoques dont la sensibilité à la pénicilline est diminuée, de sa faible efficacité chez les immunodéprimés, de sa bonne tolérance, PNEUMO 23 représente globalement une <b>amélioration du service médical rendu modérée (niveau III)</b> en terme d'efficacité et de tolérance dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la prévention des infections à pneumocoques. »
<b>Prise en charge Oui/non</b>	oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

Chez l'adulte, le vaccin non conjugué PNEUMO 23 qui contient 12 sérotypes en commun avec PREVENAR 13 (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) est recommandé<sup>4</sup> dans le calendrier vaccinal 2013 publié le 19 avril 2013 par le HCSP et remboursé par la Sécurité Sociale.

A noter que PNEUMO 23 est également commercialisé en France sous le nom de PNEUMOVAX par le laboratoire SANOFI PASTEUR. Dans l'avis d'inscription du 19 décembre 2007, la Commission de la Transparence a octroyé à PNEUMOVAX, solution injectable en flacon, un service médical rendu important et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à PNEUMO 23. A la différence de PREVENAR 13, les vaccins PNEUMO 23 et PNEUMOVAX ne sont pas soumis à prescription médicale.

#### ► Conclusion

**Chez l'adulte, les vaccins 23 valent pneumococciques non conjugués sont les comparateurs cliniquement pertinents (uniquement à partir de l'âge de 2 ans).**

## 08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

### ► Recommandation de société d'experts

Le Groupe européen de transplantation de sang et de moelle (EBMT), le Center for Diseases Control américain, la Société Américaine des Maladies Infectieuses (IDSA) et la Société Américaine de Transplantation du sang et de la moelle (ASBMT) ont développé et publié séparément des recommandations à la vaccination préférentielle par PREVENAR (7-valent) des patients transplantés, dans l'année qui suit la transplantation.

### ► En Suède

Le comté suédois de Västra Götaland a recommandé le 18 janvier 2012 l'utilisation préférentielle de PREVENAR 13 chez des patients splénectomisés.

Après une splénectomie d'origine traumatique,

Il est recommandé d'administrer par voie intramusculaire une dose de PREVENAR 13 contre le pneumocoque. Après deux mois, une dose du vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué doit être administré.

En attente de données supplémentaires, il est recommandé qu'une dose de rappel de PREVENAR 13 contre le pneumocoque soit administrée par voie intramusculaire à 5 ans.

Si le patient a déjà reçu une ou plusieurs doses du vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué il y a plus de 5 ans, en attente de données supplémentaires, il est recommandé qu'une dose de PREVENAR 13 soit administrée par voie intramusculaire.

En prévision ou après une splénectomie chez des patients fortement immunodéprimés,

- lorsqu'une splénectomie est programmée, la vaccination doit être réalisée 2 semaines avant l'intervention.
- ou en cas de splénectomie en urgences, commencer les vaccinations 2 semaines après la chirurgie. Une dose de PREVENAR 13 doit être administrée par voie intramusculaire à 5 ans.

Après 2 mois, une dose du vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué administrée en intramusculaire. En attente de données supplémentaires, il est recommandé qu'une dose de rappel de PREVENAR 13 soit administrée par voie intramusculaire à 5 ans.

Si le patient a déjà reçu une ou plusieurs doses du vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué il y a plus de 1 an, en attente de données supplémentaires, il est recommandé que 2 doses de PREVENAR 13 soit administrée par voie intramusculaire.

### ► Aux Etats-Unis

Sur la base du dossier d'enregistrement de PREVENAR 13 adressé à la FDA (contenant les données de tolérance et d'immunogénicité des études de phase III de PREVENAR 13 et d'autres données relatives à PREVENAR 7-valent), l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), considérant les risques que peuvent avoir les sujets immunodéprimés, a considéré qu'il y avait suffisamment d'évidence pour recommander l'utilisation de PREVENAR 13 chez des sujets immunodéprimés de 19 ans ou plus présentant une immunodépression.

L'ACIP a défini les sujets immunodéprimés comme ceux ayant une asplénie fonctionnelle ou anatomique, des fuites du liquide cérébro-spinal et des implants de la cochlée, et les situations d'immunodépression suivantes: déficit immunitaire congénital ou acquise; infection par le VIH; insuffisance rénale chronique ou syndrome néphrotique; leucémies, lymphomes, syndrome d'Hodgkin; cancer généralisé; pathologies nécessitant un traitement par immunosuppresseur; transplantation d'organe solide et myélome multiple.

Quel que soit le statut vaccinal du patient, PREVENAR 13 doit être administré en premier.

Les recommandations de l'ACIP à l'utilisation de PREVENAR 13 chez l'adulte incluent:

- des recommandations chez des adultes naïfs du vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué : "Nous recommandons que les adultes âgés de 19 ans et plus présentant une immunodépression, une asplénie fonctionnelle ou anatomique, des fuites de liquide céphalo-rachidien ou des implants cochléaires, et n'ayant jamais été vaccinés par PREVENAR 13 ou le

vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué reçoivent une dose de PREVENAR 13 suivie d'une dose du vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué au moins 8 semaines plus tard”.

- des recommandations chez des adultes précédemment vaccinés par le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué:
  - “Nous recommandons que les adultes âgés de 19 ans et plus présentant une immunodépression, une asplénie fonctionnelle ou anatomique, des fuites de liquide céphalo-rachidien ou des implants cochléaires, et qui ont déjà reçu une ou plusieurs doses du vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué, reçoivent une dose de PREVENAR 13 une ou plusieurs années après la dernière dose du vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué reçue.”
  - “Pour ceux ayant besoin d'une dose supplémentaire du vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué, la 1<sup>ère</sup> dose devrait être donnée au moins 8 semaines après PREVENAR 13 et au moins 5 ans depuis la dernière dose du vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué”.

#### ► **Prise en charge ou non du médicament en Europe (au 13/11/2012)**

Pays	Région	Age éligible	Population	Remboursé	Date
Allemagne	Saxony	≥ 60 ans > 5 ans	Toutes A risques	Non	01/12
Espagne	Galice	≥ 50 ans	Risques élevés	Oui	09/12
Espagne	Murcie	≥ 19 ans	Risques élevés	Oui	09/12
Espagne	Nationale	≥ 50 ans	Risques élevés	Non	06/12
France	Nationale	Tout âge	Immunodéprimés/ Sujets aspléniques	Non	02/12
Italie	Piémont	> 5 ans	A risques	Oui	06/12
Italie	Vénétie	Tout âge	A risques	Oui	08/12
Italie	Frioul Vénétie Julienne	≥65 ans Tout âge	Toutes Risques élevés	Oui	09/12
Italie	Calabre	≥50 ans	A risques	Oui	12/11
Italie	Sicile	50 – 64 ans 65, 75 ans	A risques Cohorte	Oui	06/12
Italie	Pouilles	≥ 50 ans 65, 70, 75 ans	A risques Cohorte	Oui	03/12
Italie	Toscane	≥50 ans	A risques	Oui	09/12
Italie	Ombrie	≥50 ans	A risques	Oui	10/12
Italie	Trentin	65 ans + infirmières en résidence d'accueil	Tous les patients en institution	Oui	10/12
Italie	Lombardie	65 ans + 50 à risques	Toutes et à risques	Oui	11/12
Italie	Basilicate	65 ans + à risques tout âge	65+ et à risques	Oui	11/12
Italie	Latium	Tout âge	A risques	Oui	11/12
Italie	Emilie Romagne	Tout âge	A risques	Oui	10/12
Autriche	Nationale	≥ 50 ans	Toutes	Non	01/12
Danemark	Nationale	Tout âge	Risques élevés	Oui	10/12
Grèce	Nationale	≥ 50 ans	Toutes	Oui	12/11
Pays-Bas	Nationale	Tout âge	Sujets aspléniques	Non	02/12
Suisse	Nationale	Tout âge	Cellules souches	Non	04/12

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription dans la population des sujets de 50 ans et plus, le laboratoire a fourni notamment 2 études de phase III comparatives versus un vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué (P23) :

- étude 004 : chez les patients âgés de 50 à 64 ans et non préimmunisés par le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué ;
- étude 3 005 : chez des patients âgés d'au moins 70 ans et préimmunisés par le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué, au minimum 5 ans auparavant.

L'étude 3 010, chez les patients naïfs âgés de 60 à 64 ans, qui compare des stratégies de vaccination associant PREVENAR et le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué ou deux doses de PREVENAR 13 sera également décrite ci-après.

### 09.1 Efficacité

#### 09.1.1 Données d'immunogénicité

##### ► Population étudiée dans les études

Dans le cadre de l'extension d'indication chez l'adulte de 50 ans et plus, l'immunogénicité de PREVENAR 13 a été évaluée dans différents groupes d'âges allant de 50 à 95 ans incluant des adultes naïfs ou préalablement vaccinés avec une ou plusieurs doses de vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué, au moins 5 ans avant inclusion. Dans les études, environ 50% des patients inclus avaient plus de 70 ans et 22,3% plus de 75 ans. Les adultes inclus étaient :

- sains ;
- immunocompétents ayant des pathologies stables sous-jacentes connues comme prédisposant les individus aux infections pneumococciques, principalement : maladie chronique pulmonaire incluant asthme (16%), diabète (14%), maladie chronique cardiovasculaire (11%) ;
- avec des facteurs de risque tels que la consommation de tabac (active ou antérieure) : 35%.

Un des critères de non-inclusion dans les études 004 et 3 005 était l'immunodéficiência connue ou suspectée ou la prise de traitement immunosuppresseur incluant des cytotoxiques ou des corticoïdes injectables (par exemple pour le cancer, le VIH ou une maladie auto-immune).

Les données présentées ne concernent donc pas des populations ayant un déficit immunitaire primitif ou secondaire (tels que les patients transplantés, les patients infectés avec le VIH ou aspléniques) faisant l'objet de l'avis du HCSP en date du 16 février 2012 relatif aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques (cf annexe).

Il n'y a donc pas d'évaluation de PREVENAR 13 chez des sujets non immunocompétents.

##### ► Evaluation de l'immunogénicité

Dans ces études, l'immunogénicité de PREVENAR 13 a été mesurée par un test d'opsonophagocytose (OPA) spécifique par sérotype qui mesure l'activité fonctionnelle des anticorps dirigés contre *Streptococcus pneumoniae*. Les moyennes géométriques des titres OPA (MGT) mesurés un mois après chaque vaccination ont été calculées. Les titres OPA sont exprimés comme étant la plus forte sérodilution qui réduit d'au moins 50% la survie des pneumocoques.

Chez l'adulte, le seuil de concentration en anticorps de sérotype spécifique IgG anti polysidique pneumococcique lié à la protection contre les infections invasives à pneumocoques n'a pas été défini. A l'inverse, chez l'enfant, cette corrélation entre les titres OPA et la protection contre les infections invasives à pneumocoques a été établie.

Un groupe d'expert ad hoc de l'EMA a conclu qu'il était raisonnable d'accepter les réponses en OPA comme un marqueur intermédiaire de l'efficacité vaccinale en termes d'infections invasives à pneumocoque.

### 09.1.1.1 Adultes immunocompétents âgés de 50 à 64 ans naïfs de P23

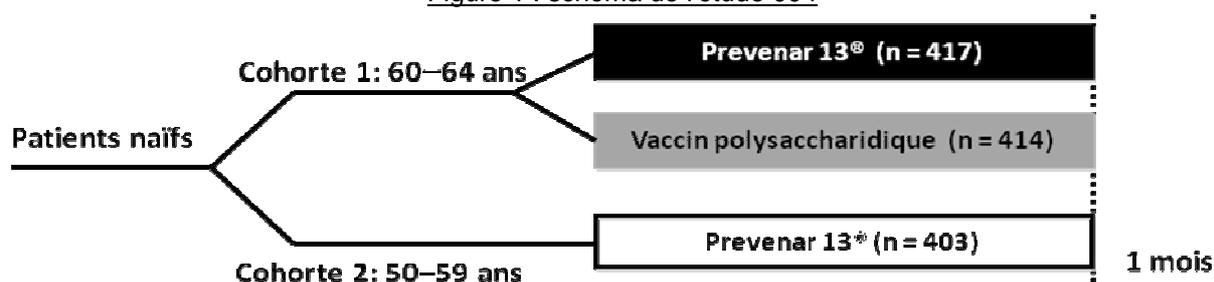
#### Etude 004

Etude de non infériorité randomisée en double-aveugle modifié<sup>7</sup> ayant pour objectif principal d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance de PREVENAR 13 par rapport au vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué (P23) un mois après la vaccination, chez des sujets en bonne santé âgés de 60 à 64 ans non préalablement vaccinés par P23.

#### Traitements :

- cohorte 1 (60-64 ans) : les sujets ont été vaccinés soit par une dose de PREVENAR 13, soit par une dose de vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué (P23 ou vaccin polysaccharidique) ;
- cohorte 2 (50-59 ans) : une dose de PREVENAR 13 administré en ouvert

Figure 1 : schéma de l'étude 004



**Critère principal :** moyenne géométrique des titres en anticorps OPA (MGT) mesurés un mois après la vaccination.

Pour les 12 sérotypes en commun, chez les adultes âgés de 60 à 64 ans, la non-infériorité de l'immunogénicité de PREVENAR 13 par rapport à P23 un mois après la vaccination était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps OPA PREVENAR 13 / P23 était supérieure à 0,5. Si la non infériorité était établie, un objectif secondaire prévoyait d'évaluer la supériorité de PREVENAR 13 par rapport à P23 : la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps OPA, un mois après la vaccination devait être supérieure à 1.

Pour le sérotype 6A, uniquement présent dans PREVENAR 13, la supériorité de l'immunogénicité de PREVENAR 13 par rapport à P23 était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps OPA PREVENAR 13 / P23 était supérieure à 2.

Les données disponibles chez les adultes âgés de 50 à 59 ans (cohorte 2) ne sont pas comparatives versus P23. L'objectif était de démontrer la non infériorité de l'immunogénicité de PREVENAR 13 chez des sujets de 50-59 ans (cohorte 2) par rapport à ceux de 60-64 ans (cohorte 1), un mois après la vaccination par PREVENAR 13. Cette non-infériorité était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps OPA, 50-59 ans / 60-64 ans était supérieure à 0,5, un mois après la vaccination.

#### Résultats :

► Chez les adultes âgés de 60 à 64 ans, un mois après la vaccination en une dose, la non-infériorité de PREVENAR 13 par rapport à P23 en termes d'immunogénicité (titre OPA) a été établie pour les 12 sérotypes communs aux 2 vaccins (cf tableau 1).

Les titres OPA ont été plus élevés dans le groupe PREVENAR 13 que dans le groupe P23 pour 9 sérotypes dont le sérotype 6A un mois après la vaccination en une dose.

<sup>7</sup> Seule l'injection du vaccin était réalisée en ouvert (l'investigateur et le patient étaient en aveugle).

Tableau 1 : sujets âgés de 60-64 ans (cohorte 1) : moyenne géométrique des titres OPA (MGT), un mois après la vaccination (population d'immunogénicité évaluable)

	<b>PREVENAR 13</b>	<b>P23</b>	<b>PREVENAR 13 VS P23</b>
sérotype	N=359-404	N=367-402	Ratio de MGT, IC <sub>95%</sub>
1	146	104	1,4 [1,10 ; 1,78]
3	93	85	1,1 [0,90 ; 1,32]
4	2 062	1 295	1,6 [1,19 ; 2,13]
5	199	162	1,2 [0,93 ; 1,62]
6A	2 593	213	12,1 [8,63 ; 17,08]
6B	1 984	788	2,5 [1,82 ; 3,48]
7F	1 120	405	2,8 [1,98 ; 3,87]
9V	1 164	407	2,9 [2 ; 4,08]
14	612	692	0,9 [0,64 ; 1,21]
18C	1 726	925	1,9 [1,39 ; 2,51]
19A	682	352	1,9 [1,56 ; 2,41]
19F	517	539	1 [0,72 ; 1,28]
23F	375	72	5,2 [3,67 ; 7,33]

► Chez les adultes âgés de 50 à 59 ans, un mois après la vaccination par PREVENAR 13 en une dose, les titres OPA des 13 sérotypes de PREVENAR 13 ont été non inférieurs à ceux obtenus chez les adultes âgés de 60 à 64 ans vaccinés par PREVENAR 13 (cf tableau 2). Les titres OPA ont été plus élevés chez les adultes âgés de 50 à 59 ans que chez ceux âgés de 60 à 64 ans pour 9 sérotypes dont le sérotype 6A un mois après la vaccination par PREVENAR 13 en une dose.

Tableau 2 : sujets âgés de 50-59 ans et de 60-64 ans : moyenne géométrique des titres OPA (MGT), un mois après la vaccination par PREVENAR 13 (population d'immunogénicité évaluable)

	<b>COHORTE 2 50-59 ANS</b>	<b>COHORTE 1 60-64 ANS</b>	<b>50-59 ANS VS 60-64 ANS</b>
sérotype	N=350-384	N=359-404	Ratio de MGT, IC <sub>95%</sub>
1	200	146	1,4 [1,08 ; 1,73]
3	91	93	1 [0,81 ; 1,19]
4	2 833	2 062	1,4 [1,07 ; 1,77]
5	269	199	1,4 [1,01 ; 1,80]
6A	4 328	2 593	1,7 [1,30 ; 2,15]
6B	3 212	1 984	1,6 [1,24 ; 2,12]
7F	1 520	1 120	1,4 [1,03 ; 1,79]
9V	1 726	1 164	1,5 [1,11 ; 1,98]
14	957	612	1,6 [1,16 ; 2,12]
18C	1 939	1 726	1,1 [0,86 ; 1,47]
19A	956	682	1,4 [1,16 ; 1,69]
19F	599	517	1,2 [0,87 ; 1,54]
23F	494	375	1,3 [0,94 ; 1,84]

► Dans les deux cohortes (50 à 59 ans et 60 à 64 ans), un an après la vaccination par PREVENAR 13, les titres OPA ont diminué par rapport à ceux obtenus un mois après la vaccination. Cependant, les titres OPA pour tous les sérotypes sont restés plus élevés que les taux à l'inclusion.

Chez les adultes âgés de 60 à 64 ans, les données d'immunogénicité un an après vaccination ne sont disponibles que pour un nombre limité des patients (environ 100/831). Elles ne sont donc décrites qu'à titre d'informatif. Les titres OPA sont restés plus élevés dans le groupe PREVENAR 13 que dans le groupe P23 pour 7 des 12 sérotypes un an après vaccination.

► L'évaluation de l'immunogénicité d'une dose de P23 administrée 3 ou 4 ans après une vaccination initiale par PREVENAR 13 (PREVENAR 13 - P23) a été notamment réalisée dans l'extension de l'étude 004. Les résultats ont montré que la non infériorité en termes

d'immunogénicité du schéma PREVENAR 13 - P23 a été établie par rapport à une dose de P23 pour les 12 sérotypes communs. Les titres OPA ont été plus élevés pour 9 des 12 sérotypes avec PREVENAR 13 - P23 qu'avec P23 seul.

### **Etude 3 010**

Etude de non infériorité randomisée en double-aveugle modifié ayant pour objectif principal d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance de stratégies de vaccination associant PREVENAR et le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué ou deux doses de PREVENAR chez des sujets en bonne santé âgés de 60 à 64 ans non préalablement vaccinés par le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué (P23).

#### Traitements :

- groupe 1 (N=480) : les sujets ont été vaccinés par une dose de PREVENAR 13 suivi un an après, soit par une deuxième dose de PREVENAR 13 (PREVENAR 13 - PREVENAR 13), soit par une dose de vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué (PREVENAR 13 - P23) ;
- groupe 2 (N=240) : les sujets ont été vaccinés par une dose de vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué (P23) suivi un an après par une dose de PREVENAR 13 (P23 - PREVENAR 13).

Critère principal : moyenne géométrique des titres en anticorps OPA (MGT) mesurés avant et après chaque vaccination.

La non-infériorité de l'immunogénicité entre les schémas vaccinaux était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps OPA test/référence 23 était supérieure à 0,5.

#### Résultats :

##### **▮ schéma vaccinal PREVENAR 13 - P23 :**

La non-infériorité du schéma vaccinal PREVENAR 13 - P23 par rapport à une dose de P23 a été établie en termes d'immunogénicité (titre OPA) pour les 12 sérotypes communs aux 2 vaccins, un mois après la vaccination.

Un mois après la vaccination, les titres OPA avec le schéma vaccinal PREVENAR 13 - P23 ont été plus élevés :

- qu'avec une dose de P23 pour 6 des 12 sérotypes en commun (3, 5, 6B, 7F, 19Fet 23F) ;
- qu'avec le schéma vaccinal P23 - PREVENAR 13 pour 11 des 12 sérotypes en commun (à l'exception du sérotype 14).

##### **▮ schéma vaccinal PREVENAR 13 - PREVENAR 13 :**

La non-infériorité du schéma vaccinal en 2 doses PREVENAR 13 - PREVENAR 13 par rapport à une dose initiale de PREVENAR 13 a été établie en termes d'immunogénicité (titre OPA) pour 9 des 13 sérotypes, un mois après la vaccination. Néanmoins, les titres OPA avec le schéma vaccinal PREVENAR 13 - PREVENAR 13 ont été inférieurs à ceux obtenus avec une dose initiale de PREVENAR 13 pour 7 des 13 sérotypes.

##### **▮ schéma vaccinal P23 - PREVENAR 13 :**

Les titres OPA avec le schéma vaccinal P23 - PREVENAR 13 ont été inférieurs à ceux obtenus avec une dose initiale de PREVENAR 13 pour les 12 sérotypes communs, un mois après la vaccination.

Dans cette étude, la réponse immunitaire induite par le vaccin PREVENAR 13 est globalement plus élevée que celle induite par le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué seul, un mois après la vaccination. La réponse immunitaire induite par PREVENAR 13 a été plus faible chez les sujets vaccinés un an avant par le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué (schéma vaccinal séquentiel P23 - PREVENAR 13) que chez les sujets vaccinés uniquement par PREVENAR 13.

## 09.1.1.2 Adultes immunocompétents âgés de 70 ans et plus antérieurement vaccinés par P23

### Etude 3 005

Etude de non infériorité randomisée en double-aveugle modifié<sup>7</sup> ayant pour objectif principal d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance de PREVENAR 13 par rapport au vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué (P23) chez des sujets en bonne santé âgés de 70 ans et plus ayant reçu une dose de P23 au moins 5 ans avant l'inclusion.

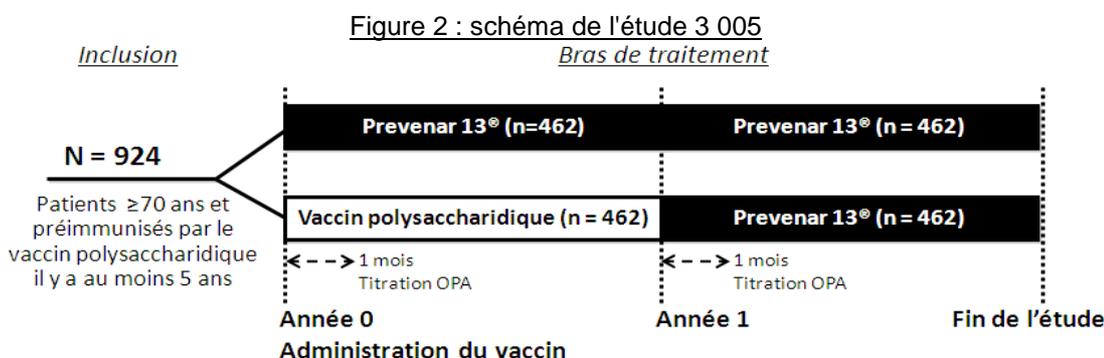
#### Traitements :

- Année 0 :

Les sujets ont été vaccinés soit par une dose de PREVENAR 13, soit par une dose de vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué (P23 ou vaccin polysaccharidique)

- Année 1 :

Un an après, tous les sujets ont été vaccinés par PREVENAR 13 (PREVENAR 13 - PREVENAR 13 versus P23 - PREVENAR 13).



Critère principal : moyenne géométrique des titres en anticorps OPA (MGT) mesurés un mois après la vaccination.

Pour les 12 sérotypes en commun, la non-infériorité de l'immunogénicité de PREVENAR 13 par rapport à P23 un mois après la vaccination était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps OPA, PREVENAR 13 / P23 était supérieure à 0,5. Si la non-infériorité était établie, un objectif secondaire prévoyait d'évaluer la supériorité de PREVENAR 13 par rapport à P23 : la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps OPA, un mois après la vaccination devait supérieure à 1.

Pour le sérotype 6A, uniquement présent dans PREVENAR 13, la supériorité de l'immunogénicité de PREVENAR 13 par rapport à P23 était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps OPA PREVENAR 13 / P23 était supérieure à 2.

#### Résultats :

► Chez les adultes âgés de 70 ans et plus et vaccinés antérieurement par P23, la non-infériorité de PREVENAR 13 par rapport à P23 en termes d'immunogénicité (titre OPA) a été établie pour les 12 sérotypes communs aux 2 vaccins, un mois après la vaccination (cf tableau 3).

Les titres OPA pour le sérotype 6A dans le groupe PREVENAR 13 ont été supérieurs à ceux du groupe P23.

Les titres OPA ont été plus élevés dans le groupe PREVENAR 13 que dans le groupe P23 pour 10 des 12 sérotypes en commun, un mois après la vaccination en une dose.

Tableau 3 : sujets âgés de 70 ans et plus : moyenne géométrique des titres OPA (MGT) un mois après la vaccination, (population d'immunogénicité évaluable)

	<b>PREVENAR 13</b>	<b>P23</b>	<b>PREVENAR 13 VS P23</b>
sérotype	N=400-426	N=395-445	Ratio de MGT, IC <sub>95%</sub>
1	81	55	1,5 [1,17 ; 1,88]
3	55	49	1,1 [0,91 ; 1,35]
4	545	203	2,7 [1,93 ; 3,74]
5	72	36	2 [1,55 ; 2,63]
6A	903	94	9,6 [7,00 ; 13,26]
6B	1 261	417	3 [2,21 ; 4,13]
7F	245	160	1,5 [1,07 ; 2,18]
9V	181	90	2 [1,36 ; 2,97]
14	280	285	1 [0,73 ; 1,33]
18C	907	481	1,9 [1,42 ; 2,50]
19A	354	200	1,8 [1,43 ; 2,20]
19F	333	214	1,6 [1,17 ; 2,06]
23F	158	43	3,7 [2,69 ; 5,09]

► Un an après la vaccination par PREVENAR 13 chez les adultes âgés de 70 ans et plus qui avaient été vaccinés par P23 au moins 5 ans avant l'inclusion, les titres OPA ont diminué par rapport à ceux obtenus un mois après vaccination par PREVENAR 13 en une dose. Cependant, les titres OPA pour tous les sérotypes sont restés plus élevés que les taux à l'inclusion.

► schéma vaccinal de PREVENAR 13 en une ou deux doses :

La non-infériorité de l'immunogénicité (titre OPA) d'une seconde dose de PREVENAR 13 administrée un an après (PREVENAR 13 - PREVENAR 13) par rapport à une seule dose de PREVENAR 13 a été établie pour les 13 sérotypes, un mois après la vaccination.

Les titres OPA avec deux doses de PREVENAR 13 à un an d'intervalle ont été plus élevés pour 3 des 13 sérotypes (6A, 6B et 23F) et inférieurs pour 2 sérotypes (4 et 5) qu'avec une dose de PREVENAR 13, un mois après la vaccination.

La nécessité d'une deuxième dose de PREVENAR 13 n'a pas été établie (RCP).

► schéma vaccinal de PREVENAR 13 en deux doses versus P23 :

La non-infériorité de l'immunogénicité (titre OPA) de deux doses de PREVENAR 13 administrée à un an d'intervalle (PREVENAR 13 - PREVENAR 13) par rapport à une seule dose de P23 a été établie pour les 12 sérotypes communs, un mois après la vaccination.

Les titres OPA avec deux doses de PREVENAR 13 à un an d'intervalle ont été plus élevés qu'une seule dose de P23 pour 9 des 12 sérotypes (tous à l'exception des sérotypes 3, 7 et 14), un mois après la vaccination.

► schéma vaccinal PREVENAR 13 - PREVENAR 13 versus P23 - PREVENAR 13 :

Les titres OPA avec deux doses de PREVENAR 13 à un an d'intervalle ont été plus élevés qu'une dose de P23 suivie d'une dose de PREVENAR 13 un an après pour 9 des 12 sérotypes communs (tous à l'exception des sérotypes 3, 7 et 14), un mois après la vaccination.

► schéma vaccinal P23 - PREVENAR 13 versus PREVENAR 13 :

Les titres OPA avec le schéma vaccinal P23 - PREVENAR 13 ont été inférieurs à ceux obtenus avec une dose de PREVENAR 13 pour tous les sérotypes, un mois après la vaccination.

### 09.1.1.3 Adultes immunodéprimés

Dans l'extension d'indication chez l'adulte de 50 et plus, les données de tolérance et d'immunogénicité de PREVENAR 13 ne sont pas disponibles chez les personnes immunodéprimées (tels que un dysfonctionnement splénique congénital ou acquis, une infection par le VIH, une maladie maligne, une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, un syndrome néphrotique).

La diminution de l'immunogénicité chez les sujets non immunocompétents peut justifier des schémas vaccinaux particuliers. De tels schémas sont décrits dans le rapport 2013 du HCSP.

### 09.1.2 Données d'efficacité protectrice

Des données d'efficacité protectrice de PREVENAR 13 vis-à-vis des infections invasives à pneumocoques dans l'extension d'indication chez l'adulte de 50 et plus ne sont pas disponibles.

Le libellé d'indication de PREVENAR 13 chez l'adulte de 50 et plus n'est pas superposable à celui chez l'enfant de moins de 5 ans qui comprend les infections invasives, les pneumonies et les otites moyennes aiguës. Chez l'adulte de 50 et plus, le libellé a été restreint aux infections invasives à pneumocoques en raison :

- de données comparatives versus le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué limitées à des données d'immunogénicité ;
- d'une efficacité protectrice du vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué contre les infections non invasives non clairement établie.

L'efficacité de PREVENAR 13 contre les pneumonies communautaires acquises n'est pas validée par l'AMM à ce jour. Une étude de phase IV (CAPITA) est en cours pour évaluer, versus placebo, l'effet de ce vaccin chez 85 000 sujets immunocompétents, naïfs de toute vaccination anti-pneumococcique et âgés de plus de 65 ans sur ces pneumopathies (résultats prévus en 2014).

## 09.2 Evolution des sérotypes infectieux

Le rapport d'activité 2011 du centre national de référence du pneumocoque<sup>8</sup> a fait le point sur l'évolution des sérotypes, quelques mois après la mise sous le marché de PREVENAR 13. (Cf chapitre 6, données épidémiologiques).

A cette période, les sérotypes vaccinaux présents dans PREVENAR 7 ne représentaient que 12% chez l'adulte, les 7 sérotypes vaccinaux (de PREVENAR 7) continuaient de diminuer.

Cependant, parmi les sérotypes les plus fréquents en 2010, le sérotype 12F n'est pas un sérotype vaccinal de PREVENAR 13 (contrairement aux sérotypes 19A, 7F et au 3), sa progression a été constatée en 2010. Bien qu'il soit présent dans le vaccin pneumococcique non conjugué 23, la fréquence des infections invasives au sérotypes 12F pourrait encore augmenter. D'autres sérotypes non présents dans le vaccin 13 valent sont susceptibles d'émerger et peuvent modifier l'efficacité protectrice des vaccins pneumococciques. Aussi l'évolution des sérotypes doit être attentivement surveillée

## 09.3 Tolérance/Effets indésirables

Les données de tolérance de PREVENAR 13 sont issues de 6 études cliniques de phase III ayant inclus des adultes âgés de 50 à 95 ans. PREVENAR 13 a été administré chez 5 667 adultes : 46% étaient âgés de 50 à 64 ans et 54% de 65 ans et plus. Parmi les adultes vaccinés par PREVENAR 13, 1 916 (34%) avaient déjà été vaccinés par le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué au moins 3 ans avant l'étude de vaccination.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : diminution de l'appétit, céphalées, diarrhée, éruption cutanée, des troubles généraux et anomalies au site d'administration (incluant

---

<sup>8</sup> E. Varon. Rapport d'activité 2011 centre national de référence du pneumocoque. Epidémiologie 2010. [http://www.invs.sante.fr/content/download/48913/210452/version/1/file/Rapport\\_activites\\_CNRP2011.pdf](http://www.invs.sante.fr/content/download/48913/210452/version/1/file/Rapport_activites_CNRP2011.pdf)

frissons, fatigue, érythème, induration/gonflement et douleur/sensibilité au site de vaccination, limitation des mouvements du bras).

Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, moins d'effets indésirables que chez des adultes plus jeunes, quel que soit leur statut de vaccination pneumococcique antérieure ont été rapportés. Globalement, la fréquence des effets indésirables n'a pas été différente selon que les patients étaient ou n'étaient pas préalablement immunisés par le vaccin pneumococcique non conjugué.

Certaines réactions systémiques ont été observées plus fréquemment lorsque PREVENAR 13 a été administré conjointement avec le vaccin grippal inactivé trivalent qu'en cas d'administration seule :

- du vaccin grippal inactivé trivalent (céphalées, frissons, éruption, diminution de l'appétit, arthralgies et myalgies)
- ou de PREVENAR 13 (céphalées, fatigue, frissons, diminution de l'appétit et arthralgies).

Dans le cadre du PGR, des données de tolérance de PREVENAR 13 chez des sujets immunodéprimés ont été sollicitées, notamment chez des adultes infectés par le VIH, ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou drépanocytaires.

Le profil de tolérance de PREVENAR 13 a été globalement similaire à celui du vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué chez les sujets non pré-immunisés par le vaccin non conjugué. Chez les sujets préalablement vaccinés par le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué, moins d'événements indésirables ont été observés après PREVENAR 13 qu'après administration du vaccin non conjugué.

## 09.4 Programme d'études

Chez les sujets immunodéprimés ou aspléniques, des études sont programmées par le laboratoire, notamment :

- deux études de phase III ouvertes non comparatives évaluant l'immunogénicité et la tolérance de 2 et 3 doses de PREVENAR 13 chez 300 sujets naïfs de toute vaccination anti-pneumococcique et âgés de 6 ans et plus infectés par le VIH (fin de l'étude en 2014) et chez 330 sujets préalablement vaccinés par un vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué et âgés de plus de 18 ans et infectés par le VIH (fin de l'étude en 2013) ;
- une étude de phase III ouverte non comparative évaluant l'immunogénicité et la tolérance de 3 doses PREVENAR 13 suivi par une dose de vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué chez 300 sujets naïfs de toute vaccination anti-pneumococcique et âgés de 2 ans et plus ayant eu une allogreffe de cellules souches hématopoïétique (fin de l'étude en 2013) ;

D'autres études institutionnelles sont également planifiées, notamment :

- une étude de phase IIb randomisée comparant 2 schémas vaccinaux de PREVENAR 13 (1 ou 2 doses) suivi d'une dose de vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué 6 mois après la dernière dose de PREVENAR 13 chez 148 sujets traités par immunosuppresseurs pour une maladie inflammatoire chronique (fin de l'étude en 2015) ;
- une étude de phase IIb non comparative évaluant une dose de PREVENAR 13 suivi d'une dose de vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué 6 mois après chez 70 sujets splénectomisés (fin de l'étude en 2017) ;
- une étude de phase II randomisée comparant 2 stratégies vaccinales : PREVENAR 13 puis un vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué versus un vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué seul chez 180 adultes drépanocytaires (fin de l'étude en 2016).

Concernant l'évaluation de l'efficacité vaccinale, une étude de phase III (CAPITA) est en cours. L'objectif est d'évaluer l'efficacité de PREVENAR 13 versus placebo dans la prévention des pneumonies chez 85 000 sujets immunocompétents, naïfs de toute vaccination anti-pneumococcique et âgés de plus de 65 ans (résultats prévus avril 2014).

## 09.5 Résumé & discussion

Les données disponibles sur PREVENAR 13 dans la population d'adulte de 50 ans et plus reposent sur des études d'immunogénicité de non-infériorité versus le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué ayant déjà l'AMM dans cette population. Les adultes inclus étaient en bonne santé ou immunocompétents ayant des pathologies stables sous-jacentes connues comme prédisposant aux infections pneumococquiques (principalement maladie chronique pulmonaire, diabète, maladie chronique cardiovasculaire) et préalablement vaccinés ou non par un vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué.

Chez des adultes immunocompétents ayant une maladie chronique (pulmonaire, cardiovasculaire, diabète) et préalablement vaccinés ou non par un vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué dans deux études (004 et 3 005), un mois après la vaccination la réponse immunitaire induite par une dose de PREVENAR 13 a été non-inférieure à celle du vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué, pour les 12 sérotypes communs aux 2 vaccins.

Dans une de ces études (004) un mois après la vaccination la réponse immunitaire induite par une dose de PREVENAR 13

- a été supérieure à celle du vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué, pour 9 des 13 sérotypes communs aux 2 vaccins, chez des sujets âgés de 60 à 64 ans et naïfs de vaccination anti-pneumococcique
- a été non-inférieure entre les groupes d'âge 50-59 ans et 60-64 ans.

Dans l'autre étude (3 005) un mois après la vaccination la réponse immunitaire induite par une dose de PREVENAR 13

- a été supérieure à celle d'une dose de vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué pour 11 des 13 sérotypes chez des sujets de 70 ans et plus préimmunisés par un vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué au moins 5 ans avant.

L'immunogénicité de différentes séquences d'administration de PREVENAR 13 et du vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué à un an d'intervalle a été évaluée dans l'étude 3 010 chez des adultes de 60-64 ans naïfs de vaccination anti-pneumococcique ans et lors de la deuxième année de l'étude 3 005 chez des adultes de plus de 70 ans préalablement vacciné par le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué. Les résultats de ces différentes études ont permis de conclure qu'indépendamment du statut de primo-vaccination pneumococcique, si l'utilisation du vaccin polysaccharidique est considérée appropriée, PREVENAR 13 doit être administré en premier (selon RCP).

Il n'y a pas de données :

- d'efficacité de PREVENAR 13 sur les infections invasives à pneumocoques chez l'adulte
- d'immunogénicité de PREVENAR 13 chez les sujets à risque accru durable d'infections invasives à pneumocoque (immunodéprimés ou aspléniques),
- sur la durée de protection et le rythme d'éventuels rappels de PREVENAR 13 chez les sujets à risque accru durable d'infections invasives à pneumocoque (immunodéprimés ou aspléniques).

De même que PREVENAR 7 a fait émerger de nouvelles souches virulentes, l'émergence de sérotypes non vaccinaux peut modifier l'efficacité protectrice contre les infections invasives à pneumocoque et doit être surveillée. Dans ce cadre, le HCSP recommande l'association de PREVENAR 13 au vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué dans la population cible afin d'augmenter le nombre de sérotypes vaccinaux.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec PREVENAR 13 ont été : diminution de l'appétit, céphalées, diarrhée, éruption cutanée, des troubles généraux et anomalies au site d'administration (incluant frissons, fatigue, érythème, induration/gonflement et douleur/sensibilité au site de vaccination, limitation des mouvements du bras).

Dans les études cliniques, globalement, le profil de tolérance de PREVENAR 13 a été comparable à celui du vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué.

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

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Chez les sujets de 50 ans et plus, PREVENAR 13 dispose désormais d'une indication dans la prévention uniquement des infections invasives à pneumocoque. Il n'a donc pas de place dans la prévention des infections non invasives telles que les pneumonies, otites, etc....

La vaccination par PREVENAR 13 n'est pas justifiée sur le seul critère d'âge mais elle est recommandée uniquement chez les patients immunodéprimés<sup>9</sup> ainsi que pour les patients atteints de syndrome néphrotique, les personnes porteuses d'une brèche ostéoméningée, d'un implant cochléaire ou candidates à une implantation, âgées de 50 ans et plus, en association au vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué selon le schéma décrit dans le chapitre « recommandations vaccinales » page 7. En effet le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué, bien que moins immunogène, reste la seule protection contre les 10 sérotypes non présents dans PREVENAR 13, en particulier contre le sérotype 12F émergeant actuellement.

Pour les adultes de 50 ans et plus présentant un risque élevé d'infection invasive pneumococcique sans immunodépression ni brèche ni implant, le vaccin recommandé reste le vaccin VP 23 :

- insuffisance respiratoire ;
- insuffisance cardiaque ;
- alcoolisme avec hépatopathie chronique ;
- antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoques.

Il n'existe actuellement pas de données permettant de recommander des revaccinations ultérieures, mais ces recommandations sont susceptibles d'évoluer.

D'une manière générale le vaccin conjugué doit être administré avant le non conjugué pour éviter le risque d'hypo-réactivité observé lorsqu'il est utilisé après le vaccin non conjugué.

La co-administration du vaccin PREVENAR 13 et du vaccin grippal saisonnier est possible.

## 011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

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

## 011.1 Service Médical Rendu

► Les infections invasives à pneumocoque peuvent mettre en jeu le pronostic vital chez les adultes de 50 ans et plus.

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

► Malgré l'absence de données chez les sujets à risque accru durable d'infections invasives à pneumocoque (immunodéprimés ou aspléniques), le rapport immunogénicité / effets indésirables de cette spécialité est important.

► Il existe un autre vaccin anti-pneumococcique utilisable chez les patients de 50 ans et plus, le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué. Il est recommandé de l'utiliser en association à PREVENAR 13 et non en tant qu'alternative. En effet le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué, bien que moins immunogène, reste la seule protection contre les 10 sérotypes non présents dans PREVENAR 13, en particulier contre le sérotype 12F émergeant actuellement.

► Intérêt de santé publique :

Les infections invasives à pneumocoque (IIP) de l'adulte (septicémies, méningites,...) sont des situations cliniques graves qui peuvent engager le pronostic vital. Le risque d'IIP et de pneumonies est particulièrement élevé chez les personnes immunodéprimées, les personnes âgées et les malades atteints de pathologies augmentant la fréquence des IIP ou chez qui ces infections sont plus fréquemment compliquées. D'après les données du réseau Epibac, le nombre de cas annuel d'IIP a été estimé à 6 000 à 9 000 par an en France, soit une incidence annuelle de 13 cas/100 000 habitants en 2010-2011 dont 70 % surviennent chez des adultes après 50 ans. Le fardeau de santé publique dans les nouvelles populations recommandées par le HCSP est considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge ainsi que la prévention de ces maladies constituent un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique de 2004, Programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017, recommandations 2013 du Haut Conseil de la santé publique).

Dans une enquête nationale réalisée par l'InVS en janvier 2011<sup>10</sup>, parmi les personnes de 65 ans ou plus atteintes d'une pathologie chronique sous-jacente, 8,1% (IC95% : [5,2-12,4]) étaient vaccinées par le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué depuis moins de 5 ans et 8,3% (IC95% : [5,4-12,7]) depuis 5 ans ou plus. Ces proportions étaient respectivement de 4,8% (3,3-6,9) et de 5,7% (4,1-7,8) chez les personnes des 65 ans ou plus en bonne santé. En raison du taux de couverture très insuffisant chez les personnes âgées, le besoin de santé publique demeure.

Au vu des seules données disponibles d'immunogénicité conférant une meilleure protection pour les 13 sérotypes vaccinaux qu'avec le vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué, il peut être attendu un impact supplémentaire faible de PREVENAR 13 par rapport à celui-ci. Toutefois, dans la population des sujets de 50 ans ou plus, les données présentées ne permettent pas de quantifier son impact potentiel sur la réduction de la morbi-mortalité, particulièrement chez les sujets immunodéprimés.

Par ailleurs, cet impact reste dépendant de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations recommandées.

La transposabilité des résultats des études sérologiques de PREVENAR 13 à la pratique clinique est de plus non assurée en raison :

- des incertitudes sur la durée de protection et sur la nécessité de revaccinations ultérieures ;
- du risque d'émergence d'infections dues à des pneumocoques de sérotypes non vaccinaux, notamment du sérotype 12F<sup>7</sup>;

---

<sup>10</sup> Guthmann JP. Enquête nationale de couverture vaccinale, France, janvier 2011. Couverture vaccinale contre la grippe saisonnière dans les groupes cibles et mesure de l'efficacité vaccinale. Couverture vaccinale par les vaccins diphtérie-tétanos-poliomyélite (dTP) et antipneumococcique chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 21 p).

- de l'absence de données sur la stratégie de double vaccination (schéma vaccinal associé au vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué) qui permettrait de limiter l'émergence de sérotypes pathogène non vaccinaux.

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

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité PREVENAR 13. En l'état actuel des données disponibles, cet intérêt n'est pas quantifiable.

**Considérant ces différents critères, la Commission considère que le service médical rendu par PREVENAR 13 est important chez les patients âgés de 50 ans et plus, chez qui le Haut Conseil de la santé publique recommande la vaccination.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients suivants âgées de 50 ans et plus :**

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

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

## **011.2** Amélioration du Service Médical Rendu

En raison de l'efficacité de PREVENAR, mais également du constat de l'émergence de nouveaux sérotypes non vaccinaux et de la nécessité d'associer PREVENAR au vaccin 23 valent pneumococcique non conjugué pour augmenter la couverture sérotypique, PREVENAR 13 apporte une amélioration du service médical rendu mineure (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.

## **011.3** Population cible

La population cible de PREVENAR est représentée par les sous-groupes suivants :

1) Personnes vivant avec le VIH, quel que soit le statut immunologique.

D'après les données de l'assurance maladie<sup>11</sup>, 35 272 patients de 50 ans et plus sont en ALD pour le VIH.

2) Patients transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide.

D'après les données de l'agence de biomédecine<sup>12</sup>, 4945 patients avaient bénéficié en 2011 d'une transplantation d'organe et 9528 patients étaient en attente d'une transplantation d'organe solide.

<sup>11</sup> Prévalence des ALD 2011. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/index.php>

<sup>12</sup> Agence de la biomédecine. Le plan greffe 2012-2016. <http://www.agence-biomedecine.fr>

L'âge de ces patients n'étaient pas précisé, si on se base sur la pyramide des âges en population générale, les patients de plus de 50 ans seraient environ 1/3 de l'ensemble des patients, soit moins de 5000 personnes. Cependant cette population est certainement surestimée.

3) Patients recevant une chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne.

D'après les données de l'INCA<sup>13</sup> en 2001, plus de 260 000 patients ont reçu une chimiothérapie. Pour connaître la proportion de patient de plus de 50 ans, on peut s'appuyer la répartition par tranche d'âge des patients en ALD pour une tumeur maligne. Ainsi la population de 50 ans et plus recevant une chimiothérapie serait près de 230 000 patients.

4) Patients greffés de cellules souches hématopoïétiques<sup>12</sup>.

D'après les données de l'agence de biomédecine, 1769 patients ont bénéficié en 2011 d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Parmi ceux-ci les patients de 50 ans et plus étaient inférieurs à 600.

5) Patients traités par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ;

D'après les données de l'assurance maladie<sup>11</sup> 330 000 patients de 50 ans et plus sont bénéficiaires d'une ALD pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique (polyarthrite rhumatoïde, de sclérose en plaques, de spondylarthrite ankylosante grave, rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives, périarthrite noueuse, lupus érythémateux disséminé et sclérodermie généralisée).

6) Patients aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeures),

Les estimations rapportées pour les splénectomies font état d'une incidence entre 6 000 à 9 000 cas/an et d'une prévalence de 250 000 cas en France<sup>14,15,16,17</sup>. Nous ne disposons pas de données épidémiologiques suffisantes permettant d'estimer la prévalence de l'asplénie fonctionnelle. Au total, le nombre actuel de sujets ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle en France serait d'au moins 250 000. En l'absence de données sur l'âge de ces patients et l'âge de survenue de la splénectomie, la population des splénectomisés de plus de 50 ans est difficile à chiffrer et comprise entre 90 000 et 250 000 personnes.

7) Patients atteints de déficits immunitaires héréditaires.

Environ 130 déficits immunitaires primitifs sont identifiés<sup>18</sup>. Le nombre de nouveaux cas par an est estimé à 1 cas pour 4 000 naissances, soit 150 à 200 enfants. Cependant, le déficit immunitaire primitif est sous diagnostiqué et peut aussi se révéler à l'âge adulte. En France plus de 5000 adultes et enfants seraient concernés.

8) Patients atteints de syndrome néphrotique.

Le syndrome néphrotique peut être idiopathique ou secondaire à une pathologie comme l'amylose, le diabète etc... D'après les données de l'association des malades d'un syndrome néphrotique primitif ou idiopathique<sup>19,20</sup> la prévalence du syndrome néphrotique idiopathique est de 16/100 000

---

<sup>13</sup> INCA : <http://www.e-cancer.fr/toutes-les-actualites/7063-publication-de-la-situation-de-la-chimiotherapie-des-cancers-en-2011>

<sup>14</sup> Chandesris MO, Lanternier F, Lecuit M, Lortholary O. Complications infectieuses des déficits immunitaires. Rev Prat 2007; 57:1653- 1664.

<sup>15</sup> CEREDIH. The French PID study Group. The French National registry of primary immunodeficiency diseases. Clin Immunol 2010;135(2):264-272.

<sup>16</sup> Legrand A, Bignon A, Borel M, Zerbib P, Langlois J, Chambon JP, Lebuffe G, Vallet B. Prévention du risque infectieux postopératoire chez les patients splénectomisés. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation 2005; 24 (7) : 807-813.

<sup>17</sup> OMÉDIT région centre. Commission des anti-infectieux. Prévention des infections chez le splénectomisé et asplénie fonctionnelle. [www.omedit.fr](http://www.omedit.fr).

<sup>18</sup> Inserm. <http://allergo.lyon.inserm.fr>

<sup>19</sup> <http://asso.orpha.net/AMSN>

<sup>20</sup> Eddy AA Nephrotic syndrome in childhood. Lancet. 2003 23; 362 : 629-39.

et peut toucher tous les âges (moyenne de 33 ans). La population de patients de plus de 50 ans ayant un syndrome néphrotique est donc faible. Il n'y a pas de données concernant le syndrome néphrotique secondaire chez l'adulte.

9) Les patients porteurs d'une brèche ostéoméningée.  
Des données permettant d'estimer ce sous-groupe ne sont pas disponibles.

10) Les patients porteurs d'un implant cochléaire ou candidats à une implantation.  
Il n'y a pas de données récentes disponibles. En 2007, environ 5000 patients étaient porteurs d'implant cochléaire. Depuis le nombre de patients concernés a fortement augmenté. Cependant la grande majorité de ces patients sont des jeunes enfants. Ainsi le nombre d'adulte de 50 ans et plus porteur d'un implant cochléaire est très faible.

L'addition de ces 10 sous populations, permet d'estimer la population susceptible de bénéficier initialement du vaccin pneumococcique conjugué 13 comprise entre 700 000 et 850 000 patients de plus de 50 ans.

Cependant, une revaccination n'étant pas prévue, la population cible sera par la suite nettement inférieure et correspondra au nombre de nouveaux cas non vaccinés chez les patients âgés de plus de 50 ans.

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.