



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

Stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques

Place du vaccin CAPVAXIVE
(MSD France) chez l'adulte

Adopté par le Collège le 3 juillet 2025

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques Place du vaccin CAPVAXIVE (MSD France) chez l'adulte
Méthode de travail	AVIVAC
Objectif(s)	Définir la place du vaccin pneumococcique conjugué 21-valent CAPVAXIVE (VPC 21/V116) dans la stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques chez l'adulte
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	MSD France
Promoteur(s)	Haute Autorité de Santé (HAS)
Pilotage du projet	Maria PINI, Dominic THORRINGTON
Recherche documentaire	Marina RENNESSON, Sylvie LASCOLS
Auteurs	Adam GRANDVAL, Maria PINI, Dominic THORRINGTON, Jean-Charles LAFARGE, Andrea LASSERRE
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Pour son analyse la HAS a également pris en compte la base « Transparence-Santé » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages les liants aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations figurant dans la base « Transparence-Santé » ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail.
Validation	Version du 3 juillet 2025
Actualisation	
Autres formats	

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

Haute Autorité de Santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de Santé – juillet 2025 – ISBN :

Sommaire

Synthèse	7
1. Introduction	12
2. Méthodes	13
3. Informations générales sur le vaccin	14
3.1. Caractéristiques du vaccin	14
3.2. Autorisation de mise sur le marché	14
3.2.1. Indication	14
3.2.2. Posologie et mode d'administration	14
3.2.3. Contre-indications	15
3.2.4. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	15
3.2.5. Fertilité, grossesse et allaitement	15
3.2.5.1. Grossesse	15
3.2.5.2. Allaitement	15
3.2.5.3. Fertilité	16
3.3. Composants du VPC 21 et d'autres vaccins conjugués antipneumococciques	16
4. Présentation des données disponibles	18
4.1. Épidémiologie des infections pneumococciques invasives chez les adultes causées par les sérotypes du VPC 21	18
4.2. Liste des études du dossier clinique	19
4.3. Evaluation de la qualité des études	26
4.3.1. Evaluation des biais	26
4.3.2. Analyse des critères d'évaluation	26
4.3.2.1. Critères d'immunogénicité	26
4.3.2.2. Critères de sécurité et de tolérance	27
4.3.2.3. Critères d'efficacité vaccinale	28
4.3.2.4. Critères d'évaluation des études STRIDE selon les critères de l'OMS	28
4.4. Description de l'étude pivot STRIDE-3	29
4.4.1. Schéma d'étude	29
4.4.1.1. Objectifs primaires	29
4.4.1.2. Objectifs secondaires	29
4.4.2. Analyse de l'étude	30
4.4.2.1. Représentativité de la population étudiée par rapport à la population cible	30
4.4.3. Résultats	31
4.4.3.1. Immunogénicité	31

4.4.3.2.	Tolérance	31
4.4.3.3.	Synthèse des principaux résultats de l'étude pivot STRIDE-3	33
4.5.	Synthèse des études cliniques du dossier	33
4.5.1.	Adéquation de la population incluse dans chacune des neuf études cliniques à la population cible	33
4.5.1.1.	Population 18 à 49 ans et 18 ans et plus	34
4.5.1.2.	Population 50 ans et plus	34
4.6.	Immunogénicité	35
4.7.	Tolérance	37
4.8.	Conclusions tirées de la pertinence clinique des données	38
4.9.	Autres informations disponibles	39
4.9.1.	Recommandations internationales	39
4.9.2.	Données observationnelles d'efficacité et de sécurité disponibles sur VPC 21 et les autres vaccins	40
4.9.2.1.	Données non disponibles et études en cours	41
5.	Recommandations	43
Table des annexes		48
5.1.	Description de l'étude STRIDE-3	63
5.1.1.	Analyse de l'étude	63
5.1.1.1.	Population	63
5.1.1.2.	Immunogénicité	65
5.2.	Description de l'étude STRIDE-2	68
5.2.1.	Schéma d'étude	68
5.2.1.1.	Objectifs primaires	68
5.2.1.2.	Objectifs secondaires	68
5.2.2.	Analyse de l'étude	69
5.2.2.1.	Population	69
5.2.2.2.	Immunogénicité	69
5.3.	Description de l'étude STRIDE-4	70
5.3.1.	Schéma d'étude	70
5.3.1.1.	Objectifs primaires	70
5.3.1.2.	Objectifs secondaires	71
5.3.2.	Analyse de l'étude	71
5.3.2.1.	Population	71
5.4.	Description de l'étude STRIDE-5	71
5.4.1.	Schéma d'étude	71
5.4.1.1.	Objectifs primaires	72
5.4.1.2.	Objectifs secondaires	72

5.4.2. Analyse de l'étude	72
5.4.2.1. Population	72
5.4.2.2. Immunogénicité	73
5.4.2.3. Tolérance	74
5.5. Description de l'étude STRIDE-6	75
5.5.1. Schéma d'étude	75
5.5.1.1. Objectifs primaires	75
5.5.1.2. Objectifs secondaires	75
5.5.2. Analyse de l'étude	76
5.5.2.1. Population	76
5.5.2.2. Tolérance	77
5.6. Description de l'étude STRIDE-7	78
5.6.1. Schéma d'étude	78
5.6.1.1. Objectifs primaires	78
5.6.1.2. Objectifs secondaires	78
5.6.2. Analyse de l'étude	78
5.6.2.1. Population	78
5.7. Description de l'étude STRIDE-8	79
5.7.1. Schéma d'étude	79
5.7.1.1. Objectifs primaires	79
5.7.1.2. Objectifs secondaires	80
5.7.2. Analyse de l'étude	80
5.7.2.1. Représentativité de la population étudiée par rapport à la population cible	80
5.7.2.2. Tolérance	81
5.8. Description de l'étude STRIDE-9	81
5.8.1. Schéma d'étude	81
5.8.1.1. Objectifs primaires	81
5.8.1.2. Objectifs secondaires	82
5.8.2. Analyse de l'étude	82
5.8.2.1. Population	82
5.8.2.2. Immunogénicité	83
5.8.2.3. Tolérance	84
5.9. Description de l'étude STRIDE-10	85
5.9.1. Schéma d'étude	85
5.9.1.1. Objectifs primaires	85
5.9.1.2. Objectifs secondaires	85
5.9.2. Analyse de l'étude	85
5.9.2.1. Population	85

5.9.2.2. Immunogénicité	86
5.9.2.3. Tolérance	87

Références bibliographiques	88
------------------------------------	-----------

Abréviations et acronymes	90
----------------------------------	-----------

Synthèse

Le vaccin **CAPVAXIVE (VPC 21/V116)** est un vaccin pneumococcique conjugué dirigé contre 21 sérotypes pneumococciques développé par le laboratoire MSD France.

L'objectif de ce rapport est d'évaluer l'ensemble des données cliniques disponibles sur le vaccin VPC 21 afin de préciser sa place dans la stratégie actuelle de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques chez l'adulte sénior et l'adulte à risque.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération :

- **La stratégie actuelle (élaborée en janvier 2025) de vaccination contre les pneumocoques chez l'adulte sénior**, correspondant à une recommandation de vaccination chez les personnes âgées de 65 ans et plus, par une dose du vaccin PREVENAR 20 (VPC 20, Pfizer)¹.
- **La stratégie actuelle (élaborée en juillet 2023) de vaccination contre les pneumocoques chez l'adulte à risque d'infection pneumococcique (IP)**, selon les critères d'éligibilité actuels pour les adultes âgés de 18 ans et plus présentant un risque accru d'infections à pneumocoques, par une dose du vaccin PREVENAR 20 (VPC 20, Pfizer)².
- **La composition du vaccin VPC 21**, différente de celle du vaccin pneumococcique conjugué 20-valent **PREVENAR 20 (VPC 20) actuellement recommandé dans cette population cible**, avec onze sérotypes en commun (3, 6A, 7F, 8, 10A, 11A, 12F, 15B/C, 19A, 22F, 33F) et dix sérotypes uniques au VPC 21 (9N, 15A, 16F, 17F, 20A, 23A, 23B, 24F, 31 et 35B) en plus.
- Le taux élevé (85 %) de couverture théorique sérotypique vis-à-vis des IP du vaccin VPC 21 selon les données provenant du Centre National de Référence Pneumocoques (CNRP) en 2022.
- L'adéquation de la population incluse dans chacune des neuf études cliniques à la population cible : adultes à risque d'IP et adultes de 65 ans et plus.
- Les données d'immunogénicité disponibles, évaluées à l'aide des critères d'évaluation recommandés par l'OMS pour le développement de vaccins conjugués antipneumococciques et issues principalement de trois études conduites sur des cohortes de **personnes âgées de 50 ans et plus**, et une étude (STRIDE-9) conduite sur une cohorte de **personnes âgées de 65 ans et plus** :
 - L'étude STRIDE-3, **la seule étude comparant l'immunogénicité du vaccin VPC 21 à celle du vaccin VPC 20, actuellement recommandé**, ayant permis de montrer que chez les personnes âgées de 50 ans et plus (Cohorte 1), VPC 21 induisait des réponses immunitaires non inférieures pour les 10 sérotypes communs au vaccin VPC 20 et supérieures pour 10 des 11 sérotypes uniques au VPC 21, par rapport au VPC 20 (sauf le sérotype 15C, mais avec une réponse

¹ Haute Autorité de Santé. Elargissement des critères d'éligibilité à la vaccination antipneumococcique chez les adultes. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3586416/fr/elargissement-des-criteres-d-eligibilite-a-la-vaccination-antipneumococcique-chez-les-adultes-place-du-vaccin-prevenar-20-chez-les-adultes-seniors-tous-niveaux-de-risque-inclus-recommandation

² Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque. Place du vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé) chez l'adulte. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457458/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-pneumococcique-polysidique-conjugué-20-valent-adsorbé-chez-l-adulte

immunitaire acceptable pour le sérotype 15B à réaction croisée). À noter que, chez les personnes âgées de 18 à 49 ans (Cohorte 2), VPC 21 induisait des réponses immunitaires non inférieures pour l'ensemble des 21 sérotypes (*immunobridged*) à celles des personnes âgées de 50 à 64 ans, un mois après la vaccination.

- L'étude STRIDE-9, **comparant l'immunogénicité du vaccin VPC 21 à celle du vaccin VPP 23**, ayant permis de montrer que, chez les adultes japonais de **65 ans et plus**, naïfs de vaccin antipneumococcique, VPC 21 induisait des réponses immunitaires non inférieures pour les 12 sérotypes communs au vaccin VPP 23 et supérieures pour 8 des 9 sérotypes uniques à VPC 21 (sauf le sérotype 15C, mais une réponse immunitaire acceptable a été obtenue pour le sérotype 15B à réaction croisée).
- L'étude STRIDE-10, **comparant l'immunogénicité du vaccin VPC 21 à celle du vaccin VPP 23**, ayant permis de montrer que, chez des personnes âgées de 50 ans et plus naïves de vaccin pneumococcique, VPC 21 induisait des réponses immunitaires non inférieures pour les 12 sérotypes communs au vaccin VPP 23 et supérieures pour 8 des 9 sérotypes uniques au VPC 21 (sauf le sérotype 15C, mais une réponse immunitaire acceptable a été obtenue pour le sérotype 15B à réaction croisée), un mois après la vaccination.
- L'étude STRIDE-6, **comparant l'immunogénicité du vaccin VPC 21 à celle d'un ou de plusieurs vaccins pneumococciques différents préalablement reçus**, ayant permis de montrer que, chez des personnes âgées de 50 ans et plus, VPC 21 induisait des réponses immunitaires robustes et comparables pour tous les sérotypes communs inclus dans les vaccins préalablement reçus [VPC 15 (cohorte 1), VPP 23 (cohorte 2), et VPC 20, VPC 15, VPC 13+VPP 23, VPP 23+VPC 13 ou VPC 15+VPP 23 (cohorte 3)], et supérieures pour les sérotypes non couverts par les vaccins précédemment reçus au moins un an avant l'inclusion.
- **Les données d'immunogénicité disponibles, pour les personnes immunodéprimées**, issues de l'étude conduite sur des cohortes de **personnes de 18 ans et plus infectées par le VIH** :
 - L'étude STRIDE-7, ayant permis de déterminer que l'immunogénicité du vaccin VPC 21 était comparable à celle obtenue par la séquence vaccinale VPC 15 + VPP 23 pour les 13 sérotypes communs, et plus élevée pour les 8 sérotypes uniques au VPC 21.
- **Les données d'immunogénicité disponibles, pour les adultes à risque d'infections à pneumocoques**, issues de l'étude conduite sur des personnes âgées de 18 à 64 ans présentant un risque accru de maladie pneumococcique (notamment ceux atteints de diabète, de maladies cardiaques, rénales, hépatiques ou pulmonaires) :
 - L'étude STRIDE-8, **comparant l'immunogénicité du vaccin VPC 21 à celle des vaccins VPC 15 + VPP 23, administrés en séquence**, ayant permis de montrer que VPC 21 était immunogène pour les 21 sérotypes ciblés par le vaccin, avec des réponses immunitaires comparables ou supérieures à celles obtenues avec la séquence vaccinale VPC 15 + VPP 23.
- **Les données de sécurité et de tolérance disponibles**, dans les 9 études, réunissant 9 157 personnes au total, **dont 5 397 ayant reçu une dose de VPC 21** :
 - Dans l'ensemble, ces données montrent que l'administration d'une dose unique de vaccin présente **un profil de tolérance acceptable et aucun signal de sécurité particulier n'a été identifié.**

- La plupart des événements indésirables sollicités systémiques et au site d'injection étaient de courte durée (≤ 3 jours) et d'intensité légère (douleur au site d'injection, fatigue, céphalées, myalgies et arthralgies).
 - La fréquence de survenue des événements indésirables graves non sollicités, ayant conduit à la sortie de l'étude, d'intérêt particulier ou nécessitant un suivi médical était équilibrée entre les groupes.
- Ainsi, chez les participants âgés de 18 à 64 ans à risque d'infection à pneumocoques :
- Dans l'étude STRIDE-8, VPC 21 a démontré un profil de sécurité favorable chez les adultes souffrant de maladies chroniques, présentant une proportion numériquement plus faible d'événements indésirables par rapport au groupe vacciné avec VPC 15 + VPP 23 (STRIDE-8, n = 386 vaccinés avec le VPC 21).
 - Deux événements indésirables graves liés à l'administration du VPC 21 se sont résolus favorablement : un cas de bronchospasme (apparu 30 minutes après l'administration du VPC 21 et résolu environ 24 heures après, STRIDE-5) et un cas de cellulite (apparue au site d'injection 6 jours après la vaccination et résorbée après le traitement 10 jours plus tard, STRIDE-6).
- Et chez les participants âgés de 50 ans et plus :
- VPC 21 a démontré un profil de sécurité comparable à celui du VPC 20 (STRIDE-3, n = 1 179 vaccinés avec le VPC 21), six décès ayant été signalés dans les groupes vaccinés (quatre avec le VPC 21 et deux avec le VPC 20). Aucun décès n'a été considéré comme lié aux vaccins de l'étude.
 - VPC 21 a démontré un profil de sécurité comparable à celui du VPP 23 (STRIDE-10, n = 739 vaccinés avec le VPC 21).
 - VPC 21 a démontré un profil de sécurité comparable aux vaccins VPC 15 et VPP 23 préalablement reçus (STRIDE-6, n = 508 vaccinés avec le VPC 21).
- Les **données de co-administration** disponibles, issues de l'étude STRIDE-5, comparant l'immunogénicité et la tolérance du vaccin VPC 21 en cas d'administration concomitante ou séquentielle (30 jours plus tard) avec le vaccin grippal quadrivalent (QIV), et ayant permis de démontrer la non-infériorité pour 20 des 21 sérotypes inclus dans le VPC 21 et trois des quatre souches grippales en co-administration avec QIV, par rapport à l'administration séquentielle de chacun des trois schémas vaccinaux évalués (i.e. VPP 23 seul, VPC 13 seul, séquence VPC 13+VPP 23). De plus, les taux et la gravité des réactions indésirables étaient similaires avec ou sans QIV inactivé (STRIDE-5, n = 538 vaccinés avec le VPC 21).
 - L'absence de données observationnelles permettant de comparer l'efficacité et l'impact en vie réelle du VPC 21 avec les autres vaccins contre les pneumocoques sur les cas, les hospitalisations et la mortalité.
 - Les **recommandations des pays ayant évalué la place du vaccin VPC 21** dans leur stratégie de vaccination antipneumococcique (Etats-Unis et Canada en 2024 et la province canadienne du Québec en 2025), estimant que ce vaccin peut être utilisé au même titre que les deux autres vaccins pneumococciques conjugués disponibles chez l'adulte, à savoir le VPC 15 (suivi par le vaccin VPP 23) et le VPC 20.
 - **La recommandation préférentielle du vaccin VPC 21 dans la stratégie de vaccination antipneumococcique de l'Autriche** où le vaccin VPC 21 est recommandé pour les adultes à risque d'IP et pour les adultes à partir de 60 ans.

- **Les données de pharmacovigilance disponibles en vie réelle.** Aucun signal de sécurité n'a été identifié par le laboratoire après l'administration de plus d'un million de doses de VPC 21 en post-autorisation aux États-Unis, au Canada et à Porto Rico.
- **Le recul encore faible sur l'utilisation** du vaccin VPC 21, dont la mise sur le marché est récente et limitée aux adultes, et en particulier les données d'immunogénicité, de sécurité et de tolérance obtenues chez les personnes âgées de 75 ans et plus qui sont très limitées, ce qui rend difficile l'évaluation dans cette tranche d'âge.
- **L'absence de données sur la durée de protection, la pertinence et la sécurité d'une dose de rappel.** Dans les études cliniques, l'immunogénicité et la tolérance ont été évaluées 30 jours après l'administration du vaccin.
- **L'absence de données sur la co-administration avec d'autres vaccins recommandés chez les sujets de 65 ans et plus (COVID-19, DTP, VRS*, Zona).**
- L'absence de données sur l'éventuelle administration séquentielle avec le vaccin VPC 20.
- **L'absence de données sur la vaccination chez la femme enceinte.**
- **Le manque de recul sur l'efficacité à long terme du vaccin VPC 21 au Canada et aux États-Unis** sur l'impact épidémiologique et médico-économique de cette nouvelle stratégie vaccinale, rendant nécessaire l'adaptation régulière de la stratégie vaccinale.
- **L'absence de prise en compte d'une éventuelle intégration du vaccin VPC 20 dans le calendrier vaccinal du nourrisson** en France et de son impact sur l'incidence des infections pneumococciques chez l'adulte. Cette question fait actuellement l'objet d'une modélisation épidémiologique et économique en collaboration avec l'Institut Pasteur, à utiliser pour la révision globale de la stratégie de vaccination antipneumococcique à venir³.

Au terme de son évaluation, la HAS considère qu'à ce stade **le vaccin VPC 21 peut être utilisé, au même titre que le vaccin VPC 20, dans le cadre de la stratégie actuelle de vaccination contre les infections pneumococciques chez l'adulte, à savoir chez les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les personnes âgées de 18 ans à 64 ans à risque.** La HAS ne se prononce pas, à ce stade, sur la pertinence et la nécessité d'une vaccination itérative après la dose unique, conformément à son AMM. La HAS reverra l'ensemble de la stratégie vaccinale antipneumococcique de l'enfant et de l'adulte avec les résultats de la modélisation en cours et notamment, la pertinence d'une recommandation préférentielle du vaccin VPC 21 et/ou l'intérêt d'une administration séquentielle avec le vaccin VPC 20 dans les populations ciblées⁴.

Afin de simplifier le parcours vaccinal, la HAS estime que le vaccin VPC 21 peut être administré concomitamment avec le vaccin contre la grippe saisonnière. Le cas échéant, la HAS rappelle que les injections doivent être pratiquées sur des sites d'injection différents. En outre, si les vaccins contre le pneumocoque et la grippe ne sont pas administrés au même moment, la HAS rappelle qu'il n'y a pas de délai à respecter entre les deux vaccinations. Elle précise toutefois, conformément à son AMM, que

³ Haute Autorité de Santé. Révision de la stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques chez les nourrissons, les enfants et les adultes. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3602010/fr/revision-de-la-strategie-de-vaccination-contre-les-infections-invasives-a-pneumocoques-chez-les-nourrissons-les-enfants-et-les-adultes-note-de-cadrage

⁴ Haute Autorité de Santé. Révision de la stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques chez les nourrissons, les enfants et les adultes. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3602010/fr/revision-de-la-strategie-de-vaccination-contre-les-infections-invasives-a-pneumocoques-chez-les-nourrissons-les-enfants-et-les-adultes-note-de-cadrage

l'administration concomitante de VPC 21 avec d'autres vaccins recommandés chez les adultes n'a pas été étudiée.

Enfin, étant donné que le vaccin VPC 21 est relativement récent et que le recul sur l'impact épidémiologique et médico-économique de cette nouvelle vaccination est encore limité, la HAS rappelle que la stratégie globale de vaccination antipneumococcique sera réévaluée en fonction de l'évolution des connaissances disponibles. Aussi, **la HAS insiste sur l'importance de conduire rapidement des études** 1) pour évaluer **l'efficacité et l'impact en vie réelle** du vaccin VPC 21 sur les hospitalisations, les complications nécessitant un recours aux soins, la dépendance, et la mortalité dues aux infections invasives à pneumocoques ; 2) pour évaluer l'efficacité du vaccin VPC 21 chez les personnes adultes à risque et celles de 65 ans et plus **sur le long terme** ; 3) pour documenter l'efficacité et la sécurité de **la co-administration** avec d'autres vaccins recommandés chez les sujets de 65 ans et plus (COVID-19, DTP, VRS*, Zona) ; 4) pour documenter l'interchangeabilité entre VPC 21 et VPC 20, ou l'éventuelle administration séquentielle avec le VPC 20 et la nécessité de rappels.

*pour les personnes de 75 ans et plus, ainsi que pour celles de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (notamment la BPCO) ou cardiaques (particulièrement l'insuffisance cardiaque).

1. Introduction

En avril 2024, le laboratoire MSD France a sollicité la HAS pour **une demande d'intégration du vaccin CAPVAXIVE (VPC 21/V116) dans la stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoques établie chez les adultes.**

Le vaccin VPC 21 est un vaccin antipneumococcique conjugué dirigé contre 21 sérotypes pneumococciques. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été octroyée en mars 2025, avec une indication pour l'immunisation active pour la prévention des infections invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus (1).

La HAS recommande actuellement la vaccination contre les infections invasives à pneumocoques (IIP) chez l'adulte à risque à partir de 18 ans et chez l'adulte âgé de 65 ans et plus. Depuis janvier 2025, ces recommandations prévoient que ces personnes reçoivent une dose de vaccin antipneumococcique conjugué 20-valent PREVENAR-20 (VPC 20, Pfizer) (2).

L'objectif de ce travail est de formuler une recommandation sur l'utilisation du vaccin VPC 21 au même titre que pour le vaccin VPC 20, en évaluant l'ensemble des données cliniques disponibles sur le vaccin VPC 21 afin de préciser sa place dans la stratégie actuelle de vaccination contre les IIP chez l'adulte.

La HAS rappelle qu'une révision globale de la stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques dans l'ensemble de la population (nourrissons, enfants, adolescents, et adultes), est en cours. La note de cadrage « Révision de la stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques chez les nourrissons, les enfants et les adultes » a été publiée le 15 avril 2025 (3). La révision globale prendra en compte les données d'efficacité, de tolérance et de sécurité des deux vaccins VPC 20 (population pédiatrique) et VPC 21 (population adulte), et inclura une modélisation épidémiologique et économique en collaboration avec l'Institut Pasteur.

2. Méthodes

La méthode de travail a été déterminée par le Service d'évaluation en santé publique et d'évaluation des vaccins (SESPEV) de la HAS conformément à la procédure AVIVAC.

Les services de la HAS ont élaboré cette recommandation vaccinale à partir de l'analyse critique des données déposées auprès de la HAS par le laboratoire MSD France. L'avis positif du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a été obtenu le 30 janvier 2025, et l'autorisation de mise sur le marché le 26 mars 2025 (1).

Les services de la HAS ont également tenu compte des données scientifiques identifiées dans le cadre de l'élaboration, en 2023 et 2024, de la stratégie vaccinale de prévention des infections invasives à pneumocoques chez l'adulte :

- « **Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque** » pour les personnes de 18 ans et plus à risque d'infections à pneumocoques, publié en juillet 2023 (4) ;
- « **Élargissement des critères d'éligibilité à la vaccination antipneumococcique chez les adultes séniors** », pour les personnes de 65 ans et plus, publié en janvier 2025 (2).

Conformément à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, puis au décret du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, les rapporteurs et membres de la CTV ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Les liens d'intérêts déclarés ont fait l'objet d'une analyse, conformément au guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts validés par le Collège de la HAS en mars 2017, et d'un examen par le comité de validation des déclarations publiques d'intérêts. Leurs déclarations publiques d'intérêts sont consultables sur le site de la HAS et sur le site <https://dpi.sante.gouv.fr>.

Cette recommandation vaccinale a été examinée lors de la séance plénière de la CTV du 10 juin 2025 puis validée par le Collège de la HAS le **XX juillet 2025**.

Cette recommandation vaccinale s'adresse aux décideurs publics.

3. Informations générales sur le vaccin

3.1. Caractéristiques du vaccin

CAPVAXIVE (VPC 21/V116) est un vaccin antipneumococcique conjugué contenant 21 sérotypes :

- Les onze sérotypes 3, 6A, 8, 7F, 10A, 11A, 12F, 15B/C, 19A, 22F, 33F en commun avec le vaccin VPC 20 actuellement recommandé dans la population adulte ;
- Les sérotypes 9N, 15A, 16F, 17F, 20A, 23A, 23B, 24F, 31 et 35B, qui sont dix sérotypes non inclus dans le vaccin VPC 20 (Figure 1).

VPC 13	PREVENAR-13	4 6B 9V 14 18C 19F 23F 1 5 7F 3 6A/C 19A																			
VPC 15	VAXNEUVANCE	4 6B 9V 14 18C 19F 23F 1 5 7F 3 6A/C 19A	22F 33F																		
VPC 20	PREVENAR-20	4 6B 9V 14 18C 19F 23F 1 5 7F 3 6A/C 19A	22F 33F	8 10A 11A 12F 15B/C																	
VPC 21	CAPVAXIVE				7F 3 6A/C 19A	22F 33F	8 10A 11A 12F 15B/C	9N 15A 16F 17F 20A 23A 23B 24F 31 35B													
VPP 23	PNEUMOVAX	4 6B 9V 14 18C 19F	1 5 7F 3	19A		22F 33F	8 10A 11A 12F 15B/C	9N		17F		23B								2 20	

Figure 1. Sérotypes de pneumocoques présents dans tous les vaccins antipneumococciques recommandés dans la stratégie française de vaccination antipneumococcique, plus le VPC 21.

Le vaccin VPC 20 est le seul vaccin recommandé chez l'adulte.

Le VPC 21 a été développé spécifiquement sur l'épidémiologie de la **population adulte**. Les sérotypes ont été sélectionnés pour être inclus dans le VPC 21 sur la base, en partie, des données épidémiologiques mondiales disponibles, en se concentrant principalement sur les données provenant d'adultes plus âgés (≥ 65 ans) aux États-Unis et en Europe, des régions où un programme de vaccination pédiatrique a été mis en place.

Les Codes Identifiant de Présentation (CIP) concernés par cette demande sont :

Boîte de 1 seringue préremplie + 1 aiguille séparée – CIP : 34009 303 114 6 2

Boîte de 1 seringue préremplie + 2 aiguilles séparées – CIP : 34009 303 114 7 9

Boîte de 10 seringues préremplies + 10 aiguilles séparées – CIP : 34009 303 114 9 3

3.2. Autorisation de mise sur le marché

3.2.1. Indication

Le VPC 21 est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention des infections invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

La sécurité et l'efficacité du VPC 21 chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

3.2.2. Posologie et mode d'administration

Le VPC 21 se présente sous la forme d'une seringue préremplie unidose prête à l'emploi. Une dose contient 0,5 mL du vaccin + une ou deux aiguilles séparées.

La dose recommandée du vaccin est d'une dose unique de 0,5 mL à administrer par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras. La composition d'une dose est reportée dans le Tableau 1.

Le vaccin ne doit pas être injecté par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique et ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou médicaments dans la même seringue.

Tableau 1. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	<p>Solution pour injection.</p> <p>Chaque dose de 0,5 mL contient au total :</p> <p>84 µg d'antigènes polysaccharidiques pneumococciques (4 de chacun des polysaccharides des sérotypes 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, deOAc15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F et 35B) conjugués à environ 65 µg de protéine porteuse CRM197*</p>	<p>Chaque dose de 0,5 mL contient :</p> <p>1,55 mg de L-histidine, 0,50 mg de polysorbate 20, 4,49 mg de chlorure de sodium et de l'eau pour injection.</p> <p>CAPVAXIVE ne contient aucun agent de conservation</p>

*La protéine CRM197, « carrier protein », est une toxine diphtérique mutante non toxique (issue de *Corynebacterium diphtheriae* C7) exprimée par recombinaison dans *Pseudomonas fluorescens*. Cette protéine est utilisée pour aider le système immunitaire à reconnaître les antigènes.

3.2.3. Contre-indications

Comme indiqué dans le résumé des caractéristiques du produit (1), les contre-indications sont l'hypersensibilité aux substances actives, dont l'anatoxine diphtérique, ou à l'un des excipients :

- Chlorure de sodium (NaCl) ;
- Histidine ;
- Polysorbate 20 (E432) ;
- Acide chlorhydrique (HCl ; pour l'ajustement du pH) ;
- Eau pour préparations injectables.

3.2.4. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les différents vaccins injectables doivent toujours être administrés à des sites d'injection différents.

VPC 21 peut être administré de manière concomitante avec le vaccin quadrivalent contre la grippe (inactivé, à virion fragmenté). Aucune donnée n'est disponible concernant la co-administration du VPC 21 avec des vaccins autres que ceux contre la grippe.

3.2.5. Fertilité, grossesse et allaitement

3.2.5.1. Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du VPC 21 chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal.

L'administration du VPC 21 pendant la grossesse ne doit être envisagée que lorsque les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus.

3.2.5.2. Allaitement

On ne sait pas si le VPC 21 est excrété dans le lait maternel.

3.2.5.3. Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet du VPC 21 sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères chez le rat.

3.3. Composants du VPC 21 et d'autres vaccins conjugués antipneumococciques

Une comparaison de la composition des vaccins VPC 20 et VPC 21 est présentée dans le Tableau 2. Le VPC 21 ne contient pas d'adjuvant, contrairement au VPC 20 (PREVENAR-20, le vaccin actuellement recommandé chez les adultes), qui contient 0,125 mg de phosphate d'aluminium.

Pour les sérotypes communs au VPC 20 et au VPC 21, le VPC 21 contient des quantités plus importantes de ces sérotypes lorsqu'ils sont conjugués à la protéine porteuse CRM197 (4 µg contre 2,2 µg, Tableau 1).

Aucun des deux vaccins ne contient les sérotypes 6C (structurellement proche du 6A), ni 15C (structurellement proche du 15B). Toutefois, ces sérotypes sont parfois testés dans les études d'immunogénicité en raison de la possibilité d'une protection par réactions croisées. L'Agence européenne des médicaments et MSD ont convenu qu'il n'est pas possible d'affirmer dans le résumé des caractéristiques du produit que le vaccin VPC 21 confère un effet protecteur contre le sérotype 6C (5).

Tableau 2. Comparaison de la composition des vaccins conjugués VPC 20 et VPC 21.

Élément	VPC 20 (Pfizer)	VPC 21 (MSD)
Adjuvant	0,125 mg phosphate d'aluminium	Aucun
Protéine porteuse	51 µg de CRM197 environ	65 µg de CRM197 environ
4	2,2 µg	-
6B	4,4 µg	-
9V	2,2 µg	-
14	2,2 µg	-
18C	2,2 µg	-
19F	2,2 µg	-
23F	2,2 µg	-
1	2,2 µg	-
5	2,2 µg	-
7F	2,2 µg	4 µg
3	2,2 µg	4 µg
6A	2,2 µg	4 µg
6C	-	-
19A	2,2 µg	4 µg
22F	2,2 µg	4 µg
33F	2,2 µg	4 µg

8	2,2 µg	4 µg
10A	2,2 µg	4 µg
11A	2,2 µg	4 µg
12F	2,2 µg	4 µg
15B	2,2 µg	4 µg
15C	-	-
9N	-	4 µg
15A	-	4 µg
16F	-	4 µg
17F	-	4 µg
20A	-	4 µg
23A	-	4 µg
23B	-	4 µg
24F	-	4 µg
31	-	4 µg
35B	-	4 µg

4. Présentation des données disponibles

4.1. Épidémiologie des infections pneumococciques invasives chez les adultes causées par les sérotypes du VPC 21

Un aperçu général de l'épidémiologie des infections à pneumocoques en France, qu'il s'agisse des maladies invasives (IIP) ou des pneumonies, est présenté dans les publications récentes de la HAS, notamment les recommandations vaccinales pour le vacci(%n VPC 20 chez les adultes âgés de 65 ans et plus (2) et dans la note de cadrage pour la révision globale de la stratégie vaccinale antipneumococcique (3).

En 2022, la surveillance des IIP chez les adultes en France a révélé une prédominance de sérotypes non inclus dans le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC 13, Prevenar 13, Pfizer). Le vaccin VPC 20 couvrait 62,9 % des cas d'IIP chez les adultes, contre environ 30 % pour le vaccin VPC 13, offrant ainsi une protection supplémentaire significative (6).

Les deux vaccins VPC 20 et le VPC 21 contiennent les sérotypes les plus fréquemment détectés chez les adultes en 2022, à savoir les sérotypes 3 (15,9 %) et 8 (15,1 %) (Figure 2). Le reste du fardeau attribuable à ces sérotypes est réparti entre de nombreux autres sérotypes, les sérotypes 15A (5,8 %, unique à VPC 21), 19A (5,5 %, VPC 20 et VPC 21) et 9N (5,2 %, unique à VPC 21) étant les sérotypes suivants les plus fréquemment détectés chez les adultes.

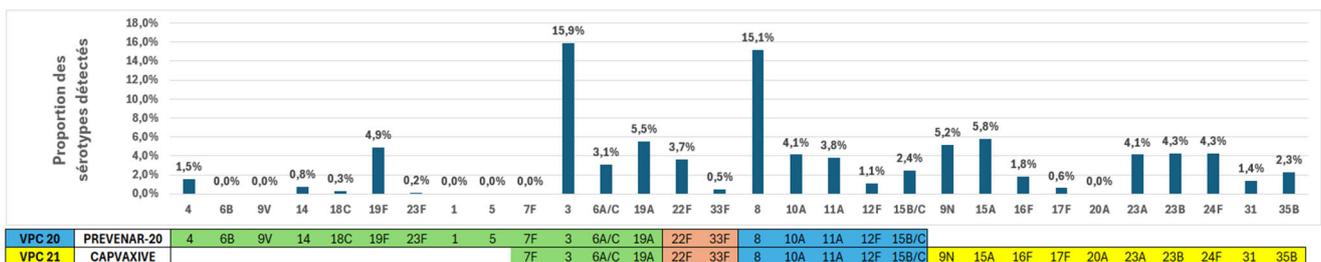


Figure 2. Proportion de sérotypes détectés dans les isolats provenant de cas de maladies invasives à pneumocoques des adultes en France en 2022 d'après le Centre national de référence pneumocoques, 2024 (7).

Les fardeaux spécifiques aux sérotypes inférieurs à 2,0 % du fardeau total n'ont pas été signalés par le CNRP, par conséquent aucune détection signalée pour un sérotipe spécifique doit être considérée comme < 2,0 % plutôt que 0,0 %.

Les sérotypes uniques du VPC 21 étaient attribuables à 29,8 % des maladies pneumococciques invasives chez les adultes en 2022 (Figure 3). Le fardeau de morbidité attribuable aux sérotypes uniques du VPC 20 était plus faible, seulement 7,7 %.

Le VPC 21 contient les sérotypes attribuables à 85,0 % des maladies invasives chez les adultes en 2022, contre 62,9 % pour le VPC 20. Ces valeurs sont basées sur les données épidémiologiques rapportées par le réseau Epibac en France hexagonale en 2022 (4 022 cas d'IIP, dont 431 méningites et 3 591 bactériémies), et ne reflètent pas nécessairement l'efficacité clinique par sérotipe des vaccins, faute d'essais cliniques disponibles à ce jour (6).

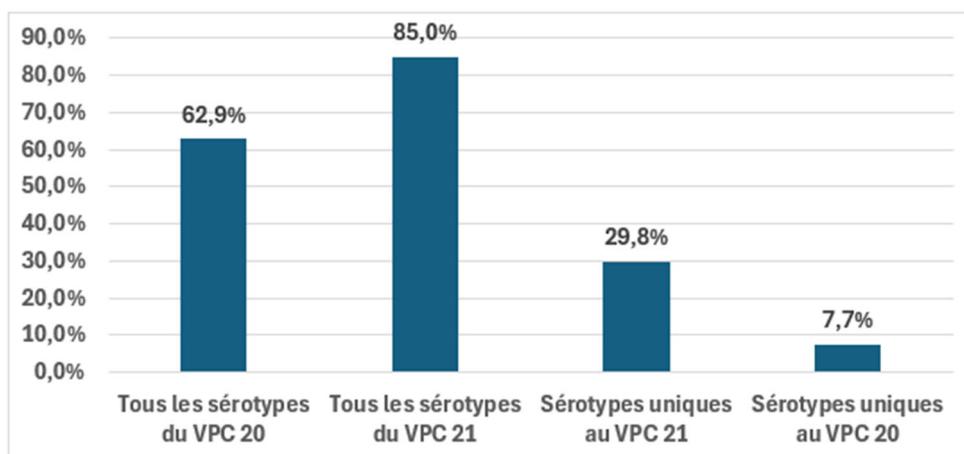


Figure 3. Proportion de sérotypes des vaccins VPC 20 et VPC 21 détectés dans les isolats provenant de cas de maladies invasives à pneumocoques des adultes en France en 2022 d'après le Centre national de référence pneumocoques, 2024 (7)

Le Figure 4 montre qu'au fil du temps, la proportion du fardeau des infections invasives à pneumocoques chez les adultes attribuable aux sérotypes du VPC 21 mais pas à ceux du VPC 20 (en orange) a augmenté. La proportion de la maladie couverte par les deux vaccins est restée assez stable depuis 2007, entre 45 % et 57 %.

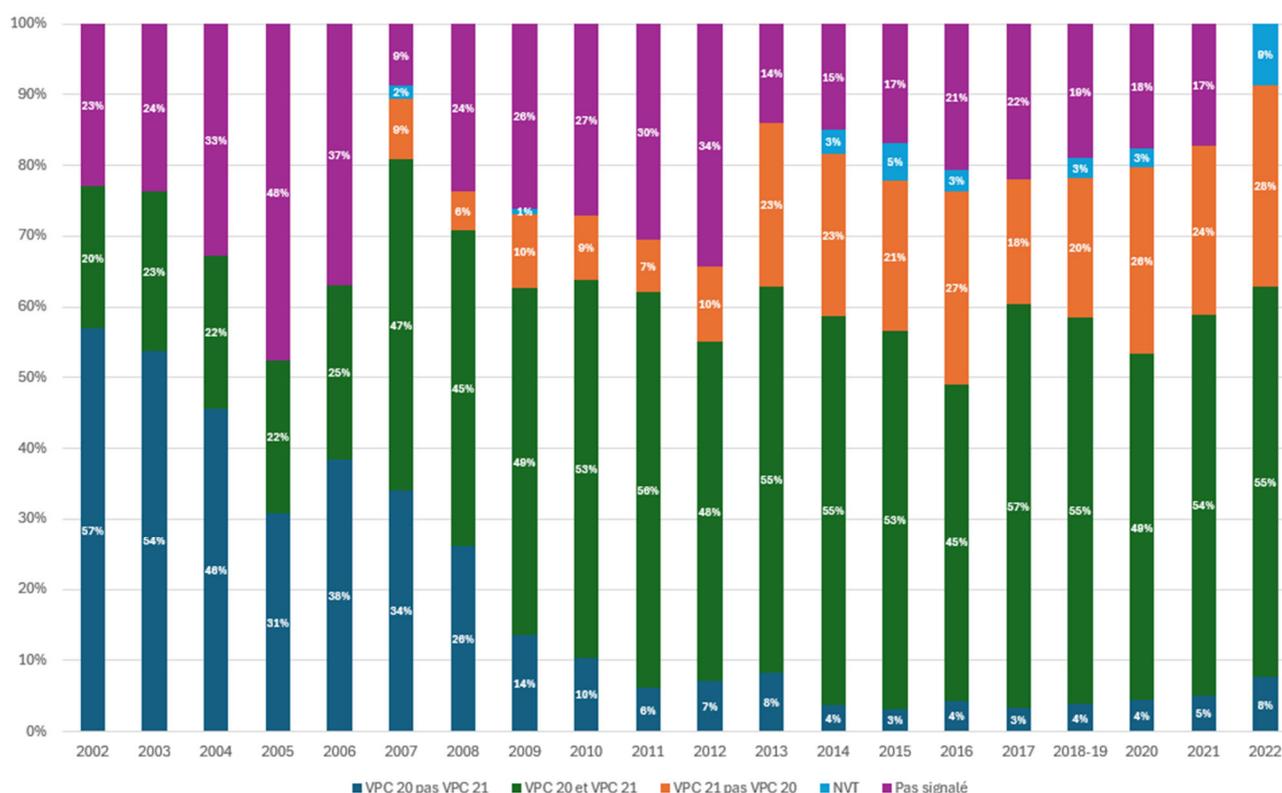


Figure 4. Couverture sérotypique des IIP chez les adultes (≥ 16 ans) en France par VPC 20 et VPC 21 d'après le Centre national de référence pneumocoques, 2024 (7).

4.2. Liste des études du dossier clinique

L'évaluation de la place du VPC 21 dans la stratégie vaccinale de prévention des infections à pneumocoque chez l'adulte repose principalement sur les données de **neuf essais cliniques** (dont trois publiés), tous inclus dans le dossier du laboratoire.

Un résumé de chaque étude est présenté, en termes d'effectifs et taille des cohortes, tranche d'âge et ratio hommes/femmes (H/F), pourcentage à risque d'IP et liste de résultats analysés (Tableau 3). Deux figures représentent la construction de l'étude, la population cible, les principaux résultats en termes d'immunogénicité et de tolérance du vaccin VPC 21 et le comparateur, et l'analyse du risque de biais (Figure 5,

Figure 6).

Aucune donnée, ni d'efficacité clinique (essais randomisés), ni d'efficacité en vie réelle (études observationnelles) répondant aux questions d'évaluation n'a été identifiée. Par ailleurs, une étude d'efficacité en vie réelle, intitulée **PNEUMO U.S.**, a été identifiée par la recherche bibliographique complémentaire, et exclue dans l'analyse des études parce qu'elle se limitait à un résumé (Section 4.12.1).

Tableau 3. Panorama des études STRIDE réalisées dans le cadre du développement du VPC 21

Étude	Effectifs	Taille des cohortes	Tranche d'âge et H/F	% à risque d'IP	Résultats primaires
Adultes 18 à 49 ans					
STRIDE-4 (Phase III)⁵ Autriche, Canada, Danemark, Espagne, États-Unis, Finlande, Israël, Pologne	2 162	VPC 21 : 1 622 VPP 23 : 540	18 à 49 ans H/F : 42,4 % / 57,6 %	Aucune donnée	<ul style="list-style-type: none"> - Cohérence des lots - Sécurité - Tolérance - Immunogénicité chez les adultes naïfs de vaccin antipneumococcique
Adultes 18 et plus					
STRIDE-3 (Phase III) (8) Allemagne, Australie, Belgique, Chili, Corée du Sud, États-Unis, Nouvelle-Zélande, Porto Rico, Suède, Taiwan, Turquie	2 356	VPC 21 : 1 179 VPC 20 : 1 177	18 ans et plus H/F : 42,4 % / 57,6 %	<p>34,8 % avaient au moins une pathologie associée à un risque d'IP</p> <p>Les plus fréquents : diabète, maladies pulmonaires chroniques, tabagisme</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sécurité - Tolérance - Immunogénicité chez les adultes naïfs de vaccin antipneumococcique
STRIDE-7 (Phase III)⁶	313	VPC 21 + placebo : 156	18 ans et plus H/F 70,8 % / 29,2 %	<p>100 %</p> <p>Les plus fréquents : hypertension (24,7 %), carence en vitamine D (19,9 %), dépression</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sécurité - Tolérance - Immunogénicité

⁵ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05464420>

⁶ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05393037>

Afrique du Sud, Belgique, Chili, États-Unis, France, Thaïlande		VPC 15 + VPP 23 : 156		(11,5 %), hyperlipidémie (10,9 %) et insomnie (9,9 %).	chez les adultes naïfs de vaccin antipneumococcique et infectés par le VIH
STRIDE-8 (Phase III) Australie, Canada, Chili, Corée du Sud, États-Unis, Japon, Nouvelle-Zélande et Pologne	516	VPC 21 + placebo : 386 VPC 15 + VPP 23 : 130	18 à 64 ans H/F : 54,8 % / 45,2 %	100 % Les plus fréquents : diabète (51,6 %), maladies chroniques pulmonaires (24,2 %), et cardiaques (22,1 %).	<ul style="list-style-type: none"> — Sécurité — Tolérance — Immunogénicité chez les adultes naïfs de vaccin antipneumococcique avec au moins une pathologie à risque d'infections à pneumocoques
Adultes 20 ans et plus					
STRIDE-2 (Phase I) Japon (9)	102	VPC 21 : 51 VPP 23 : 51	20 ans et plus H/F : 49 % / 51 %	40,2 % avaient au moins une pathologie associée à un risque d'IP Les plus fréquents : hypertension (15,7 %), dyslipidémie (11,8 %), 'osteoarthritis (4,9 %) et diabète (4,9 %).	<ul style="list-style-type: none"> — Sécurité — Tolérance — Immunogénicité chez les adultes naïfs de vaccin antipneumococcique
Adultes 50 ans et plus					
STRIDE-5 (Phase III)⁷ États-Unis	1 072	VPC 21 + QIV : 536 VPC 15 + VPP 23 : 536	50 ans et plus H/F : 45,5 % / 54,5 %	92,9 % avaient au moins une pathologie associée à un risque d'IP Les plus fréquents : hypertension (38,8 %), arthrose (21 %), diabète (20,4 %), reflux gastro-œsophagien (18,3 %), allergie saisonnière (17,4 %). Pre-vaccinés avec VPC 13 et/ou VPP 23 (30 %). Par tranches d'âge : < 10 % 50-64 ans ; 44 % 65-75 ans ; > 67 % ≥ 75 ans	<ul style="list-style-type: none"> — Sécurité — Tolérance — Immunogénicité lorsqu'il est administré concomitamment avec un vaccin antigrippal quadrivalent (QIV)

⁷ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05526716>

STRIDE-6 (Phase III) (10) Canada, Corée du Sud, Espagne, États-Unis, France, Israël, Italie, Japon, Taiwan	717	Cohorte 1 N = 348 — VPC 21 : 229 — VPC 15 : 119 Cohorte 2 N = 259 — VPC 21 : 174 — VPP 23 : 85 Cohorte 3 N = 105 — VPC 21 : 105	50 ans et plus H/F : 47,6 % / 52,4 %	46 % avaient au moins une pathologie associée à un risque d'IP Les plus fréquents dans les trois cohortes, respectivement : hypertension (44,3 % ; 36,7 % ; 57,1 %), diabète (28,4 % ; 22,0 % ; 26,7 %), hyperlipidémie (20,4 % ; 15,1 % ; 38,1 %), maladies cardiaques 15,2 %, 11,2 %, 20 %	<ul style="list-style-type: none"> — Sécurité — Tolérance — Immunogénicité chez des adultes qui étaient précédemment vaccinés avec un ou plusieurs vaccins pneumococciques
STRIDE-10 (Phase III) Allemagne, Argentine, Australie, Colombie, Corée du Sud, Espagne, Israël, Nouvelle-Zélande, Royaume Uni, Taiwan, Turquie	1 480	VPC 21 : 739 VPP 23 : 741	50 ans et plus H/F : 44,8 % / 55,2 %	84,4 % avaient au moins une pathologie associée à un risque d'IP Les plus fréquents : diabète (11,9 %), tabagisme (8,9 %), maladies pulmonaires chroniques (6,8 %).	<ul style="list-style-type: none"> — Sécurité — Tolérance — Immunogénicité chez les adultes naïfs de vaccin antipneumococcique
Adultes 65 ans et plus					
STRIDE-9 (Phase III) Japon	450	VPC 21 : 225 VPP 23 : 225	65 ans et plus H/F : 56,7 % / 43,3 %	75,3 % avaient au moins une pathologie associée à un risque d'IP Les plus fréquents : diabète (14,9 %), tabagisme (10,2 %).	<ul style="list-style-type: none"> — Sécurité — Tolérance — Immunogénicité

F : femmes ; H : hommes ; IP : infections à pneumocoque ; QIV : vaccin antigrippal quadrivalent

Figure 5. Panorama des études STRIDE dans la population de participants de 18 ans et plus

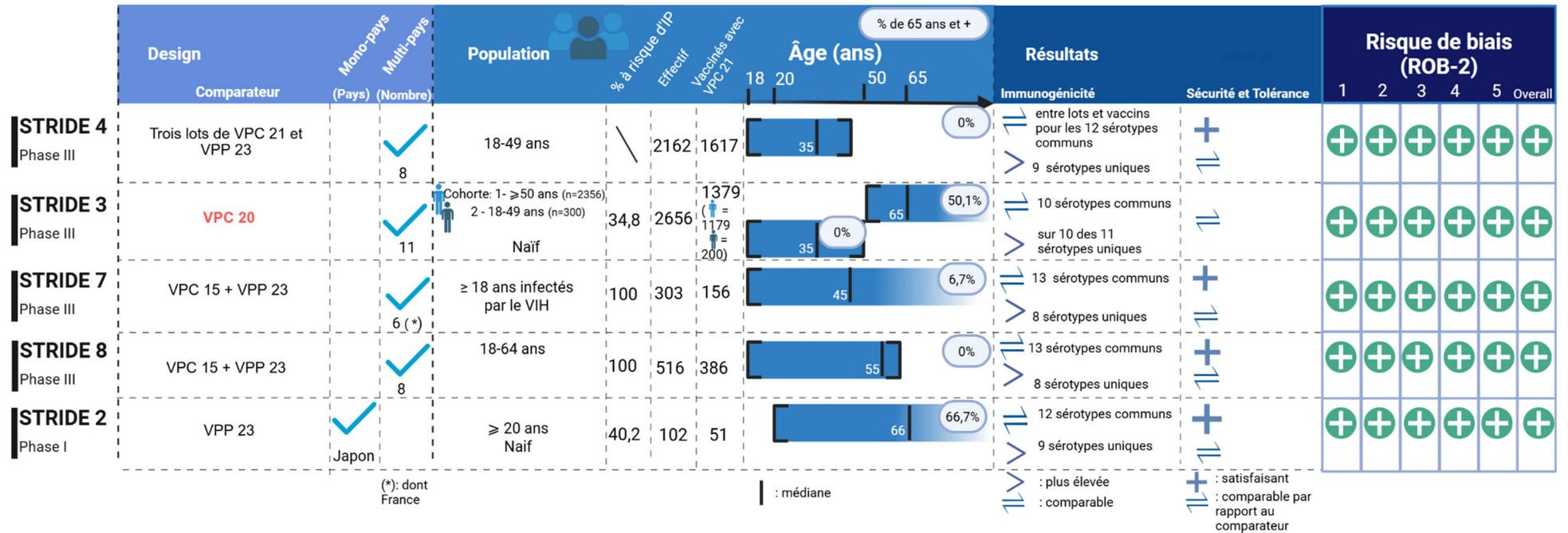


Figure 6. Panorama des études STRIDE dans la population de participants de 50 ans et plus

Design	Mono-pays / Multi-pays		Population	% à risque dip	Effectif	Vaccinés avec VPC 21	Âge (ans)		% de 65 ans et +	Résultats		Risque de biais (ROB-2)								
	Comparateur	(Pays)					(Nombre)	18		20	50	65	Immunogénicité	Sécurité et Tolérance	1	2	3	4	5	Overall
STRIDE 5 Phase III	Co-administration : vaccin grippal quadrivalent et administration différée	USA	≥ 50 ans Naïfs ou précédemment vaccinés avec VPC13 et/ou VPP23	92,9	1080	538	18	20	50	65	50%	20 sur 21 sérotypes en administration concomitante ou séquentielle	⇔	+	+	+	+	+	+	
STRIDE 6 Phase III	Interchangeabilité: Cohorte 1 : VPC 15 N=348 Cohorte 2 : VPP 23 N=259 Cohorte 3 : (#) N=105	9 (*)	≥ 50 ans	46,0	717	508	18	20	50	65	71%	aux autres vaccins quel que soit le vaccin pneumococcique préalablement reçu	⇔	+	+	+	+	+	+	
STRIDE 10 Phase III	VPP23	11	≥ 50 ans Naïfs	84,4	1480	739	18	20	50	65	53,8%	12 sérotypes communs > 9 sérotypes uniques	+ ⇔	+	+	+	+	+	+	
STRIDE 9 Phase III	VPP 23	Japon	≥ 65 ans Naïfs	75,3	450	225	18	20	50	65	70	100%	12 sérotypes communs > 9 sérotypes uniques	+ ⇔	+	+	+	+	+	+

(#): VPC 20, VPC 15, VPC 13+VPP 23, VPP 23+VPC 13 ou VPC 15+VPP 23

(*): dont France

| : médiane

⇔ : plus élevée
⇔ : comparable

+ : satisfaisant
⇔ : comparable par rapport au comparateur

4.3. Evaluation de la qualité des études

4.3.1. Evaluation des biais

L'outil standardisé développé par la *Cochrane Collaboration*, ROB-2⁸ a été utilisé pour évaluer le risque de biais dans les neuf études cliniques. Plusieurs domaines, tels que la randomisation, les écarts par rapport aux interventions, les données manquantes, la mesure des résultats et la sélection des résultats rapportés, ont été évalués. Les critères d'inclusion et d'exclusion des participants pour chaque étude, ainsi que les critères d'évaluation, sont énumérés au Tableau 8 dans Annexe 1. Des informations supplémentaires sur les critères d'évaluation de l'immunogénicité sont présentées au Tableau 9, aussi dans Annexe 1.

Le Tableau 4 présente la synthèse des résultats de l'évaluation des biais dans les neuf études cliniques à l'aide de l'outil ROB-2. **Toutes les études ont démontré un faible risque de biais pour les 5 domaines et pour l'évaluation globale de chaque étude.**

Tableau 4. Résultat de l'évaluation ROB-2 pour le biais dans les études cliniques

ID de l'étude	Produit expérimental	Produit de comparaison	Résultat	Poids	D1	D2	D3	D4	D5	Globalement	
STRIDE-2	CAPVAXIVE	PNEUMOVAX	Immunogénicité et tolérance	1	+	+	+	+	+	+	+
STRIDE-3	CAPVAXIVE	PREVENAR-20	Immunogénicité et tolérance	1	+	+	+	+	+	+	+
STRIDE-4	CAPVAXIVE	PNEUMOVAX	Cohérence des lots : Immunogénicité et tolérance	1	+	+	+	+	+	+	+
STRIDE-5	CAPVAXIVE + QIV	VAXNEUVANCE + PNEUMOVAX	Co-administration : Immunogénicité et tolérance	1	+	+	+	+	+	+	+
STRIDE-6	CAPVAXIVE	VAXNEUVANCE ou PNEUMOVAX	Immunogénicité et tolérance	1	+	+	+	+	+	+	+
STRIDE-7	CAPVAXIVE	VAXNEUVANCE + PNEUMOVAX	Immunogénicité et tolérance	1	+	+	+	+	+	+	+
STRIDE-8	CAPVAXIVE	VAXNEUVANCE + PNEUMOVAX	Immunogénicité et tolérance	1	+	+	+	+	+	+	+
STRIDE-9	CAPVAXIVE	PNEUMOVAX	Immunogénicité et tolérance	1	+	+	+	+	+	+	+
STRIDE-10	CAPVAXIVE	PNEUMOVAX	Immunogénicité et tolérance	1	+	+	+	+	+	+	+

+ Risque faible
! Quelques inquiétudes
- Risque élevé

D1 Processus de randomisation
 D2 Écarts par rapport aux interventions prévues
 D3 Données manquantes sur les résultats
 D4 Mesure du résultat
 D5 Sélection du résultat rapporté

4.3.2. Analyse des critères d'évaluation

Dans cette section, les recommandations de l'OMS (11) pour l'évaluation de la sécurité, de l'immunogénicité et de l'efficacité des vaccins sont présentées afin de pouvoir s'y référer lors de l'analyse des critères d'évaluation utilisés par les neuf études cliniques du dossier déposé par le fabricant.

4.3.2.1. Critères d'immunogénicité

Recommandations de l'OMS pour l'évaluation de l'immunogénicité

L'OMS a publié des recommandations pour l'évaluation de la réponse immunitaire d'un nouveau vaccin en vue d'évaluer son efficacité par rapport aux autres vaccins autorisés utilisés⁹. Le fabricant du vaccin doit prendre en compte les aspects suivants :

Identification des critères d'évaluation immunologiques pertinents : La mesure des réponses immunitaires connues ou fortement suspectées d'être corrélées à la protection contre la maladie pneumococcique. Cela inclut généralement :

- Les concentrations d'anticorps uniques au sérotype (par exemple, IgG) : Mesurées à l'aide de tests standardisés comme l'ELISA ;
- L'activité opsonophagocytaire (OPA) ou les tests d'anticorps fonctionnels : Ces tests mesurent la capacité des anticorps à favoriser la destruction des bactéries pneumococciques.

⁸ Risk of Bias 2 (RoB 2) tool. <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>

⁹ World Health Organization. Correlates of vaccine-induced protection: methods and implications. Geneva: WHO; 2013. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/84288/WHO_IVB_13.01_eng.pdf?sequence=1

Études comparatives d'immunogénicité : Mener des essais cliniques bien conçus comparant les réponses immunitaires induites par le nouveau vaccin à celles induites par les vaccins comparateurs autorisés dans les populations pertinentes ;

Comparaisons spécifiques aux sérotypes : Évaluer les réponses sérotype par sérotype, en particulier pour les sérotypes inclus dans le nouveau vaccin et les vaccins comparateurs ;

Évaluation de la non-infériorité ou de la supériorité : Prédéfinir des critères pour comparer les réponses immunitaires. Cela implique souvent de démontrer la non-infériorité dans la proportion de sujets atteignant un seuil prédéfini de concentration d'anticorps ou d'activité fonctionnelle pour les sérotypes communs au nouveau vaccin et au comparateur ;

Utilisation de critères d'évaluation et de seuils d'immunogénicité établis : Se référer aux critères d'évaluation et aux seuils d'immunogénicité établis qui ont été précédemment corrélés à la protection pour les vaccins antipneumococciques, si disponibles et acceptés par les autorités réglementaires. L'OMS a défini des critères sérologiques de non-infériorité qu'il convient d'utiliser lors de l'analyse primaire des études de la réponse immunologique¹⁰ :

- Le pourcentage de sujets vaccinés par les VPC qui présentent un taux $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ d'IgG spécifiques aux sérotypes concernés dans le cadre d'un test de référence de l'OMS (ou une autre valeur seuil justifiée sur la base d'un test effectué en interne) ;
- La moyenne géométrique des titres d'IgG spécifiques aux sérotypes concernés, mesurée 4 semaines après la fin de la série de primovaccination chez le nourrisson.

Évaluation de la quantité et de la qualité de la réponse immunitaire : Bien que les concentrations d'anticorps soient importantes, c'est important également d'évaluer la qualité fonctionnelle des anticorps (par exemple, par des tests OPA), car la directive suggère que les tests fonctionnels peuvent fournir une mesure plus directe de la protection potentielle ;

Évaluation dans différents groupes d'âge : Les vaccins antipneumococciques sont souvent utilisés dans différents groupes d'âge avec des réponses immunitaires variables. L'OMS considère important d'inclure des cohortes d'âge pertinentes dans ses études comparatives d'immunogénicité pour comprendre comment la réponse immunitaire au nouveau vaccin se compare à travers les âges d'utilisation prévus ;

Considération de la mémoire immunologique : L'évaluation de l'induction d'une mémoire immunologique pourrait fournir des informations supplémentaires précieuses pour la comparaison

4.3.2.2. Critères de sécurité et de tolérance

Recommandations de l'OMS pour l'évaluation de la sécurité et de la tolérance

Les données de sécurité préalables à une recommandation vaccinale doivent être obtenues sur un nombre suffisant de patients pour caractériser le profil de sécurité des produits biothérapeutiques similaires, en l'occurrence le nouveau vaccin conjugué antipneumococcique¹¹. La comparaison avec

¹⁰ WHO Expert Committee on Biological Standardization. Annex 3. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. Replacement of WHO Technical Report Series, No. 927, Annex 2. Dans: WHO Expert Committee on Biological Standardization, ed. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixtieth report. Geneva: WHO; 2013. p. 91-151. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/pneumococcus/trs_977_annex_3.pdf?sfvrsn=344f81e_3&download=true

¹¹ WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixtieth report. Geneva: WHO; 2013. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/89142/9789241209779_eng.pdf?sequence=1

le produit biothérapeutique de référence, en l'occurrence un vaccin antipneumococcique déjà autorisé, doit porter sur le type, la fréquence et la gravité des événements indésirables.

Les données de sécurité doivent de préférence être comparatives.

On peut s'attendre à ce que les données de sécurité obtenues dans le cadre des essais cliniques permettent principalement de détecter des événements et des effets indésirables fréquents et de courte durée. Ces données sont généralement suffisantes avant l'homologation.

4.3.2.3. Critères d'efficacité vaccinale

Recommandations de l'OMS pour l'évaluation de l'efficacité vaccinale

En 2013, l'OMS a publié des recommandations pour la production et le contrôle des vaccins conjugués antipneumococciques¹². Dans ce document, il était indiqué que des considérations pratiques ou éthiques pouvaient rendre impossible la réalisation d'essais cliniques d'efficacité vaccinale protectrice. Les recommandations portaient donc sur la conception d'études d'immunogénicité nécessaires pour soutenir l'autorisation et l'homologation de nouveaux vaccins conjugués antipneumococciques.

L'OMS juge essentiel que les études d'immunogénicité d'un nouveau vaccin conjugué antipneumococcique permettent de faire le lien avec l'efficacité contre l'IIP qui a été démontrée pour le vaccin VPC 7. Il a été recommandé que les réponses immunitaires à chaque sérotype du VPC 7 qui est également inclus dans un nouveau vaccin conjugué antipneumococcique soient directement comparées dans le cadre d'études cliniques randomisées et que la principale comparaison des réponses immunitaires soit basée sur les concentrations d'anticorps IgG spécifiques du sérotype mesurées par dosage immunoenzymatique (ELISA).

4.3.2.4. Critères d'évaluation des études STRIDE selon les critères de l'OMS

Au total, huit études de phase 3 et une étude de phase 1 ont été analysées.

Les résultats d'**immunogénicité** recherchés dans les études étaient conformes aux études précédentes des évaluations des vaccins conjugués antipneumococciques, et conformes aux recommandations de l'OMS.

Les résultats de **sécurité** et de **tolérance** évalués dans cette étude étaient conformes au profil de sécurité et de tolérance anticipé sur la base des vaccins conjugués antipneumococciques disponibles, et conformes aux recommandations de l'OMS.

Aucune étude n'a rapporté de données sur **l'efficacité vaccinale clinique**, conformément aux recommandations de l'OMS.

¹² WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixtieth report. Geneva: WHO; 2013. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/89142/9789241209779_eng.pdf?sequence=1

4.4. Description de l'étude pivot STRIDE-3

L'étude STRIDE-3 est la seule à présenter une comparaison avec le vaccin VPC 20, qui est actuellement recommandé pour les adultes et constitue l'intervention de santé standard. L'étude est donc présentée en détail ci-après.

4.4.1. Schéma d'étude

Étude clinique de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par un comparateur actif, le vaccin VPC 20, visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité du VPC 21 chez des adultes de 50 ans et plus n'ayant jamais reçu de vaccin antipneumococcique. **Les données cliniques de cette étude ont été recueillies dans différents pays, dont l'Allemagne, la France, l'Italie et l'Espagne.**

Cette étude présente deux cohortes. La **Cohorte 1** de 2 356 participants était composée d'individus âgés de 50 ans et plus, randomisés pour recevoir soit une dose de VPC 21, soit une dose de VPC 20. La **Cohorte 2** de 300 participants était composée de personnes âgées de 18 à 49 ans randomisées pour recevoir une dose des deux mêmes vaccins.

4.4.1.1. Objectifs primaires

Les objectifs primaires et secondaires ont été sélectionnés conformément aux recommandations de l'OMS et décrits de manière appropriée, comme suit :

- Comparer la sécurité et la tolérance du VPC 21 à celles du VPC 20 chez les adultes âgés de 18 ans et plus ;
- Comparer la réponse OPA spécifique au sérotype 30 jours après la vaccination avec le VPC 21 ou le VPC 20 ;
- Comparer les proportions de participants présentant une augmentation d'au moins 4 fois des réponses OPA uniques au sérotype dans les 30 jours après la vaccination avec le VPC 21 et le VPC 20, pour les sérotypes uniques du VPC 21 ;
- Comparer les MGT OPA uniques au sérotype chez les adultes âgés de 18 à 49 ans et les adultes âgés de 50 à 64 ans, 30 jours après la vaccination avec le VPC 21.

4.4.1.2. Objectifs secondaires

- Évaluer les réactions OPA croisées uniques au sérotype contenu dans le VPC 21 au 30e jour chez les adultes âgés de 50 ans et plus par rapport aux adultes âgés de 18 à 49 ans ;
- Évaluer les IgG MGC spécifiques aux sérotypes 30 jours après la vaccination avec le VPC 21 par rapport au VPC 20 ;
- Comparer la MGC et les proportions de participants présentant une augmentation d'au moins 4 fois des réponses OPA et IgG spécifiques du sérotype dans les 30 jours après le VPC 21 par rapport au VPC 20.

Un rappel des principales hypothèses émises pour comparer les deux vaccins dans la Cohorte 1 (≥ 50 ans), qui comprend la population cible de personnes de 65 ans et plus. Pour plus de détail sur cette cohorte et la Cohorte 2 (Tableau 8).

Pour comparer l'activité opsonophagocytaire spécifique au sérotype (OPA) et les moyennes géométriques des titres (MGT) de 30 jours après la vaccination avec le VPC 21 par rapport au VPC 20, deux hypothèses ont été formulées :

H1 : Le VPC 21 n'est pas inférieur au VPC 20, comme l'indiquent les MGT OPA uniques au sérotype 30 jours après la vaccination pour les 10 sérotypes communs dans le VPC 21 et le VPC 20.

(Le critère statistique de non-infériorité exige que la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % du rapport MGT OPA [VPC21 / VPC20] soit > 0,5).

H2 : Le VPC 21 est supérieur au VPC 20, comme l'indiquent les MGT OPA uniques au sérotype 30 jours après la vaccination pour les 11 sérotypes uniques du VPC 21.

(Le critère statistique de supériorité exige que la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % du rapport des MGT OPA [VPC21 / VPC20] soit > 2,0).

Pour comparer les proportions de participants présentant une augmentation ≥ 4 fois aux réponses OPA spécifiques à un sérotype entre avant et 30 jours après la vaccination avec le VPC 21 par rapport au VPC 20 pour les sérotypes uniques du VPC 21.

H3 : Le VPC 21 est supérieur au VPC 20 selon les proportions de participants présentant une augmentation ≥ 4 fois des réponses OPA uniques au sérotype par rapport à avant et 30 jours après la vaccination pour les 11 sérotypes uniques du VPC 21.

(Le critère statistique de supériorité exige que la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % des différences [V116 - PCV20] entre les proportions de participants présentant une augmentation ≥ 4 fois de la valeur initiale à 30 jours après la vaccination soit > 0,1).

4.4.2. Analyse de l'étude

4.4.2.1. Représentativité de la population étudiée par rapport à la population cible

Dans la **Cohorte 1 (≥ 50 ans)** et la **Cohorte 2 (18-49 ans)**, proportionnellement, il y avait plus de femmes recrutées que dans la population française, avec respectivement 57,6 % et 67,0 % (Tableau 12) contre 51,5 % (Tableau 10). Le profil d'âge de la Cohorte 1 (Tableau 13) était similaire à celui de la population française (Tableau 10) pour la tranche 50-64 ans (49,9 % contre 47,0 % dans la population française), tandis que des différences étaient visibles pour les autres tranches d'âge : 65-74 ans (39,4 % contre 27,1 %), 75-84 ans (9,6 % contre 17,8 %), 85 ans et plus (1,1 % contre 8,2 %), **avec une sous-représentation des individus âgés de 75 ans et plus.**

Aucun autre détail sur l'âge des participants n'est présenté pour la Cohorte 2.

En termes de facteurs de risque, les deux groupes de la Cohorte 1 étaient globalement comparables, hormis une légère surreprésentation des maladies cardiaques chroniques et du diabète dans le groupe VPC 21 (Tableau 14). Les principaux facteurs de risque observés chez les participants ayant des antécédents médicaux, en lien avec l'âge avancé, étaient le diabète (16,7 % contre 64,7 % de la population française à risque d'infections à pneumocoques (IP) selon l'étude de Wyplosz *et al.* (12) (Tableau 11) et les maladies pulmonaires chroniques (11,3 % contre 15,2 % selon Wyplosz *et al.* (12)), ainsi que le tabagisme. Les deux groupes de la Cohorte 2 étaient comparables. Les maladies pulmonaires chroniques (9 % contre 15,2 % selon Wyplosz *et al.* (12)) et le tabagisme étaient les facteurs de risque les plus fréquents (Tableau 15).

Ces données suggèrent que **les deux populations de l'étude présentent un profil de risque plus modéré que celui de la population française à risque d'IP** décrite par Wyplosz *et al.* (12). Il est toutefois à noter que l'âge de 65 ans et plus constitue un facteur de risque en soi.

4.4.3. Résultats

4.4.3.1. Immunogénicité

Les résultats d'immunogénicité pour chaque sous-groupe analysé (âge, sexe et nombre de facteurs de risque) étaient généralement cohérents avec la population globale. Les niveaux d'anticorps déclenchés par VPC 21 pour les 21 sérotypes chez les adultes âgés de 18 à 49 ans étaient comparables à ceux des adultes âgés de 50 à 64 ans¹³. Ce n'est que dans la Cohorte 1 **qu'une tendance à des réponses immunitaires plus faibles (OPA MGT et IgG GMC) a été observée dans les groupes d'âge plus élevés (65 à 74 ans, et ≥ 75 ans) par rapport au groupe d'âge plus jeune (50 à 64 ans)**. Les données de l'analyse des OPA MGT par sous-groupes sont présentées pour les personnes de 65 à 74 ans et de 75 ans et plus (Tableau 16, Tableau 17, Tableau 18, Tableau 19).

Cohorte 1

À 30 jours de la vaccination, chez les ≥ 50 ans :

- VPC 21 est non inférieur à VPC 20 pour les 10 sérotypes communs ;
- VPC 21 est supérieur à VPC 20 pour 10 des 11 sérotypes uniques au VPC 21 dans les différentes tranches d'âge (à l'exception du sérotype 15C, avec un rapport OPA MGT de 1,77 dans l'ensemble de la population étudiée) (Tableau 20) ;
- 49,3 % des participants ont présenté une augmentation ≥ 4 fois des réponses OPA pour le sérotype 6C et 64,7 % pour le sérotype 15B, avec une réponse en anticorps acceptable pour le sérotype 15B mais pas pour le sérotype 6C ;
- Les comparaisons des IgG GMC à 30 jours post-vaccination étaient cohérentes avec les résultats principaux des OPA MGT ;
- Les réponses OPA et IgG étaient globalement comparables entre les groupes pour les 10 sérotypes communs, mais plus élevées pour les 11 sérotypes uniques au VPC 21 ;
- VPC 21 a satisfait le critère d'*immunobridging* chez les participants âgés de 50 à 64 ans pour le sérotype 15B. L'*immunobridging* pour le sérotype 6C n'a pas été testé.

Cohorte 2

À 30 jours de la vaccination chez les 18 à 49 ans, les critères prédéfinis pour l'*immunobridging* ont été remplis pour le VPC 21 pour l'ensemble des 21 sérotypes.

4.4.3.2. Tolérance

À 30 jours de la vaccination, VPC 21 est bien toléré chez les adultes de 18 à 49 ans et ceux de 50 à 64 ans naïfs de vaccin antipneumococcique.

Les proportions de participants avec des EI étaient généralement comparables entre les groupes d'intervention VPC 21 et VPC 20 dans les deux cohortes (Tableau 5).

Tableau 5. Participants ayant présenté des événements indésirables (EI) par grade d'intensité maximale (incidence > 0 % dans un ou plusieurs groupes de vaccination) (tous les participants en tant que population traitée) (Cohorte 1 et Cohorte 2, STRIDE-3).

Niveau d'intensité	VPC 21	VPC 20
Avec un ou plusieurs EI (Cohorte 1)		
Participants	N = 1 177	N = 1 175

¹³ Données non montrées, car il ne s'agit pas de la population cible

Total	685 (58,2 %)	778 (66,2 %)
Léger (Grade 1)	443 (37,6 %)	528 (44,9 %)
Modéré (Grade 2)	215 (18,3 %)	210 (17,9 %)
Sévère (Grade 3)	8 (0,7 %)	16 (1,4 %)
Potentiellement mortel (Grade 4)	19 (1,6 %)	24 (2,0 %)
Avec un ou plusieurs EI (Cohorte 2)		
Participants	N = 200	N = 100
Total	161 (80,5 %)	78 (78,0 %)
Léger (Grade 1)	88 (44,0 %)	40 (40,0 %)
Modéré (Grade 2)	64 (32,0 %)	35 (35,0 %)
Sévère (Grade 3)	9 (4,5 %)	3 (3,0 %)
Potentiellement mortel (Grade 4)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Le résumé des EI est présenté pour les deux cohortes (Tableau 6). Les EI plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) dans les deux groupes sont typiquement liés à la vaccination (douleur au site d'injection, fatigue, maux de tête, érythème au site d'injection, œdème au site d'injection, myalgie). Seule **la douleur au site d'injection a été rapportée plus faible dans le groupe VPC 21**. Aucun effet indésirable grave (EIG) lié au vaccin n'a été rapporté, avec des proportions d'EIG faibles ($\leq 3\%$) et comparables entre les groupes VPC 21 et VPC 20.

Aucun décès rapporté dans la Cohorte 2, pendant que **six décès rapportés dans la Cohorte 1** (4 dans le groupe VPC 21, 2 dans le groupe VPC 20). **Aucun décès n'a été jugé lié à l'intervention du vaccin.**

Tableau 6. Résumé des événements indésirables (EI) de tous les participants randomisés en tant que population traitée (Cohorte 1 et Cohorte 2, STRIDE-3)

Participants dans la population	VPC 21 (n = 1 377)	(%)	VPC 20 (n = 1 275)	(%)
Avec un ou plusieurs effets indésirables	849	61,7	857	67,2
– Au site d'injection	651	47,3	717	56,2
– Systémique	579	42,0	520	40,8
Sans effet indésirable	528	38,3	418	32,8
Avec des effets indésirables liés au vaccin^a	768	55,8	793	62,2
– Au site d'injection	651	47,3	717	56,2
– Systémique	424	30,8	358	28,1
Avec des effets indésirables graves	20	1,5	27	2,1
Avec des effets indésirables graves liés au vaccin	0	0,0	0	0,0

Décédés ¹⁴	4	0,3	2	0,2
-----------------------	---	-----	---	-----

^a Déterminé par l'investigateur comme étant lié au vaccin. Tous les effets indésirables au site d'injection et la pyrexie (définie comme une température maximale $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$) sollicitée du jour 1 au jour 5 après la vaccination) sont considérés comme liés au vaccin.

Les effets indésirables rapportés incluent les effets indésirables non graves survenant dans les 30 jours suivant la vaccination et les effets indésirables graves survenant du Jour 1 jusqu'à la fin de la participation à l'étude.

Note : L'infection par le COVID-19 a été signalée conformément aux instructions du protocole relatives à la déclaration des EI et des EIG (5,1 % dans la Cohorte 1 ; 5 % dans la Cohorte 2).

Dans l'ensemble, les résultats de tolérance pour chaque sous-groupe analysé (âge, sexe et nombre de facteurs de risque) étaient généralement cohérents avec la population globale de l'étude.

4.4.3.3. Synthèse des principaux résultats de l'étude pivot STRIDE-3

Au total, l'étude STRIDE-3 a démontré, chez les adultes âgés de 50 ans et plus, une immunogénicité de VPC 21 comparable à celle obtenue avec VPC 20 pour les 10 sérotypes communs, et plus élevée pour 10 des 11 autres sérotypes uniques au VPC 21 (exclut le sérotype 15C, en raison d'une réactivité croisée avec l'antigène 15B inclus dans VPC 20).

Le VPC 21 ne répondait pas aux critères prédéfinis pour une réponse d'anticorps pour le sérotype 6C.

Des réponses immunitaires plus faibles ont été observées dans les groupes d'âge plus élevés (65 à 74 ans, et ≥ 75 ans) par rapport au groupe d'âge plus jeune (50 à 64 ans).

Les données de tolérance semblent indiquer un profil de tolérance satisfaisant et comparable à celui observé pour VPC 20.

À noter que cette étude a inclus un nombre élevé de participants âgés de 50 ans et plus ($n = 2\,356$), dont la répartition par tranche d'âge est similaire à celle de la population française pour les personnes de 50 à 64 ans. Une limitation à la généralisation des résultats était représentée par la sous-représentation des individus âgés de 75 ans et plus et par un profil de risque plus modéré, spécifiquement en raison de la faible présence de sujets diabétiques.

4.5. Synthèse des études cliniques du dossier

4.5.1. Adéquation de la population incluse dans chacune des neuf études cliniques à la population cible

Dans cette section, les cohortes d'études sont présentées par tranches d'âge et en soulignant leur représentativité par rapport à la démographie de la population française (Tableau 10Tableau 10) et leur transposabilité aux situations cliniques réelles (âge, état de risque) comparé à la population française à risque d'infection à pneumocoques (IP) décrite par Wyplosz *et al.* (12) (Tableau 11Tableau 11Tableau 11).

¹⁴ Détails des décès dans la Cohorte 1 : Groupe VPC 21 : Sepsis (70 ans, F, Jour 28), Accident cérébrovasculaire (54 ans, F, Jour 44), Infarctus du myocarde (56 ans, F, Jour 179), Cirrhose hépatique et encéphalopathie hépatique (74 ans, H, Jour 20).

Groupe VPC 20 : Arrêt cardiaque (75 ans, H, Jour 10), Abscess abdominal (67 ans, F, Jour 14).

Les études STRIDE explorent une grande variété de profils de participants, répartis selon l'âge, le sexe et la présence de facteurs de risque d'IP et de comorbidités¹⁵. Pour plus de détails (Annexe 5).

4.5.1.1. Populations des 18 à 49 ans et 18 ans et plus

– 18 à 49 ans (STRIDE-4, STRIDE-3 Cohorte 2) et 18 ans et plus (STRIDE-7, STRIDE-8, STRIDE-2) :

Dans l'étude **STRIDE-4** : femmes légèrement surreprésentées (57,6 % contre 51,5 % en France, Tableau 25), aucune donnée sur le statut de risque rapportée. Étant donné qu'entre 18 et 49 ans, la vaccination antipneumococcique n'est administrée qu'en cas de risque élevé d'IP en France, les résultats de l'étude ne sont **pas transposables au contexte français**.

Dans l'étude **STRIDE-3 (Cohorte 2)** : femmes surreprésentées (67,0 % contre 51,5 % en France, Tableau 12). Les facteurs de risque les plus fréquents : maladies pulmonaires chroniques (9 % contre 15,2 % selon Wyplosz *et al.* (12)) et tabagisme (Tableau 15).

Dans l'étude **STRIDE-7** : prévalence du VIH de 100 %, comorbidités modérées (33 % des participants vaccinés avaient 1 antécédent médical pré-spécifié, et 9,9 % avaient ≥ 2), hommes légèrement surreprésentés (70,8 % contre 66 % de séropositifs, en 2023¹⁶, en France, Tableau 34, Tableau 35).

Dans l'étude **STRIDE-8** : adultes 18-49 ans sous-représentés (31,0 % contre 48,4 % en France), prévalence de comorbidités de 100 %, étant les plus fréquentes (diabète, maladies chroniques pulmonaires et cardiaques), avec des pourcentages proches de ceux de la population à risque d'IP décrite par Wyplosz *et al.* (12) (Tableau 36, Tableau 37).

Dans l'étude **STRIDE-2** : ratio homme/femme similaire à la population française, 40,2 % avec des facteurs de risque d'IP contre 89,9 % de la population française à risque d'IP décrite par Wyplosz *et al.* (12) (Tableau 21, Tableau 22).

4.5.1.2. Population des 50 ans et plus

– 50 ans et plus (STRIDE-3 Cohorte 1, STRIDE-5, STRIDE-6, STRIDE-10)

Dans l'étude **STRIDE-3 (Cohorte 1)** : femmes surreprésentées (57,6 % contre 51,5 % en France, Tableau 12). Représentative des 50 ans et plus, mais les ≥ 75 ans sous-représentés (Tableau 13). Les principaux facteurs de risque observés étaient en lien avec l'âge avancé : les maladies pulmonaires chroniques et le diabète, avec un pourcentage plus modeste que celui de la population française à risque d'IP selon Wyplosz *et al.* (12) (16,7 % contre 64,7 %, Tableau 14).

Dans l'étude **STRIDE-5** : femmes légèrement surreprésentées (Tableau 26). Participants 50-74 ans surreprésentés (88,8 % contre 74,0 % en France), ≥ 75 ans sous-représentés (11,2 % contre 26,0 % en France, Tableau 26). Proportion très importante de participants avec ≥ 1 facteur de risque reconnu : 92,9 %. Pourcentage de maladies chroniques pulmonaires similaire à celui de la population française à risque d'IP (12,9 % contre 15,2 % selon Wyplosz *et al.* (12)), tandis que les diabétiques étaient sous-représentés (20,4 % contre 64,7 %, Tableau 27).

Dans l'étude **STRIDE-6** : ratio homme/femme similaire à la population française (Tableau 31), adultes 50-64 ans sous-représentés (16,2 % contre 47,0 % en France), ≥ 65 ans sur-représentés (83,8 % contre 53 %). Proportion importante de participants avec ≥ 1 facteur de risque reconnu : 47 % (Tableau 32). Les trois pathologies les plus fréquentes : hypertension, diabète, hyperlipidémie, avec des pourcentages plus modestes que dans la population française à risque d'IP selon Wyplosz *et al.* (12).

¹⁵ Alcoolisme, maladie cardiaque chronique, maladie rénale chronique, maladie hépatique chronique, maladie pulmonaire chronique, diabète ou tabagisme.

¹⁶ [VIH/sida - Santé publique France](#)

Dans l'étude **STRIDE-10** : hommes légèrement sous-représentés (44,9 % contre 48,5 % en France, Tableau 44). Individus 65-74 ans surreprésentés (44,2 % contre 27,1 % en France, lorsqu'on considère l'ensemble des individus âgés de 50 ans et plus), 75 ans sous-représentés (9,6 % contre environ 26 % en France). Proportion importante de participants avec ≥ 1 facteur de risque reconnu : 84,4 % (Tableau 45). En termes de diabète et maladies pulmonaires chroniques, la population de l'étude présente un profil de risque plus modéré que celui de la population française à risque d'IP décrite par Wyplosz *et al.* (12).

– **65 ans et plus (STRIDE-9)**

Dans l'étude **STRIDE-9** : hommes surreprésentés (56,7 % contre 48,5 % en France, Tableau 39). Individus 65-74 ans (74,9 %) plus importants que dans la population française (51,0 % lorsqu'on considère l'ensemble des individus âgés de 65 ans et plus), individus ≥ 75 ans sous-représentés (25 % contre 49 %). Proportion faible de participants avec ≥ 1 facteur de risque reconnu : 26 % (Tableau 40), avec diabète (14,9 % contre 64,7 %) et maladies pulmonaires chroniques (1,6 %) nettement sous-représentés par rapport à population française à risque d'IP selon Wyplosz *et al.* (12).

Les études STRIDE ne reflètent pas exactement les données de la population française à haut risque d'IP, mais elles offrent un éventail réaliste et cliniquement pertinent, avec différents degrés de comorbidités et de profils de vaccination antipneumococcique antérieurement reçue, en tenant compte de tranches d'âge cibles chez les adultes.

4.6. Immunogénicité

Le Tableau 7 résume tous les résultats d'immunogénicité des études cliniques présentées dans le dossier clinique du vaccin VPC 21.

Tableau 7. Résumé des résultats d'immunogénicité pour toutes les études cliniques.

Étude	Comparaison	Résumé méthodologique	Résumé des résultats
Population 18 à 49 ans			
STRIDE-3 (Cohorte 2)	VPC 21 versus VPC 20	Essai contrôlé randomisé, phase III, 300 adultes naïfs de vaccination pour assurer l'immunobridging par rapport à une cohorte de population plus âgée	Critères d'immunobridging atteints par rapport à la cohorte de population plus âgée de la même étude
STRIDE-4	VPC 21 versus VPP 23	Essai contrôlé randomisé, phase III, 2 161 adultes naïfs de vaccination pour établir la cohérence des lots, la non-infériorité pour les 12 sérotypes communs (MGC IgG) et des réponses plus élevées pour les 9 sérotypes uniques de VPC 21	Réponse immunitaire équivalente entre 3 lots de VPC 21 ; Non-infériorité atteinte pour les 12 sérotypes communs ; Les MGC IgG plus élevées pour les 9 sérotypes uniques au VPC 21
Population 18 ans et plus			
STRIDE-7	VPC 21 + placebo versus VPC 15 + VPP 23	Essai contrôlé randomisé, phase 3, 313 adultes infectés par le VIH et naïfs de vaccination pour comparer les MGC IgG	Non-infériorité atteinte pour les 13 sérotypes communs ; Les MGC IgG plus élevées pour les 8 sérotypes uniques au VPC 21

STRIDE-8	VPC 21 + placebo versus VPC 15 + VPP 23	Essai contrôlé randomisé, phase III, 516 adultes naïfs de vaccination présentant au moins une pathologie à risque d'infections pneumococciques pour comparer les MGT OPA pour les 21 sérotypes	Non-infériorité atteinte pour les 13 sérotypes communs ; Les MGT OPA plus élevés pour les 8 sérotypes uniques au VPC 21
Population 20 ans et plus			
STRIDE-2	VPC 21 versus VPP 23	Essai contrôlé randomisé, phase I, 102 adultes naïfs de vaccination pour comparer les MGT OPA	Non-infériorité atteinte pour les 12 sérotypes communs (Tableau 23) ; Les MGT OPA plus élevés pour les 9 sérotypes uniques au VPC 21 (Tableau 24)
Population 50 ans et plus			
STRIDE-3 (Cohorte 1)	VPC 21 versus VPC 20	Essai contrôlé randomisé, phase III, 2 356 adultes naïfs de vaccination pour comparer les MGT OPA	Non-infériorité atteinte pour les 10 sérotypes communs ; Les MGT OPA plus élevés pour 10 des 11 sérotypes uniques au VPC 21, à l'exception du sérotype 15C, considérant qu'une réponse immunitaire acceptable a été obtenue pour le sérotype 15B à réaction croisée. Le critère d'une augmentation ≥ 4 fois supérieure de la réponse OPA croisée n'a pas été atteint pour le sérotype 6C
STRIDE-5	VPC 21 (+QIV) versus VPC 15 + VPP 23	Essai contrôlé randomisé, phase III, 1 072 adultes pour comparer les MGT OPA et les HAI pour une vaccination concomitante et séquentielle	Non-infériorité par rapport à la vaccination séquentielle, sauf pour le sérotype 23B et la souche A/H3N2, sur les quatre souches analysées (Tableau 28, Tableau 29)
STRIDE-6	VPC 21 versus VPC 15 ou VPP 23	Essai contrôlé randomisé, phase III, 717 adultes déjà vaccinés, pour comparer les MGT OPA	Non-infériorité atteinte comparables pour les 12 sérotypes communs ; Les MGT OPA plus élevés pour les 9 sérotypes uniques au VPC 21
STRIDE-10	VPC 21 versus VPP 23	Essai contrôlé randomisé, phase III, 1 480 adultes naïfs de vaccination, pour comparer la réponse OPA	Non-infériorité atteinte pour les 12 sérotypes en commun (Tableau 46) ; La réponse OPA plus élevée pour 8 des 9 sérotypes uniques au VPC 21, sauf le sérotype 15C (Tableau 46), considérant qu'une réponse immunitaire acceptable a été obtenue pour le sérotype 15B à réaction croisée
Population 65 ans et plus			
STRIDE-9	VPC 21 versus VPP 23	Essai contrôlé randomisé, phase III, 450 adultes naïfs de vaccination, pour comparer la réponse OPA	Non-infériorité atteinte pour les 12 sérotypes en commun (Tableau 41) ; La réponse OPA plus élevée pour 8 des 9 sérotypes uniques au VPC 21, sauf le sérotype 15C (Tableau 42), considérant que le critère de non-infériorité a été atteint pour le sérotype 15B à réaction croisée

Le vaccin VPC 21 présente un profil immunogénique satisfaisant dans toutes les populations évaluées, selon les différents critères et groupes d'âge. Il se distingue par une homogénéité et une supériorité pour ses sérotypes uniques, avec des **performances comparables (non inférieures)** aux vaccins de référence sur les sérotypes communs, y compris en co-administration avec le vaccin antigrippal

4.7. Tolérance

Dans les neuf études cliniques, une totalité de 5 397 adultes ont reçu le vaccin VPC 21 et terminé l'essai. Les études STRIDE ont montré que VPC 21 est globalement bien toléré, avec un profil de sécurité comparable à celui du :

- Vaccin VPC 20 dans la **population adulte globale** (STRIDE-3, avec ses deux Cohortes : 18-49 ans et ≥ 50 ans)
- Vaccin VPP 23 dans les **adultes de 18 ans et plus, avec ou sans comorbidités** (STRIDE-2, STRIDE-4, STRIDE-7, STRIDE-8)
- Vaccin VPP 23 dans les **adultes de 50 ans et plus, avec ou sans comorbidités** (STRIDE-9, STRIDE-10), y compris quand préalablement vaccinés avec VPP 23 ou VPC 15 (STRIDE-6).

À noter, le VPC 21 reste sûr lorsqu'il est administré en même temps qu'un vaccin antigrippal dans une population de personnes de 50 ans et plus (STRIDE-5).

Les événements indésirables (EI) rapportés — principalement douleur au site d'injection, fatigue et céphalées — étaient le plus souvent légers à modérés, de courte durée (≤ 3 jours), et similaires entre les groupes. Les EI étaient en majorité considérés comme liés au vaccin, mais leur fréquence était parfois légèrement inférieure dans le groupe VPC 21. Comme indiqué dans le Tableau 1, il contient 4 μg de chaque sérotype constitutif, contre 2,2 μg pour le VPC 20 (à l'exception du sérotype 6B, 4,4 μg). Cependant, le VPC 21 ne contient pas d'adjuvant, ce qui entraînerait une réactogénicité plus faible chez les participants vaccinés avec ce vaccin par rapport aux autres vaccins.

Concernant les événements indésirables graves (EIG), leur incidence a été faible ($< 4\%$), avec très peu de cas jugés liés au vaccin. Les rares EIG attribués à VPC 21 (un cas isolé de bronchospasme dans STRIDE-5 et une cellulite dans STRIDE-6¹⁷) se sont résolus favorablement. Aucune tendance inquiétante n'a été observée, et les résultats étaient cohérents entre les différentes tranches d'âge, y compris chez les ≥ 65 ans.

Aucun des décès rapportés dans les études n'a été considéré comme étant imputable à la vaccination (voir Annexes pour les détails sur les décès).

Le vaccin VPC 21 présente un profil de tolérance satisfaisant et son profil de sécurité est généralement comparable à celui des autres vaccins antipneumococciques, y compris chez les adultes âgés de 65 ans et plus, avec peu d'EIG et aucune mortalité liée au vaccin. Le VPC 21 reste sûr lorsqu'il est administré en même temps qu'un vaccin antigrippal dans une population de personnes de 50 ans et plus

¹⁷ Rapporté pour un participant ayant reçu le VPC 21 (apparue 6 jours après la vaccination et résorbée après le traitement 10 jours plus tard).

4.8. Conclusions tirées de la pertinence clinique des données

Au total, huit études de phase 3 et une étude de phase 1 ont été analysées. Les études sont de bonne qualité méthodologique et semblent dans leur ensemble transposables au contexte français, en raison de la multiplicité et représentativité des populations étudiées. **Aucune étude n'a rapporté de données sur l'efficacité vaccinale clinique**, conformément aux recommandations de l'OMS.

Les études ont rapporté des données pour la population cible, soit :

- Adultes à risque d'IP (STRIDE-7 pour une totalité d'adultes de 18 ans et plus avec VIH ; STRIDE-8 pour une totalité des participants de 18 à 64 ans avec antécédents médicaux pré-spécifiés associées à un risque accru de maladie pneumococcique) ;
- Adultes de 65 ans et plus (STRIDE-9, la seule étude portant spécifiquement sur ce groupe d'âge, ainsi que les cinq études portant sur les personnes âgées de 50 ans et plus, pour lesquelles des analyses en sous-groupes pour les sujets de 65 ans et plus ont été réalisées).

Représentativité des populations étudiées

- Sous-représentation des sujets très âgés (> 75 ans, environ 314, pour les études STRIDE-3, 5, 9, 10, plus des petites cohortes dans STRIDE-2 et STRIDE-6).
- Plusieurs études menées sur des populations à risque modéré et non représentatives de la population française à risque d'IP (ex. sous-représentation des individus diabétiques).
- Certaines études limitées à un seul pays (notamment Japon, pour STRIDE-2 et STRIDE-9, et Etats-Unis, STRIDE-5) ne sont pas nécessairement transposables à la population française.

Efficacité immunologique du VPC 21

- Immunogénicité satisfaisante dans diverses populations adultes, incluant les sujets naïfs, vaccinés, ou atteints de maladies chroniques.
- Réponses immunitaires comparables pour les sérotypes communs à celles des vaccins de référence ou supérieures pour les sérotypes propres à VPC 21, sauf pour le sérotype 6C (STRIDE-3) et 15C (STRIDE-3, STRIDE-9, STRIDE-10), mais aucun des deux sérotypes n'était conjugué à la protéine porteuse dans le vaccin et ont plutôt été inclus dans les études cliniques pour tester la réactivité croisée avec les sérotypes 6A et 15B respectivement.
- Cohérence des résultats entre différents sous-groupes d'âge et certains profils à risque analysés (ex. VIH).

Tolérance et sécurité

- Le profil de sécurité du VPC 21 est jugé comparable à celui des autres vaccins anti-pneumococques.
- Les événements indésirables sont majoritairement légers à modérés et transitoires. Les deux événements indésirables graves considérés comme liés au vaccin - bronchospasme (STRIDE-5) et cellulite au site d'injection (STRIDE-6) - se sont résolus favorablement.
- Aucun décès lié au vaccin n'a été signalé.

Co-administration avec le vaccin antigrippal

- La co-administration du VPC 21 avec le vaccin antigrippal quadrivalent (STRIDE-5) n'a pas diminué la réponse immunitaire pour 20 des 21 sérotypes, par rapport à une administration séquentielle. Cependant, les critères de non-infériorité n'ont pas été atteints pour la souche grippale A/H3N2.

4.9. Autres informations disponibles

4.9.1. Recommandations internationales

À ce jour au niveau mondial, seuls les États-Unis, le Canada et l'Autriche ont intégré le vaccin VPC 21 dans leur stratégie de vaccination contre les pneumocoques chez l'adulte.

Aux États-Unis, où l'ACIP a recommandé le VPC 21 en octobre 2024 (13, 14) :

- Tous les **adultes âgés de 50 ans et plus** qui n'ont pas reçu précédemment un vaccin antipneumococcique conjugué ou dont les antécédents de vaccination sont inconnus ;
- Les **adultes âgés de 19 à 64 ans présentant certaines pathologies sous-jacentes** ou d'autres facteurs de risque qui n'ont pas reçu précédemment un vaccin antipneumococcique conjugué ;
- Ou dont les antécédents de vaccination sont inconnus ;
- Les **adultes âgés de 19 ans et plus** qui ont commencé leur série de vaccins antipneumococciques **avec le VPC 13 mais qui n'ont pas reçu toutes les doses recommandées du VPP 23**.

Au Canada, où l'agence de la santé publique du Canada (ASPC) a publié les recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI en novembre 2024 (15)), les programmes de vaccination antipneumococcique des adultes devraient inclure au moins une dose de VPC 20 ou de VPC 21.

Une dose de VPC 20 ou de VPC 21, indépendamment des antécédents de vaccination antipneumococcique avec VPC 13, VPC 15 ou VPP 23, devrait être administrée aux :

- Adultes de 65 ans et plus ;
- Adultes de moins de 65 ans présentant un risque accru de IP

Les facteurs de risque médicaux et certaines conditions sociales, comportementales et environnementales peuvent augmenter le risque de maladie grave à pneumocoques chez les adultes. Une liste complète des conditions de risque figure dans la déclaration du CCNI, ainsi que des recommandations spécifiques pour les receveurs de greffes de cellules souches hématopoïétiques¹⁸.

À noter que dans la province canadienne du **Québec**, l'Institut national de santé publique du Québec, INSPQ) recommande (16) que :

- Les adultes âgés de 18 ans et plus présentant un risque très élevé d'IIP reçoivent une dose de VPC 21 et une dose de VPC 20 à un intervalle d'au moins un an entre les doses ;
- Les adultes âgés de 50 ans et plus présentant un risque élevé d'IIP (mais pas un risque très élevé) reçoivent une dose de VPC 21 ;
- Les adultes âgés de 18 ans et plus vivant dans les communautés du Nunavik et des Terres-Cries-de-la-Baie-James présentant un risque élevé d'IIP (mais pas un risque très élevé) reçoivent une dose de VPC 21 ;
- Les adultes âgés de 65 ans et plus reçoivent une dose de VPC 21.

En Autriche, le *Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz* a recommandé en juin 2025, une dose de VPC 21, indépendamment des antécédents de vaccination antipneumococcique, et en respectant un délai minimal de 8 semaines après la précédente injection, à administrer aux (17) :

- Adultes de 60 ans et plus ;
- Adultes de moins de 60 ans présentant un risque accru d'IP.

Pour les adultes avec une indication particulière vaccinés antérieurement, une injection de VPC 21 est recommandée, en respectant un délai minimal de 1 an après la précédente injection.

En cas d'immunosuppression sévère, une vaccination de rappel avec le VPP 23 peut être envisagée au cas par cas.

Au niveau européen, où le VPC 21 a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 26 mars 2025, l'évaluation par les *National Immunization Technical Advisory Groups* (NITAGs) de la place de ce vaccin dans la stratégie de vaccination contre les pneumocoques chez l'adulte est en cours.

Au niveau international, les pays ayant évalué la place du VPC 21 dans leur stratégie de vaccination antipneumococcique (Etats-Unis, Canada et Autriche) ont estimé que ce vaccin peut être utilisé au même titre que les autres vaccins disponibles chez l'adulte (VPC 20 en dose unique et la séquence VPC 15 + VPP 23)

4.9.2. Données observationnelles d'efficacité et de sécurité disponibles sur VPC 21 et les autres vaccins

À ce jour, les études cliniques disponibles sur les autres vaccins antipneumococciques se concentrent principalement sur l'immunogénicité et la sécurité.

Aucune étude d'efficacité clinique (essais randomisés) du vaccin VPC 21 pour la prévention et la réduction des infections à pneumocoques, des hospitalisations et des décès évités, n'a été conduite, en accord avec les recommandations de l'OMS pour la production et le contrôle des vaccins conjugués antipneumococciques (18).

Une seule étude observationnelle d'efficacité du vaccin VPC 21 en vie réelle a été identifiée. Cette étude menée aux Etats-Unis a été présentée lors du 13^e meeting de l'*International Society of Pneumonia and Pneumococcal Diseases* (ISPPD 2024) dans un abstract¹⁹. L'étude PNEUMO U.S. a évalué la répartition des sérotypes pneumococciques chez les adultes de 50 ans et plus hospitalisés pour une pneumonie aiguë communautaire, PAC (n = 2 065). Cette forme non invasive des maladies pneumococciques a été étudiée entre 2018 et 2022 dans trois hôpitaux du Tennessee et de Géorgie. Les échantillons d'urine des patients ont été évalués pour la détection des antigènes de 30 sérotypes de pneumocoques à l'aide de nouveaux tests de détection d'antigènes urinaires uniques au sérotype (SSUAD). Cette approche inclut l'ensemble des sérotypes des vaccins VPC 15, VPC 20 et VPC 21 (à l'exception du 15B). Parmi les 242 sérotypes identifiés par les tests SSUAD, environ 84 % étaient couverts par le VPC 21, contre environ 64 % par le VPC 20. Dans le cadre de cette étude, le laboratoire a constaté que 25 % des sérotypes détectés chez les patients hospitalisés pour une PAC étaient couverts uniquement par le VPC 21, et non par le VPC 15 ou le VPC 20.

¹⁹ [CAPVAXIVE Pneumococcal Conjugate Vaccine — Vax-Before-Travel](#)

À la date du 21 mai 2025, un total de 1 297 626 doses du VPC 21 ont été distribuées. Selon le laboratoire, la majorité de ces doses ont été administrées aux États-Unis, avec un nombre très limité de doses délivrées à Porto Rico et au Canada. À ce jour, le laboratoire n'a reçu aucun signal de sécurité concernant ce produit, et aucun rapport n'a été partagé par la FDA ou les CDC. Au 16 décembre 2024, l'analyse des données post-commercialisation a confirmé les informations contenues dans le RCP de l'AMM européenne du VPC 21, ainsi que le plan de pharmacovigilance et le plan de gestion des risques validés par l'EMA. Comme pour tous les médicaments titulaires d'une AMM, le profil de sécurité du VPC 21 est surveillé de manière continue.

4.9.2.1. Données non disponibles et études en cours

Comme pour tout vaccin nouvellement développé, certaines données ne sont pas encore disponibles, soit parce que les essais cliniques sont toujours en cours, soit parce que ces derniers ne permettent pas de recueillir toutes les informations nécessaires. En ce qui concerne le vaccin VPC 21, les principales données manquantes sont les suivantes :

- Données très limitées chez les personnes âgées de 75 ans et plus (n = 314, issues des études STRIDE-3, -5, -9, -10. Le nombre de personnes de 75 ans et plus n'est pas précisé dans les études STRIDE-2 et -6).
- Absence des données sur la durée de protection, la pertinence et la sécurité d'une dose de rappel : les données disponibles sur les vaccins antipneumococciques suggèrent une diminution de l'efficacité vaccinale à la fois avec l'âge et, chez les personnes âgées de 65 ans et plus, avec la durée écoulée depuis la vaccination, après un certain intervalle, qui peut être de l'ordre de 5 ans ou plus (19, 20). À ce jour, les preuves de l'efficacité clinique de la revaccination sont limitées, en particulier dans la population générale des adultes âgés. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer la pertinence, l'efficacité et la tolérance de telles doses.
- Données de co-administration limitées : bien que l'étude STRIDE-5 ait démontré la non-infériorité de la co-administration du vaccin VPC 21 avec un vaccin antigrippal quadrivalent (à l'exception du sérotype 23B et de la souche grippale A/H3N2), les données sur l'efficacité ne sont pas incluses dans l'étude. Aucune donnée de co-administration avec d'autres vaccins recommandés chez les sujets de 65 ans et plus (COVID-19, DTP, VRS, Zona).
- Compte tenu de la disponibilité de plusieurs vaccins conjugués avec des sérotypes différents, **des données sur l'interchangeabilité des vaccins, tenant compte des antécédents de vaccination, seront indispensables pour adapter la stratégie vaccinale dans les années à venir.** En particulier, **aucune donnée ne permet d'évaluer** une éventuelle administration séquentielle avec le vaccin VPC 20.
- **Aucune donnée sur la vaccination chez la femme enceinte.**
- Absence de données d'efficacité clinique, nécessitant la réalisation d'études observationnelles.
- Recul très limité sur la stratégie de vaccination contre les pneumocoques chez les adultes : étant donné que le développement du vaccin VPC 21 est très récent, le recul est encore très limité, notamment en ce qui concerne l'efficacité et la tolérance à long terme sur de larges populations, ainsi que l'impact médico-économique et épidémiologique de la stratégie de vaccination contre les pneumocoques au niveau global (y compris l'impact de l'immunisation des nourrissons sur la circulation du *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes séniors). Une réévaluation régulière de cette stratégie sera donc nécessaire à mesure que de nouvelles données seront disponibles.

Le vaccin VPC 21, récemment recommandé aux États-Unis et au Canada, est basé sur des données limitées, notamment chez les personnes âgées de 75 ans et plus. De plus, la durée de protection et

son interaction avec d'autres vaccins recommandés pour les adultes à risque et les personnes âgées nécessitent d'être estimées, de même que l'interchangeabilité avec le vaccin VPC 20. Aucune donnée n'est disponible concernant son utilisation chez la femme enceinte ou en cas d'administration séquentielle avec le vaccin VPC 20 afin d'augmenter la protection des personnes à risque. Son efficacité clinique doit être évaluée au sein de la population dans son ensemble

5. Recommandations

Pour ce faire, la HAS a pris en considération :

- **La stratégie actuelle (élaborée en janvier 2025) de vaccination contre les pneumocoques chez l'adulte sénior**, correspondant à une recommandation de vaccination chez les personnes âgées de 65 ans et plus, par une dose du vaccin PREVENAR 20 (VPC 20, Pfizer)²⁰.
- **La stratégie actuelle (élaborée en juillet 2023) de vaccination contre les pneumocoques chez l'adulte à risque d'infection pneumococcique (IP)**, selon les critères d'éligibilité actuels pour les adultes âgés de 18 ans et plus présentant un risque accru d'infections à pneumocoques, par une dose du vaccin PREVENAR 20 (VPC 20, Pfizer)²¹.
- **La composition du vaccin VPC 21**, différente de celle du vaccin pneumococcique conjugué 20-valent **PREVENAR 20 (VPC 20) actuellement recommandé dans cette population cible**, avec onze sérotypes en commun (3, 6A, 7F, 8, 10A, 11A, 12F, 15B/C, 19A, 22F, 33F) et dix sérotypes uniques au VPC 21 (9N, 15A, 16F, 17F, 20A, 23A, 23B, 24F, 31 et 35B) en plus.
- Le taux élevé (85 %) de couverture théorique sérotypique vis-à-vis des IP du vaccin VPC 21 selon les données provenant du Centre National de Référence Pneumocoques (CNRP) en 2022.
- L'adéquation de la population incluse dans chacune des neuf études cliniques à la population cible : adultes à risque d'IP et adultes de 65 ans et plus.
- Les données d'immunogénicité disponibles, évalués à l'aide des critères d'évaluation recommandés par l'OMS pour le développement de vaccins conjugués antipneumococciques et issues principalement de trois études conduites sur des cohortes de **personnes âgées de 50 ans et plus**, et une étude (STRIDE-9) conduite sur une cohorte des **personnes âgées de 65 ans et plus** :
- L'étude STRIDE-3, **la seule étude comparant l'immunogénicité du vaccin VPC 21 à celle du vaccin VPC 20, actuellement recommandé**, ayant permis de montrer que chez les personnes âgées de 50 ans et plus (Cohorte 1), VPC 21 induisait des réponses immunitaires non inférieures pour les 10 sérotypes communs au vaccin VPC 20 et supérieures pour 10 des 11 sérotypes uniques au VPC 21, par rapport au VPC 20 (sauf le sérotype 15C, mais avec une réponse immunitaire acceptable pour le sérotype 15B à réaction croisée). À noter que, chez les personnes âgées de 18 à 49 ans (Cohorte 2), VPC 21 induisait des réponses immunitaires non inférieures pour l'ensemble des 21 sérotypes (*immunobridged*) à celles des personnes âgées de 50 à 64 ans, un mois après la vaccination.
- L'étude STRIDE-9, **comparant l'immunogénicité du vaccin VPC 21 à celle du vaccin VPP 23**, ayant permis de montrer que, chez les adultes japonais de **65 ans et plus**, naïfs de vaccin antipneumococcique, VPC 21 induisait des réponses immunitaires non inférieures pour les 12 sérotypes communs au vaccin VPP 23 et supérieures pour 8 des 9 sérotypes uniques à VPC 21 (sauf le

²⁰ Haute Autorité de Santé. Elargissement des critères d'éligibilité à la vaccination antipneumococcique chez les adultes. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3586416/fr/elargissement-des-criteres-d-eligibilite-a-la-vaccination-antipneumococcique-chez-les-adultes-place-du-vaccin-prevenar-20-chez-les-adultes-seniors-tous-niveaux-de-risque-inclus-recommandation

²¹ Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque. Place du vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé) chez l'adulte. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457458/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-pneumococcique-polysidique-conjugué-20-valent-adsorbé-chez-l-adulte

sérotype 15C, mais une réponse immunitaire acceptable a été obtenue pour le sérotype 15B à réaction croisée).

- L'étude STRIDE-10, **comparant l'immunogénicité du vaccin VPC 21 à celle du vaccin VPP 23**, ayant permis de montrer que, chez des personnes âgées de 50 ans et plus naïves de vaccin pneumococcique, VPC 21 induisait des réponses immunitaires non inférieures pour les 12 sérotypes communs au vaccin VPP 23 et supérieures pour 8 des 9 sérotypes uniques au VPC 21 (sauf le sérotype 15C, mais une réponse immunitaire acceptable a été obtenue pour le sérotype 15B à réaction croisée), un mois après la vaccination.
- L'étude STRIDE-6, **comparant l'immunogénicité du vaccin VPC 21 à celle d'un ou de plusieurs vaccins pneumococciques différents préalablement reçus**, ayant permis de montrer que, chez des personnes âgées de 50 ans et plus, VPC 21 induisait des réponses immunitaires robustes et comparables pour tous les sérotypes communs inclus dans le vaccins préalablement reçus [VPC 15 (cohorte 1), VPP 23 (cohorte 2), et VPC 20, VPC 15, VPC 13+VPP 23, VPP 23+VPC 13 ou VPC 15+VPP 23 (cohorte 3)], et supérieures pour les sérotypes non couverts par les vaccins précédemment reçus au moins un an avant l'inclusion.
 - **Les données d'immunogénicité disponibles, pour les personnes immunodéprimées**, issues de l'étude conduite sur des cohortes de **personnes de 18 ans et plus infectés par le VIH** :
- L'étude STRIDE-7, ayant permis de déterminer que l'immunogénicité du vaccin VPC 21 était comparable à celle obtenue par la séquence vaccinale VPC 15 + VPP 23 pour les 13 sérotypes communs, et plus élevée pour les 8 sérotypes uniques au VPC 21.
 - **Les données d'immunogénicité disponibles, pour les adultes à risque d'infections à pneumocoque**, issue de l'étude conduite sur des personnes âgées de 18 à 64 ans présentant un risque accru de maladie pneumococcique (notamment ceux atteints de diabète, de maladies cardiaques, rénales, hépatiques ou pulmonaires) :
- L'étude STRIDE-8, **comparant l'immunogénicité du vaccin VPC 21 à celle des vaccins VPC 15 + VPP 23, administrés en séquence**, ayant permis de montrer que VPC 21 était immunogène pour les 21 sérotypes ciblés par le vaccin, avec des réponses immunitaires comparables ou supérieures à celles obtenues avec la séquence vaccinale VPC 15 + VPP 23.
 - **Les données de sécurité et de tolérance disponibles**, dans les 9 études, réunissant 9 157 personnes au total, **dont 5 397 ayant reçu une dose de VPC 21** :
- Dans l'ensemble, ces données montrent que l'administration d'une dose unique de vaccin présente **un profil de tolérance acceptable et aucun signal de sécurité particulier n'a été identifié**.
- La plupart des événements indésirables sollicités systémiques et au site d'injection étaient de courte durée (≤ 3 jours) et d'intensité légère (douleur au site d'injection, fatigue, céphalées, myalgies et arthralgies).
- La fréquence de survenue des événements indésirables graves non sollicités, ayant conduit à la sortie de l'étude, d'intérêt particulier ou nécessitant un suivi médical était équilibrée entre les groupes.
 - ➔ Ainsi chez les participants âgés de 18 à 64 ans à risque d'infection à pneumocoques :
- Dans l'étude STRIDE-8, VPC 21 a démontré un profil de sécurité favorable chez les adultes souffrant de maladies chroniques, présentant une proportion numériquement plus faible d'événements indésirables par rapport au groupe vacciné avec VPC 15 + VPP 23 (STRIDE-8, n = 386 vaccinés avec le VPC 21).
- Deux événements indésirables graves liés à l'administration du VPC 21 se sont résolus favorablement : un cas de bronchospasme (apparu 30 minutes après l'administration du VPC 21 et résolu

environ 24 heures après, STRIDE-5) et un cas de cellulite (apparue au site d'injection 6 jours après la vaccination et résorbée après le traitement 10 jours plus tard, STRIDE-6).

→ Et chez les participants âgés de 50 ans et plus :

- VPC 21 a démontré un profil de sécurité comparable à celui du VPC 20 (STRIDE-3, n = 1 179 vaccinés avec le VPC 21), six décès ayant été signalés dans les groupes vaccinés (quatre avec le VPC 21 et deux avec le VPC 20). Aucun décès n'a été considéré comme lié aux vaccins de l'étude.
- VPC 21 a démontré un profil de sécurité comparable à celui du VPP 23 (STRIDE-10, n = 739 vaccinés avec le VPC 21).
- VPC 21 a démontré un profil de sécurité comparable aux vaccins VPC 15 et VPP 23 préalablement reçus (STRIDE-6, n = 508 vaccinés avec le VPC 21).
 - Les **données de co-administration** disponibles, issues de l'étude STRIDE-5, comparant l'immunogénicité et la tolérance du vaccin VPC 21 en cas d'administration concomitante ou séquentielle (30 jours plus tard) avec le vaccin grippal quadrivalent (QIV), et ayant permis de démontrer la non-infériorité pour 20 des 21 sérotypes inclus dans le VPC 21 et trois des quatre souches grippales en co-administration avec QIV, par rapport à l'administration séquentielle de chacun des trois schémas vaccinaux évalués (i.e. VPP 23 seul, VPC 13 seul, séquence VPC 13+VPP 23). De plus, les taux et la gravité des réactions indésirables étaient similaires avec ou sans QIV inactivé (STRIDE-5, n = 538 vaccinés avec le VPC 21).
 - L'absence de données observationnelles permettant de comparer l'efficacité et l'impact en vie réelle du VPC 21 avec les autres vaccins contre les pneumocoques sur les cas, les hospitalisations et la mortalité.
 - Les **recommandations des pays ayant évalué la place du vaccin VPC 21** dans leur stratégie de vaccination antipneumococcique (Etats-Unis et Canada en 2024 et la province canadienne du Québec en 2025), estimant que ce vaccin peut être utilisé au même titre que les deux autres vaccins pneumococciques conjugués disponibles chez l'adulte, à savoir le VPC 15 (suivi par le vaccin VPP 23) et le VPC 20.
 - La **recommandation préférentielle du vaccin VPC 21 dans la stratégie de vaccination antipneumococcique de l'Autriche** où le vaccin VPC 21 est recommandé pour les adultes à risque d'IP et pour les adultes à partir de 60 ans.
 - Les **données de pharmacovigilance disponibles en vie réelle**. Aucun signal de sécurité n'a été identifié par le laboratoire après l'administration de plus d'un million de doses de VPC 21 en post-autorisation aux États-Unis, au Canada et à Porto Rico.
 - Le **recul encore faible sur l'utilisation** du vaccin VPC 21, dont la mise sur le marché est récente et limité aux adultes, et en particulier **les données d'immunogénicité, de sécurité et de tolérance obtenues chez les personnes âgées de 75 ans** et plus qui sont très limitées, ce qui rend difficile l'évaluation dans cette tranche d'âge.
 - L'**absence de données sur la durée de protection, la pertinence et la sécurité d'une dose de rappel**. Dans les études cliniques, l'immunogénicité et la tolérance ont été évaluées 30 jours après l'administration du vaccin.
 - L'**absence de données sur la co-administration avec d'autres vaccins recommandés chez les sujets de 65 ans et plus (COVID-19, DTP, VRS*, Zona)**.
 - L'absence de données sur l'éventuelle administration séquentielle avec le vaccin VPC 20.
 - L'**absence de données sur la vaccination chez la femme enceinte**.

- **Le manque de recul sur l'efficacité à long terme du vaccin VPC 21 au Canada et aux Etats-Unis** sur l'impact épidémiologique et médico-économique de cette nouvelle stratégie vaccinale, rendant nécessaire l'adaptation régulière de la stratégie vaccinale.
- **L'absence de prise en compte d'une éventuelle intégration du vaccin VPC 20 dans le calendrier vaccinal du nourrisson** en France et de son impact sur l'incidence des infections pneumococciques chez l'adulte. Cette question fait actuellement l'objet d'une modélisation épidémiologique et économique en collaboration avec l'Institut Pasteur, à utiliser pour la révision globale de la stratégie de vaccination antipneumococcique à venir²².

Au terme de son évaluation, la HAS considère qu'à ce stade **le vaccin VPC 21 peut être utilisé, au même titre que le vaccin VPC 20, dans le cadre de la stratégie actuelle de vaccination contre les infections pneumococciques chez l'adulte, à savoir chez les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les personnes âgées de 18 ans à 64 ans à risque**. La HAS ne se prononce pas, à ce stade, sur la pertinence et la nécessité d'une vaccination itérative après la dose unique, conformément à son AMM. La HAS reverra l'ensemble de la stratégie vaccinale antipneumococcique de l'enfant et de l'adulte avec les résultats de la modélisation en cours et notamment, la pertinence d'une recommandation préférentielle du vaccin VPC 21 et/ou l'intérêt d'une administration séquentielle avec le vaccin VPC 20 dans les populations ciblées²³.

Afin de simplifier le parcours vaccinal, la HAS estime que le vaccin VPC 21 peut être administré concomitamment avec le vaccin contre la grippe saisonnière. Le cas échéant, la HAS rappelle que les injections doivent être pratiquées sur des sites d'injection différents. En outre, si les vaccins contre le pneumocoque et la grippe ne sont pas administrés au même moment, la HAS rappelle qu'il n'y a pas de délai à respecter entre les deux vaccinations. Elle précise toutefois, conformément à son AMM, que l'administration concomitante de VPC 21 et avec d'autres vaccins recommandés chez les adultes n'a pas été étudiée.

Enfin, étant donné que le vaccin VPC 21 est relativement récent et que le recul sur l'impact épidémiologique et médico-économique de cette nouvelle vaccination est encore limité, la HAS rappelle que la stratégie globale de vaccination antipneumococcique sera réévaluée en fonction de l'évolution des connaissances disponibles. Aussi, **la HAS insiste sur l'importance de conduire rapidement des études** 1) pour évaluer **l'efficacité et l'impact en vie réelle** du vaccin VPC 21 sur les hospitalisations, les complications nécessitant un recours aux soins, la dépendance, et la mortalité dues aux infections invasives à pneumocoques ; 2) pour évaluer l'efficacité du vaccin VPC 21 chez les personnes adultes à risque et celles de 65 ans et plus **sur le long terme** ; 3) pour documenter l'efficacité et la sécurité de **la co-administration** avec d'autres vaccins recommandés chez les sujets de 65 ans et plus (COVID-19, DTP, VRS*, Zona) ; 4) pour documenter l'interchangeabilité entre VPC 21 et VPC 20, ou l'éventuelle administration séquentielle avec le VPC 20 et la nécessité de rappels.

*pour les personnes de 75 ans et plus, ainsi que pour celles de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (notamment la BPCO) ou cardiaques (particulièrement l'insuffisance cardiaque).

²² Haute Autorité de Santé. Révision de la stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques chez les nourrissons, les enfants et les adultes. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3602010/fr/revision-de-la-strategie-de-vaccination-contre-les-infections-invasives-a-pneumocoques-chez-les-nourrissons-les-enfants-et-les-adultes-note-de-cadrage

²³ Haute Autorité de Santé. Révision de la stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques chez les nourrissons, les enfants et les adultes. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3602010/fr/revision-de-la-strategie-de-vaccination-contre-les-infections-invasives-a-pneumocoques-chez-les-nourrissons-les-enfants-et-les-adultes-note-de-cadrage

Table des annexes

Annexe 1.	Tableaux des figures et des tableaux	49
Annexe 2.	Critères d'évaluation, d'exclusion et d'inclusion de chaque étude	52
Annexe 3.	Données démographiques françaises	60
Annexe 4.	Personnes à risque de contracter une maladie à pneumocoques en France	62
Annexe 5.	Résultats supplémentaires pour les études cliniques	63

Annexe 1. Tableaux des figures et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Sérotypes de pneumocoques présents dans tous les vaccins antipneumococciques recommandés dans la stratégie française de vaccination antipneumococcique, plus le VPC 21.	14
Figure 2. Proportion de sérotypes détectés dans les isolats provenant de cas de maladies invasives à pneumocoques des adultes en France en 2022 d'après le Centre national de référence pneumocoques, 2024 {Centre national de référence pneumocoques, 2024 #82}...	18
Figure 3. Proportion de sérotypes des vaccins VPC 20 et VPC 21 détectés dans les isolats provenant de cas de maladies invasives à pneumocoques des adultes en France en 2022 d'après le Centre national de référence pneumocoques, 2024 {Centre national de référence pneumocoques, 2024 #82}	19
Figure 4. Couverture sérotypique des IIP chez les adultes (≥ 16 ans) en France par VPC 20 et VPC 21 d'après le Centre national de référence pneumocoques, 2024 {Centre national de référence pneumocoques, 2024 #82}.....	19
Figure 5. Panorama des études STRIDE dans la population de participants de 18 ans et plus	24
Figure 6. Panorama des études STRIDE dans la population de participants de 50 ans et plus	25

Table des tableaux

Tableau 1. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage	15
Tableau 2. Comparaison de la composition des vaccins conjugués VPC 20 et VPC 21.....	16
Tableau 3. Panorama des études STRIDE réalisées dans le cadre du développement du VPC 21	21
Tableau 4. Résultat de l'évaluation ROB-2 pour le biais dans les études cliniques	26
Tableau 5. Participants ayant présenté des événements indésirables (EI) par grade d'intensité maximale (incidence > 0 % dans un ou plusieurs groupes de vaccination) (tous les participants en tant que population traitée) (Cohorte 1 et Cohorte 2, STRIDE-3).....	31
Tableau 6. Résumé des événements indésirables (EI) de tous les participants randomisés en tant que population traitée (Cohorte 1 et Cohorte 2, STRIDE-3).....	32
Tableau 7. Résumé des résultats d'immunogénicité pour toutes les études cliniques.	35
Tableau 8. Critères d'évaluation, d'exclusion et d'inclusion de chaque étude.	52
Tableau 9. Indicateurs d'évaluation de l'immunogénicité vaccinale	59
Tableau 10. Données démographiques françaises, 2025.	60
Tableau 11. Données (2018) de Wyplosz <i>et al.</i> , 2021 {Wyplosz, 2021 #159}, extraites du SNDS, concernant les individus à risque d'infection à pneumocoques en France.	62

Tableau 12. Données sur le sexe des participants d'étude STRIDE 3 pour la cohorte 1 et la cohorte 2.....	63
Tableau 13. Données sur l'âge des participants d'étude STRIDE 3 pour la cohorte 1 et la cohorte 2.....	63
Tableau 14. Participants par facteurs de risque (Cohorte 1), STRIDE-3.....	64
Tableau 15. Participants par facteurs de risque (Cohorte 2), STRIDE-3.....	64
Tableau 16. Analyse des OPA MGT pour les sérotypes communs à VPC 21 30 jours après la vaccination chez les sujets âgés de 65 à 74 ans (cohorte 1), STRIDE-3.....	65
Tableau 17. Analyse des OPA MGT pour les sérotypes communs à VPC 21 30 jours après la vaccination chez les sujets âgés de 75 ans et plus (cohorte 1), STRIDE-3.....	66
Tableau 18. Analyse des OPA MGT pour les sérotypes uniques à VPC 21 30 jours après la vaccination chez les sujets âgés de 65 à 74 ans (cohorte 1), STRIDE-3.....	66
Tableau 19. Analyse des OPA MGT pour les sérotypes uniques à VPC 21 30 jours après la vaccination chez les sujets âgés de 75 ans et plus (cohorte 1), STRIDE-3.....	67
Tableau 20. Ratios OPA MGT post-vaccination (VPC 21 / VPC 20) pour les sérotypes, STRIDE-3.....	67
Tableau 21. Caractéristiques des tous les participants vaccinés, STRIDE-2.....	69
Tableau 22. Participants ayant des antécédents médicaux pré-spécifiés associées à un risque accru de maladie pneumococcique, STRIDE-2.....	69
Tableau 23. Ratios OPA MGT post-vaccination (VPC 21 / VPP 23) pour les sérotypes communs chez les participants âgés de 65 ans et plus, STRIDE-2.....	69
Tableau 24. Ratios OPA MGT post-vaccination (VPC 21 / VPP 23) pour les sérotypes uniques chez les participants âgés de 65 ans et plus, STRIDE-2.....	70
Tableau 25. Caractéristiques des tous les participants vaccinés, STRIDE-4.....	71
Tableau 26. Caractéristiques des tous les participants vaccinés, STRIDE-5.....	72
Tableau 27. Participants ayant des antécédents médicaux pré-spécifiés associées à un risque accru de maladie pneumococcique, STRIDE-5.....	73
Tableau 28. Analyse des OPA MGT post-vaccination avec le vaccin antigrippal quadrivalent (QIV).....	73
Tableau 29. Analyse des valeurs HAI GMT spécifiques aux souches du vaccin antigrippal quadrivalent (QIV).....	74
Tableau 30. Résumé des événements indésirables (EI), STRIDE-5.....	74
Tableau 31. Caractéristiques des tous les participants vaccinés, STRIDE-6.....	76
Tableau 32. Participants ayant des antécédents médicaux pré-spécifiés associées à un risque accru de maladie pneumococcique, STRIDE-6.....	76
Tableau 33. Tableau des événements indésirables (EI) par cohorte et vaccin administré.....	77
Tableau 34. Caractéristiques des tous les participants vaccinés , STRIDE-7.....	78
Tableau 35. Participants ayant des antécédents médicaux pré-spécifiés associées à un risque accru de maladie pneumococcique, STRIDE-7.....	79

Tableau 36. Caractéristiques des tous les participants vaccinés, STRIDE-8.	80
Tableau 37. Participants ayant des antécédents médicaux pré-spécifiés associées à un risque accru de maladie pneumococcique, STRIDE-8.	80
Tableau 38. Résumé des événements indésirables (EI).	81
Tableau 39. Caractéristiques des tous les participants vaccinés, STRIDE-9.	82
Tableau 40. Participants ayant des antécédents médicaux pré-spécifiés associées à un risque accru de maladie pneumococcique, STRIDE-9.	83
Tableau 41. Ratios OPA MGT post-vaccination (VPC 21 / VPP 23) pour les sérotypes communs (population complète), STRIDE-9.	83
Tableau 42. Analyse des proportions de participants présentant une augmentation ≥ 4 fois des réponses OPA pour 8 sérotypes uniques (sauf le sérotype 15C) (population complète), STRIDE-9.	83
Tableau 43. Résumé des Effets Indésirables (EI) de tous les participants randomisés en tant que population traitée, STRIDE-9.	84
Tableau 44. Caractéristiques des tous les participants vaccinés, STRIDE-10.	85
Tableau 45. Participants ayant des antécédents médicaux pré-spécifiés associées à un risque accru de maladie pneumococcique, STRIDE-10.	86
Tableau 46. Ratios OPA MGT post-vaccination (VPC 21 / VPP 23) pour les sérotypes communs et uniques.	86
Tableau 47. Résumé des Effets Indésirables (EI) de tous les participants randomisés en tant que population traitée.	87

Annexe 2. Critères d'évaluation, d'exclusion et d'inclusion de chaque étude

Tableau 8. Critères d'évaluation, d'exclusion et d'inclusion de chaque étude.

Étude	Critères d'évaluation	Critères d'exclusion	Critères d'inclusion
STRIDE-2	<p>Événements indésirables sollicités au point d'injection ;</p> <p>Événements indésirables systémiques sollicités ;</p> <p>Événements indésirables graves liés au vaccin ;</p> <p>La réponse immunitaire a été évaluée 30 jours après la vaccination.</p> <p>Les critères liés à l'immunogénicité sont définis comme suit dans l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - MGT OPA et GMC IgG spécifiques du sérotype, généralement plus élevés dans le groupe VPC 21 que dans le groupe VPP 23 pour les 12 sérotypes communs ; - MGT OPA et GMC IgG spécifiques du sérotype, généralement plus élevés dans le groupe VPC 21 que dans le groupe VPP 23 pour les 9 sérotypes uniques ; - GMFR spécifiques au sérotype pour les réponses OPA et IgG dans le groupe VPC 21, généralement comparables ou plus élevées que pour les autres groupes. 	<p>Antécédents d'IIP récente, hypersensibilité aux composants du vaccin, immunodépression, trouble de la coagulation, maladie fébrile récente, cancer actif, ou grossesse ;</p> <p>Vaccination pneumococcique antérieure ou prévue hors protocole, immunosuppression (corticoïdes à forte dose, chimiothérapie, greffe), vaccination récente (vivante ou non vivante), ou transfusion sanguine récente ;</p> <p>Inclusion récente (moins de 2 mois) dans un essai clinique interventionnel.</p>	<p>Adultes de 20 ans et plus en bonne santé ;</p> <p>Toute maladie chronique sous-jacente doit être documentée comme étant dans un état stable, selon le jugement de l'enquêteur.</p>
STRIDE-3	<p>Événements indésirables sollicités au niveau du site d'injection du jour 1 au jour 5 après la vaccination ;</p> <p>Événements indésirables systémiques sollicités du jour 1 au jour 5 après la vaccination ;</p> <p>Événements indésirables graves liés au vaccin du jour 1 à la durée de participation à l'étude ;</p> <p>Les critères liés à l'immunogénicité sont définis comme suit dans l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le critère statistique de non-infériorité exige que la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % du rapport OPA MGT [VPC 21/VPC 20] soit de >0,5. - Le critère statistique de supériorité exige que la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % du rapport OPA MGT [VPC 21/ VPC 20] soit de >2,0. - Le critère statistique de supériorité exige que la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % des différences [VPC 21 – VPC 20] entre les proportions 	<p>Antécédents d'IIP ou d'une autre maladie pneumococcique à culture positive ;</p> <p>Altération connue ou suspectée de la fonction immunologique ;</p> <p>Réception antérieure d'un vaccin antipneumococcique ;</p> <p>Réception d'un corticostéroïde systémique ou d'une thérapie immunosuppressive.</p>	<p>Homme ou femme âgé de ≥18 ans ;</p> <p>Les femmes en âge de procréer n'étaient pas enceintes ou n'allaitaient pas ;</p> <p>Toute maladie chronique sous-jacente a été jugée stable par l'investigateur.</p>

	<p>de participants présentant une augmentation ≥ 4 fois de la valeur de base à 30 jours après la vaccination soit de $>0,1$.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le critère statistique pour l'immunobridging exige que la limite inférieure de l'IC 95 % bilatéral du rapport OPA MGT [groupe VPC21 de 18 à 49/VPC21 de 50 à 64] soit $>0,5$. <p>Le critère statistique d'une réponse acceptable des anticorps exige que la limite inférieure de l'IC à 95 % des proportions de participants présentant une augmentation ≥ 4 fois entre avant et 30 jours après la vaccination pour le VPC 21 soit $>0,5$.</p>		
STRIDE-4	<p>Événements indésirables sollicités au niveau du site d'injection du jour 1 au jour 5 après la vaccination ;</p> <p>Événements indésirables systémiques sollicités du jour 1 au jour 5 après la vaccination ;</p> <p>Événements indésirables graves liés au vaccin du jour 1 à la durée de la participation à l'étude ;</p> <p>Les critères liés à l'immunogénicité sont définis comme suit dans l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponse immunitaire (MGT OPA) par sérotype 30 jours après la vaccination comparés entre les trois différents lots de VPC 21 et pour tous les 21 sérotypes inclus dans le vaccin 	<p>Antécédents d'infection à pneumocoques ou d'une autre maladie pneumococcique à culture positive ;</p> <p>Altération connue ou suspectée de la fonction immunologique ;</p> <p>Réception antérieure d'un vaccin antipneumococcique ;</p> <p>Réception d'un corticostéroïde systémique ou d'une thérapie immunosuppressive.</p>	<p>Homme ou femme âgé de 18 ans à 49 ans ;</p> <p>Les femmes en âge de procréer n'étaient pas enceintes ou n'allaitaient pas ;</p> <p>Toute maladie chronique sous-jacente a été jugée stable par l'investigateur.</p>
STRIDE-5	<p>Événements indésirables sollicités au niveau du site d'injection du jour 1 au jour 5 après la vaccination ;</p> <p>Événements indésirables systémiques sollicités du jour 1 au jour 5 après la vaccination ;</p> <p>Événements indésirables graves liés au vaccin du jour 1 à la durée de participation à l'étude ;</p> <p>Les critères liés à l'immunogénicité sont définis comme suit dans l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparer les MGT OPA spécifique du sérotype 30 jours après la vaccination avec le VPC 21 administré en concomitance avec la QIV par rapport au VPC 21 administré séquentiellement avec la QIV, sous l'hypothèse que le VPC 21 administré en concomitance avec la QIV est non inférieur au VPC 21 administré séquentiellement avec la QIV, tel qu'évalué par les MGT OPA spécifique du sérotype 30 jours après la vaccination avec le VPC 21. Le critère statistique de non-infériorité exige que la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % du rapport 	<p>Antécédents d'IIP ou d'autres maladies pneumococciques à culture positive ;</p> <p>Altération connue ou suspectée de la fonction immunologique ;</p> <p>Réception de corticostéroïdes systémiques ou d'une thérapie immunosuppressive ;</p> <p>A reçu un vaccin antipneumococcique moins de 12 mois avant l'inscription ;</p> <p>Administration antérieure du VPC 15 ou du VPC 20 ;</p> <p>Réception d'un vaccin antigrippal <6 mois avant l'inscription.</p>	<p>Adultes âgés de ≥ 50 ans avec ou sans antécédents de vaccination avec le VPC 13 et/ou le VPP 23 ;</p> <p>Les participants souffrant de maladies chroniques sous-jacentes étaient éligibles si les conditions ont été évaluées comme étant stables selon le jugement de l'investigateur.</p>

	<p>MGT OPA [groupe concomitant/groupe séquentiel] soit > 0,50. Réponses HAI spécifiques à la souche de la grippe ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparer les MGT HAI spécifique de la souche 30 jours après la vaccination avec QIV administré en concomitance avec VPC 21 par rapport à QIV administré séquentiellement avec VPC 21 sous l'hypothèse que QIV administré en concomitance avec VPC 21 est non inférieur à QIV administré séquentiellement avec VPC 21 tel qu'évalué par les MGT HAI spécifique de la souche 30 jours après la vaccination avec QIV. Le critère statistique de non-infériorité exige que la limite inférieure de l'IC à 95 % bilatéral du rapport MGT HAI [groupe concomitant/groupe séquentiel] soit supérieure à 0,67. - Évaluer les IgG MGC spécifiques du sérotype 30 jours après la vaccination avec la VPC 21 administrée en même temps que la QIV par rapport à la VPC 21 administrée de manière séquentielle avec la QIV. Dans chaque groupe de vaccination, évaluer le GMFR spécifique du sérotype et la proportion de participants qui atteignent une augmentation ≥ 4 fois spécifique du sérotype entre avant et 30 jours après la vaccination avec le VPC 21 pour les réponses OPA et IgG pour les participants ayant reçu le VPC 21 en concomitance avec le QIV et les participants ayant reçu le VPC 21 de manière séquentielle avec le QIV. - Au sein de chaque groupe de vaccination, nous avons évalué (1) le GMFR spécifique à la souche, de l'état initial à 30 jours après la vaccination par le VPC, (2) les proportions de participants ayant un titre d'HAI $\geq 1:40$ 30 jours après la vaccination par le VPC et (3) les proportions de participants ayant séroconverti 30 jours après la vaccination par le VPC pour les participants ayant reçu le VPC 21 en concomitance avec le VPC 21 et les participants ayant reçu le VPC 21 de manière séquentielle. 		
<p>STRIDE-6</p>	<p>Événements indésirables sollicités au niveau du site d'injection du jour 1 au jour 5 après la vaccination ;</p> <p>Événements indésirables systémiques sollicités du jour 1 au jour 5 après la vaccination ;</p> <p>Événements indésirables graves liés au vaccin du jour 1 à la durée de la participation à l'étude ;</p> <p>Les critères liés à l'immunogénicité sont définis comme suit dans l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluer les OPA MGT spécifique des sérotypes 30 jours après la vaccination pour tous les sérotypes inclus dans la VPC 21. 	<p>Antécédents d'IIP ou d'autres maladies pneumococciques à culture positive ;</p> <p>Altération connue ou suspectée de la fonction immunologique ;</p> <p>Réception antérieure du VPP 23 suivi du VPC 15 ou du VPC 20 ;</p> <p>Réception de corticostéroïdes systémiques et/ou d'une thérapie immunosuppressive.</p>	<p>Adultes ≥ 50 ans ayant déjà reçu un vaccin antipneumococcique (défini comme la réception antérieure ≥ 1 an avant l'inscription] du VPC 13, VPC 15, VPC 20, VPP 23, VPC 13+VPP 23, VPP 23+VPC 13, ou VPC 15+VPP 23) ;</p> <p>Les participants souffrant de maladies chroniques sous-jacentes étaient éligibles si les conditions</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluer les IgG MGC spécifique du sérotype 30 jours après la vaccination pour tous les sérotypes inclus dans le VPC 21. - Évaluer le GMFR spécifique au sérotype et la proportion de participants qui obtiennent une augmentation ≥ 4 fois spécifique au sérotype entre avant et 30 jours après la vaccination pour les réponses OPA et IgG pour tous les sérotypes inclus dans la VPC 21. 		<p>étaient jugées stables par l'investigateur.</p>
STRIDE-7	<p>Événements indésirables sollicités au niveau du site d'injection du jour 1 au jour 5 après la vaccination ;</p> <p>Événements indésirables systémiques sollicités du jour 1 au jour 5 après la vaccination ;</p> <p>Événements indésirables graves liés au vaccin du jour 1 à la durée de la participation à la partie A ;</p> <p>Les critères liés à l'immunogénicité sont définis comme suit dans l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluer les IgG OPA spécifiques des sérotypes après la vaccination avec la VPC 21 (30 jours après la vaccination [jour 30]) et la VPC 15 + VPP 23 (30 jours après la vaccination avec la dernière dose du schéma [semaine 12]) au sein de chaque groupe de vaccination séparément. - Évaluer les IgG MGC spécifiques des sérotypes après la vaccination avec la VPC 21 (jour 30) et la VPC 15 + PPSV23 (semaine 12) au sein de chaque groupe de vaccination. - Évaluer le GMFR spécifique des sérotypes et les proportions de participants présentant une augmentation ≥ 4 fois entre avant (jour 1) et la post-vaccination avec VPC 21 (jour 30) et VPC 15 + VPP 23 (semaine 12) pour les réponses OPA et IgG au sein de chaque groupe de vaccination séparément. 	<p>Antécédents d'infections opportunistes ≤ 12 mois avant la première vaccination à la visite 2 (jour 1) ;</p> <p>Antécédents de maladies non infectieuses liées au syndrome d'immunodéficience acquise, comme le sarcome de Kaposi, le syndrome de dépérissement ou la néphropathie associée au VIH ;</p> <p>Antécédents d'IIP ou d'une autre maladie pneumococcique à culture positive ;</p> <p>Altération connue ou suspectée de la fonction immunologique ;</p> <p>Réception antérieure du VPC 15 ou du VPC 20 ;</p> <p>Réception de corticostéroïdes systémiques ou d'une thérapie immunosuppressive.</p>	<p>Sujet âgé de 18 ans et plus ;</p> <p>Sujet infecté par le VIH et ayant un nombre de Lymphocytes T CD4+ ≥ 50 cellules/μL et un dosage en ARN plasmatique du VIH $< 50\ 000$ copies/mL ;</p> <p>Sujet ayant reçu un traitement antiviral stable pendant ≥ 6 semaines avant le début de l'étude, sans changement de combinaison de la trithérapie dans les 3 mois suivant la randomisation ;</p> <p>Sujets naïfs de vaccination pneumococcique (n'ayant jamais reçu le vaccin VPC 13 et/ou VPC 15), ou présentant des antécédents de vaccination pneumococcique (ayant reçu le vaccin VPC 13 ≥ 8 semaines, ou la séquence vaccinale VPC 13 + VPP 23 ≥ 4 ans avant la Visite 2 [jour 1]) ;</p> <p>En cas de pathologie chronique, celle-ci devait être considérée comme stable par l'investigateur.</p>
STRIDE-8	<p>Événements indésirables sollicités au niveau du site d'injection du jour 1 au jour 5 après la vaccination ;</p> <p>Événements indésirables systémiques sollicités du jour 1 au jour 5 après la vaccination ;</p>	<p>Antécédents d'IIP ou d'une autre maladie pneumococcique à culture positive dans les 3 ans précédant la visite 1 (jour 1) ;</p> <p>Altération connue ou soupçonnée de la fonction immunologique ;</p>	<p>Sujet âgé de 18 ans à 64 ans (inclus) ;</p> <p>Sujet ayant ≥ 1 pathologie à risque d'infections à pneumocoques (diabète, maladie cardiaque chronique, maladie rénale chronique, maladie</p>

	<p>Événements indésirables graves liés au vaccin du jour 1 à la durée de la participation à la partie A ;</p> <p>Les critères liés à l'immunogénicité sont définis comme suit dans l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluer les IgG OPA spécifiques du sérotype après la vaccination avec la VPC 21 (30 jours après la vaccination [jour 30]) et la VPC 15 + VPP 23 (30 jours après la vaccination avec la dernière dose du schéma [semaine 12]) au sein de chaque groupe de vaccination séparément. - Évaluer les IgG MGC spécifiques du sérotype après la vaccination avec la VPC 21 (jour 30) et la VPC 15 + VPP 23 (semaine 12) dans chaque groupe de vaccination séparément. - Évaluer le GMFR spécifique au sérotype et les proportions de participants présentant une augmentation ≥ 4 fois entre avant (jour 1) et la post-vaccination avec la VPC 21 (jour 30) et entre avant (jour 1) et la post-vaccination avec la VPC 15 + VPP 23 (semaine 12) pour les réponses OPA et IgG au sein de chaque groupe de vaccination séparément. 	<p>Réception antérieure d'un vaccin antipneumococcique ;</p> <p>Réception de corticostéroïdes systémiques ou d'une thérapie immunosuppressive.</p>	<p>hépatique chronique et maladie pulmonaire chronique) ;</p> <p>Sujet ayant reçu une prise en charge stable pour sa/ses pathologie(s) pendant ≥ 3 mois avant le début de l'étude, sans changement de traitement pendant l'étude, et ayant eu ≤ 1 hospitalisation liée à sa pathologie, dans les 3 mois avant sa primovaccination à la Visite 2 [jour 1] ;</p> <p>Sujets n'étant ni enceinte ni allaitante.</p>
<p>STRIDE-9</p>	<p>Événements indésirables sollicités au niveau du site d'injection du jour 1 au jour 5 après la vaccination ;</p> <p>Événements indésirables systémiques sollicités du jour 1 au jour 5 après la vaccination ;</p> <p>Événements indésirables graves liés au vaccin du jour 1 jusqu'à la fin de la participation à l'étude ;</p> <p>Les critères liés à l'immunogénicité sont définis comme suit dans l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparer les MGT OPA spécifiques au sérotype 30 jours après la vaccination avec la VPC 21 par rapport à la VPP 23 pour les 12 sérotypes communs à la VPC 21 et à la VPP 23, le sérotype 15B à réaction croisée dans la VPC 21, et le sérotype unique 15C dans la VPC 21, sous l'hypothèse que la VPC 21 n'est pas inférieure à la VPP 23, comme l'ont montré les MGT OPA spécifiques au sérotype 30 jours après la vaccination pour les 12 sérotypes communs dans la VPC 21 et la VPP 23 (le critère statistique de non-infériorité exige que la limite inférieure de la CI bilatérale à 95 % du rapport des MGT OPA [VPC 21/VPP 23] soit $> 0,5$), sous l'hypothèse que la VPC 21 n'est pas inférieure à la VPP 23, sous l'hypothèse que la VPC 21 n'est pas inférieure à la VPP 23. 5) sous l'hypothèse que la VPC 21 n'est pas inférieure à la VPP 23, tel qu'évalué par les MGT OPA spécifiques au sérotype 30 jours après la vaccination 	<p>Antécédents d'IIP ou d'une autre maladie pneumococcique à culture positive dans les 3 ans précédant la visite 1 (jour 1) ;</p> <p>Altération connue ou soupçonnée de la fonction immunologique ;</p> <p>Réception antérieure de tout vaccin antipneumococcique ;</p> <p>Réception de corticostéroïdes systémiques ou d'une thérapie immunosuppressive.</p>	<p>Homme ou femme âgé de ≥ 65 ans ;</p> <p>Femmes en âge de procréer qui ne sont pas enceintes ou qui n'allaitent pas ;</p> <p>Toute maladie chronique sous-jacente a été jugée stable selon le jugement de l'investigateur.</p>

pour le 15B, le sérotype à réaction croisée dans la VPC 21 et contenu dans la VPP 23. Le critère statistique de non-infériorité exige que la limite inférieure de l'IC 95 % bilatéral du rapport MGT OPA [VPC 21/VPP 23] soit $> 0,5$.

- Une deuxième hypothèse est que la VPC 21 est supérieure à la VPP 23, comme l'indiquent les MGT OPA spécifiques au sérotype 30 jours après la vaccination pour le sérotype unique 15C dans la VPC 21. Le critère statistique de supériorité exige que la limite inférieure de l'IC 95 % bilatéral du rapport OPA GMT [VPC 21/VPP 23] soit $> 1,0$.
- Comparer les proportions de participants présentant une augmentation d'un facteur ≥ 4 des réponses OPA spécifiques du sérotype entre l'état initial et 30 jours après la vaccination avec la VPC 21 par rapport à la VPP 23 pour les 8 sérotypes uniques de la VPC 21 (à l'exception du sérotype 15C) sous l'hypothèse que la VPC 21 est supérieure à la VPP 23, tel qu'évalué par les proportions de participants présentant une augmentation d'un facteur ≥ 4 des réponses OPA spécifiques du sérotype entre l'état initial et 30 jours après la vaccination pour les 8 sérotypes uniques de la VPC 21 (à l'exception du sérotype 15C). Le critère statistique de supériorité exige que la limite inférieure de l'IC 95 % bilatéral des différences [VPC 21 - VPP 23] entre les proportions de participants présentant une augmentation ≥ 4 fois entre l'état initial et 30 jours après la vaccination soit > 0 .
- Évaluer les MGT OPA spécifique au sérotype 30 jours après la vaccination avec la VPC 21 par rapport à la VPP 23 pour les 8 sérotypes uniques de la VPC 21 (à l'exception du sérotype 15C) et le sérotype 6C à réaction croisée de la VPC 21.
- Évaluer les IgG MGC spécifiques au sérotype 30 jours après la vaccination avec la VPC 21 par rapport à la VPP 23 pour les 12 sérotypes communs de la VPC 21 et de la VPP 23 et les 9 sérotypes uniques de la VPC 21.
- Évaluer les proportions de participants présentant une augmentation d'un facteur ≥ 4 des réponses OPA spécifiques au sérotype entre le début et 30 jours après la vaccination avec la VPC 21 par rapport à la VPP 23 pour les 12 sérotypes communs de la VPC 21 et de la VPP 23, le sérotype unique 15C de la VPC 21 et les 2 sérotypes à réactivité croisée de la VPC 21.
- Évaluer les proportions de participants présentant une augmentation ≥ 4 fois des réponses IgG spécifiques du sérotype entre le début et 30 jours

	<p>après la vaccination avec la VPC 21 et séparément pour la VPP 23, pour les 12 sérotypes communs de la VPC 21 et les 9 sérotypes uniques de la VPC 21.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluer le GMFR spécifique au sérotype dans les réponses OPA et IgG spécifiques au sérotype, avant à 30 jours après la vaccination avec la VPC 21 et séparément pour la VPP 23, pour les 12 sérotypes communs de la VPC 21 et les 9 sérotypes uniques de la VPC 21. 		
STRIDE-10	<p>Événements indésirables sollicités au niveau du site d'injection du jour 1 au jour 5 après la vaccination ;</p> <p>Événements indésirables systémiques sollicités du jour 1 au jour 5 après la vaccination ;</p> <p>Événements indésirables graves liés au vaccin du jour 1 à 6 mois après la vaccination ;</p> <p>Les critères liés à l'immunogénicité sont définis comme suit dans l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparer les MGT OPA spécifique du sérotype 30 jours après la vaccination avec la VPC 21 par rapport à la VPP 23 sous l'hypothèse que la VPC 21 n'est pas inférieure à la VPP 23, tel qu'évalué par les MGT OPA spécifique du sérotype 30 jours après la vaccination pour les 12 sérotypes communs à la VPC 21 et à la VPP 23. Le critère statistique de non-infériorité exige que la limite inférieure de l'IC 95 % bilatérale du rapport MGT OPA [VPC 21/VPP 23] soit > 0,5). - La deuxième hypothèse est que la VPC 21 est supérieure à la VPP 23, comme l'indiquent les MGT OPA spécifiques des sérotypes 30 jours après la vaccination pour les 9 sérotypes uniques de la VPC 21. Le critère statistique de supériorité exige que la limite inférieure de l'IC 95 % bilatéral du rapport des MGT OPA [VPC 21/VPP 23] soit > 2,0. - Comparer les proportions de participants présentant une augmentation ≥ 4 fois des réponses OPA spécifiques du sérotype entre l'état initial et 30 jours après la vaccination avec la VPC 21 par rapport à la VPP 23 pour les sérotypes uniques de la VPC 21, sous l'hypothèse que la VPC 21 est supérieure à la VPP 23 selon les proportions de participants présentant une augmentation ≥ 4 fois des réponses OPA spécifiques du sérotype entre l'état initial et 30 jours après la vaccination pour les 9 sérotypes uniques de la VPC 21. Le critère statistique de supériorité exige que la limite inférieure de l'IC à 95 % bilatéral des différences [VPC 21 - VPP 23] entre les proportions de participants présentant une 	<p>Antécédents d'IIP ou d'une autre maladie pneumococcique à culture positive ;</p> <p>Altération connue ou suspectée de la fonction immunologique ;</p> <p>Réception antérieure d'un vaccin antipneumococcique ;</p> <p>Prise de corticostéroïdes systémiques ou traitement immunosuppresseur.</p>	<p>Sujet âgé de 50 ans et plus ;</p> <p>Sujets naïfs de vaccination pneumococcique ;</p> <p>En cas de pathologie chronique, celle-ci devait être considérée comme stable par l'investigateur ;</p> <p>Femmes en âge de procréer qui ne sont pas enceintes ou qui n'allaitent pas.</p>

augmentation ≥ 4 fois entre l'état initial et 30 jours après la vaccination soit $> 0,1$.

- Évaluer les réponses OPA à réactivité croisée spécifiques des sérotypes entre l'état initial et 30 jours après la vaccination avec la VPC 21 pour les sérotypes au sein d'un sérogroupe, sous l'hypothèse que la VPC 21 induit une réponse anticorps acceptable, évaluée par les proportions de participants présentant une augmentation ≥ 4 fois des réponses OPA à réactivité croisée spécifiques des sérotypes entre l'état initial et 30 jours après la vaccination pour les sérotypes au sein d'un sérogroupe dans la VPC 21. Le critère statistique d'une réponse anticorps acceptable exige que la limite inférieure de l'IC 95% des proportions de participants présentant une augmentation ≥ 4 fois entre l'état initial et 30 jours après la vaccination pour le VPC 21 soit $> 0,5$.
- Évaluer les IgG MGC spécifiques du sérotype 30 jours après la vaccination avec la VPC 21 par rapport à la VPP 23.
- Évaluer le GMFR spécifique au sérotype et les proportions de participants présentant une augmentation ≥ 4 fois des réponses OPA et IgG spécifiques au sérotype, de l'état initial à 30 jours après la vaccination avec la VPC 21 et séparément pour la VPP 23.

Tableau 9. Indicateurs d'évaluation de l'immunogénicité vaccinale

Terme	Ce que cela mesure	Focus	Information principale
MGT OPA	Activité fonctionnelle des anticorps	Capacité à tuer les bactéries	Efficacité des anticorps
MGC IgG	Concentration des anticorps	Quantité de réponse immunitaire	Intensité de la présence d'anticorps
GMFR	Multiplication du taux d'anticorps	Comparaison avant/après vaccination	Augmentation induite par le vaccin pour chaque sérotype

MGT OPA (Multiplexed Geometric Titer Opsonophagocytic Assay) ; GMC IgG (Multiplexed Geometric Concentration of IgG) ; GMFRs (Geometric Mean Fold-Rise) spécifiques d'un sérotype

Annexe 3. Données démographiques françaises

Tableau 10. Données démographiques françaises, 2025.

Aspect démographique	Effectifs totaux	Pourcentage du total
<i>Sexe</i>		
Homme	33 279 211	48,51 %
Femme	35 326 405	51,49 %
<i>Total</i>	68 605 616	100,00%
<i>Tranche d'âge (population totale)</i>		
0 à 17 ans	14 056 426	20,49 %
18 à 49 ans	26 405 722	38,49 %
50 à 64 ans	13 218 803	19,27 %
65 à 74 ans	7 617 359	11,10 %
75 à 84 ans	5 003 645	7,29 %
85 ans et plus	2 303 661	3,36 %
<i>Total</i>	68 056 616	100,00 %
<i>Tranche d'âge (adultes)</i>		
18 à 49 ans	26 405 722	48,41 %
50 à 64 ans	13 218 803	24,23 %
65 à 74 ans	7 617 359	13,96 %
75 à 84 ans	5 003 645	9,17 %
85 ans et plus	2 303 661	4,22 %
<i>Total</i>	54 549 190	100,00 %
<i>Tranche d'âge (adultes 20 ans et plus)</i>		
20 à 49 ans	24 728 081	46,77 %
50 à 64 ans	13 218 803	25,00 %
65 à 74 ans	7 617 359	14,41 %
75 à 84 ans	5 003 645	9,46 %
85 ans et plus	2 303 661	4,36 %
<i>Total</i>	52 871 549	100,00 %
<i>Tranche d'âge (adultes 50 ans et plus)</i>		
50 à 64 ans	13 218 803	46,97 %
65 à 74 ans	7 617 359	27,07 %
75 à 84 ans	5 003 645	17,78 %
85 ans et plus	2 303 661	8,19 %
<i>Total</i>	28 143 468	100,00 %

<i>Tranche d'âge (adultes 65 ans et plus)</i>		
65 à 74 ans	7 617 359	51,04 %
75 à 84 ans	5 003 645	33,53 %
85 ans et plus	2 303 661	15,44 %
<i>Total</i>	14 924 665	100,00 %

Source : INSEE²⁴

²⁴ [Pyramide des âges au 1er janvier 2025 | France entière](#)

Annexe 4. Personnes à risque de contracter une maladie à pneumocoques en France

Tableau 11. Données (2018) de Wyplosz *et al.*, 2021 (12), extraites du SNDS, concernant les individus à risque d'infection à pneumocoques en France.

	Total (2018)	Pourcentage
Adultes à risque de maladies pneumococciques (population totale de l'étude)	4 045 021	100,0 %
- Patients souffrant de maladies chroniques	3 634 594	89,9 %
- Diabète	2 617 921	64,7 %
- Maladie respiratoire chronique (BPCO, emphysème)	616 003	15,2 %
- Insuffisance cardiaque	424 223	10,5 %
- Maladie chronique du foie	285 214	7,1 %
- Asthme sévère sous traitement continu	59 731	1,5 %
- Insuffisance rénale terminale avec traitement de substitution	58 155	1,4 %
- Maladie cardiaque cyanosée	28 467	0,7 %
- Implant cochléaire	5 482	0,1 %
- Brèche ostéoméningée	4 226	0,1 %
Patients immunodéprimés	570 035	14,1 %
- Maladies auto-immunes ou inflammatoires chroniques traitées par des médicaments immunosuppresseurs ou biologiques	191 527	4,7 %
- Cancer solide ou hémopathie maligne traité par chimiothérapie	152 255	3,8 %
- VIH	100 604	2,5 %
- Greffe d'organe solide	53 971	1,3 %
- Déficits immunitaires héréditaires	34 999	0,9 %
- Asplénie ou hyposplénie	33 429	0,8 %
- Syndrome néphrotique	18 648	0,5 %
- Greffe de cellules souches hématopoïétiques	11 381	0,3 %

Annexe 5. Résultats supplémentaires pour les études cliniques

5.1. Description de l'étude STRIDE-3

5.1.1. Analyse de l'étude

5.1.1.1. Population

Tableau 12. Données sur le sexe des participants d'étude STRIDE 3 pour la cohorte 1 et la cohorte 2.

Participants dans la population	VPC 21	(%)	VPC 20	(%)	Total	(%)
Sexe (Cohorte 1)	N=1 179		N=1 177		N=2 356	
Homme	492	41,7	507	43,1	999	42,4
Femme	687	58,3	670	56,9	1 357	57,6
Sexe (Cohorte 2)	N=200		N=100		N=300	
Homme	63	31,5	36	36,0	99	33,0
Femme	137	68,5	64	64,0	201	67,0

Tableau 13. Données sur l'âge des participants d'étude STRIDE 3 pour la cohorte 1 et la cohorte 2.

Participants dans la population	VPC 21 (n=1 179)	(%)	VPC 20 (n=1 177)	(%)	Total (n=2 356)	(%)
Âge (années, Cohorte 1)						
50 à 64	589	50,0	587	49,9	1 176	49,9
65 à 74	464	39,4	464	39,4	928	39,4
75 à 84	112	9,5	113	9,6	225	9,6
≥85	14	1,2	13	1,1	27	1,1
Statistiques d'âge						
Moyenne	63,9		63,9		63,9	
Écart type (SD)	8,3		8,3		8,3	
Médiane	65,0		65,0		65,0	
Intervalle	50 à 91		50 à 97		50 à 97	
Âge (années, Cohorte 2)						
18 à 49	200	100,0	100	100,0	300	100,0
Statistiques d'âge						
Moyenne	35,2		34,6		35,0	
Écart type (SD)	9,0		8,7		8,9	
Médiane	36,0		34,0		35,0	
Intervalle	18 à 49		18 à 49		18 à 49	

Tableau 14. Participants par facteurs de risque (Cohorte 1), STRIDE-3.

Participants dans la population	VPC 21 (n=1 179)	(%)	VPC 20 (n=1 177)	(%)	Total (n=2 356)	(%)
Alcoolisme	3	(0,3)	3	(0,3)	6	(0,3)
Alcoolisme	3	(0,3)	3	(0,3)	6	(0,3)
Maladie cardiaque chronique	25	(2,1)	16	(1,4)	41	(1,7)
Insuffisance cardiaque congestive	19	(1,6)	8	(0,7)	27	(1,1)
Cardiomyopathie	7	(0,6)	8	(0,7)	15	(0,6)
Maladie rénale chronique	26	(2,2)	22	(1,9)	48	(2,0)
Maladie rénale chronique	22	(1,9)	17	(1,4)	39	(1,7)
Insuffisance rénale	6	(0,5)	8	(0,7)	14	(0,6)
Maladie hépatique chronique	21	(1,8)	22	(1,9)	43	(1,8)
Cirrhose hépatique	1	(0,1)	1	(0,1)	2	(0,1)
Fibrose hépatique	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Maladie hépatobiliaire	20	(1,7)	21	(1,8)	41	(1,7)
Maladie pulmonaire chronique	135	(11,5)	131	(11,1)	266	(11,3)
Asthme	95	(8,1)	92	(7,8)	187	(7,9)
Bronchopneumopathie chronique obstructive	46	(3,8)	44	(3,7)	90	(3,8)
Emphysème	11	(0,9)	9	(0,8)	20	(0,9)
Diabète	212	(18,0)	182	(15,5)	394	(16,7)
Diabète sucré	212	(18,0)	182	(15,5)	394	(16,7)
Tabagisme	139	(11,8)	133	(11,3)	272	(11,5)
Tabagisme^a	139	(11,8)	133	(11,3)	272	(11,5)
Nombre de facteurs de risque						
Participants sans facteur de risque	732	(62,1)	768	(65,3)	1 500	(63,7)
Participants avec un seul facteur de risque	347	(29,4)	328	(27,9)	675	(28,7)
Participants avec 2 facteurs de risque ou plus	100	(8,5)	81	(6,9)	181	(7,7)

La catégorie générale de chaque condition médicale comprend un ou plusieurs termes préférés basés sur MedDRA version 26.0. Le nombre de facteurs de risque est calculé en fonction de la catégorie générale.

^a Le tabagisme n'inclut que les fumeurs actuels.

Tableau 15. Participants par facteurs de risque (Cohorte 2), STRIDE-3.

Participants dans la population	VPC 21 (n=200)	(%)	VPC 20 (n=100)	(%)	Total (n=300)	(%)
Maladie rénale chronique	0	(0,0)	1	(1,0)	1	(0,3)
Maladie rénale chronique	0	(0,0)	1	(1,0)	1	(0,3)
Insuffisance rénale	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)

Maladie hépatique chronique	3	(1,5)	0	(0,0)	3	(1,0)
Maladie hépatobiliaire	3	(1,5)	0	(0,0)	3	(1,0)
Maladie pulmonaire chronique	19	(9,5)	8	(8,0)	27	(9,0)
Asthme	19	(9,5)	8	(8,0)	27	(9,0)
Diabète	7	(3,5)	4	(4,0)	11	(3,7)
Diabète sucré	7	(3,5)	4	(4,0)	11	(3,7)
Tabagisme	23	(11,5)	8	(8,0)	31	(10,3)
Tabagisme ^a	23	(11,5)	8	(8,0)	31	(10,3)
Nombre de facteurs de risque						
Participants sans facteur de risque	152	(76,0)	81	(81,0)	233	(77,7)
Participants avec un seul facteur de risque	45	(22,5)	18	(18,0)	63	(21,0)
Participants avec 2 facteurs de risque ou plus	3	(1,5)	1	(1,0)	4	(1,3)

La catégorie générale de chaque condition médicale comprend un ou plusieurs termes préférés basés sur MedDRA version 26.0. Le nombre de facteurs de risque est calculé en fonction de la catégorie générale.

^a Le tabagisme n'inclut que les fumeurs actuels.

5.1.1.2. Immunogénicité

Sérotypes communs à VPC 21 et VPC 20

Tableau 16. Analyse des OPA MGT pour les sérotypes communs à VPC 21 30 jours après la vaccination chez les sujets âgés de 65 à 74 ans (cohorte 1), STRIDE-3.

Sérotype	VPC 21 (N = 464)		VPC 20 (N = 464)		GMT Ratio (VPC 21 / VPC 20) (95% CI) ^a
	n	GMT	n	GMT	
3	457	265,9	459	184,5	1,44 (1,22, 1,70)
6A	458	2139,4	457	2914,4	0,73 (0,60, 0,90)
7F	457	3283,4	456	3304,3	0,99 (0,83, 1,19)
8	460	2176,9	456	1717,9	1,27 (1,08, 1,49)
10A	462	3466,1	456	4465,6	0,78 (0,66, 0,92)
11A	460	2884,8	454	1805,3	1,60 (1,35, 1,89)
12F	461	2046,5	458	2265,6	0,90 (0,72, 1,14)
19A	461	1892,3	459	2577,7	0,73 (0,63, 0,86)
22F	455	3342,4	450	4850,5	0,69 (0,58, 0,82)
33F	461	10526,8	456	11151,5	0,94 (0,76, 1,17)

^a Les MGT, le ratio des MGT et l'IC à 95 % sont estimés à partir d'un modèle cLDA.

Tableau 17. Analyse des OPA MGT pour les sérotypes communs à VPC 21 30 jours après la vaccination chez les sujets âgés de 75 ans et plus (cohorte 1), STRIDE-3.

Sérotype	VPC 21 (N = 126)		VPC 20 (N = 126)		GMT Ratio (VPC 21 / VPC 20) (95% CI) ^a
	n	GMT	n	GMT	
3	125	257,9	125	165,7	1,56 (1,10, 2,21)
6A	121	1695,2	123	2365,2	0,72 (0,46, 1,12)
7F	124	2441,9	125	2219,2	1,10 (0,75, 1,61)
8	124	1829,3	125	1076,3	1,70 (1,21, 2,39)
10A	124	3513,8	126	3139,8	1,12 (0,78, 1,60)
11A	121	2441,2	125	1496,4	1,63 (1,10, 2,42)
12F	125	1708,7	126	1431,8	1,19 (0,74, 1,92)
19A	124	2006,7	126	1969,8	1,02 (0,73, 1,42)
22F	124	2850,3	125	2330,5	1,22 (0,77, 1,94)
33F	123	10339,3	126	6432,9	1,61 (1,05, 2,45)

^a Les MGT, le ratio des MGT et l'IC à 95 % sont estimés à partir d'un modèle cLDA.

Sérotypes uniques à VPC 21 par rapport à VPC 20

Tableau 18. Analyse des OPA MGT pour les sérotypes uniques à VPC 21 30 jours après la vaccination chez les sujets âgés de 65 à 74 ans (cohorte 1), STRIDE-3.

Sérotype	VPC 21 (N = 464)		VPC 20 (N = 464)		GMT Ratio (VPC 21 / VPC 20) (95% CI)
	n	GMT	n	GMT	
9N	456	6701,1	455	1634,2	4,10 (3,51, 4,79)
15A	439	4543,2	431	1576,9	2,88 (2,34, 3,55)
15C	459	3275,4	459	1983,3	1,65 (1,31, 2,07)
16F	457	4294,3	453	773,9	5,55 (4,70, 6,55)
17F	458	6133,4	455	423,2	14,49 (11,90, 17,65)
20A	462	4910,9	456	647,5	7,58 (6,39, 9,00)
23A	450	3029,2	437	395,2	7,67 (5,84, 10,07)
23B	461	927,4	457	116,2	7,98 (6,08, 10,48)
24F	459	2528,1	443	68,3	37,03 (30,02, 45,68)
31	460	2514,3	454	125,7	20,01 (15,91, 25,17)
35B	457	7898,2	457	1313,8	6,01 (5,15, 7,02)

Tableau 19. Analyse des OPA MGT pour les sérotypes uniques à VPC 21 30 jours après la vaccination chez les sujets âgés de 75 ans et plus (cohorte 1), STRIDE-3.

Sérotype	VPC 21 (N = 126)		VPC 20 (N = 126)		GMT Ratio (VPC 21 / VPC 20) (95% CI)
	n	GMT	n	GMT	
9N	121	6066,2	124	1155,6	5,25 (3,65, 7,56)
15A	118	5195,6	119	874,3	5,94 (3,86, 9,15)
15C	124	2689,6	125	1017,7	2,64 (1,63, 4,29)
16F	123	3764,4	124	570,1	6,60 (4,51, 9,67)
17F	122	6402,9	125	365,3	17,53 (12,04, 25,52)
20A	124	4543,5	125	417,3	10,89 (7,51, 15,79)
23A	121	2503,5	120	321,5	7,79 (4,55, 13,32)
23B	124	572,2	126	81,9	6,99 (3,94, 12,40)
24F	124	2475,0	124	41,2	60,03 (38,74, 93,03)
31	123	2108,0	125	65,6	32,11 (19,71, 52,32)
35B	123	7835,4	124	900,4	8,70 (6,18, 12,24)

Tableau 20. Ratios OPA MGT post-vaccination (VPC 21 / VPC 20) pour les sérotypes, STRIDE-3.

Sérotypes	Ratio MGT (IC 95 %) VPC 21 / VPC 20		
Tranches d'âge	50 à 64 ans	65 à 74 ans	75 ans et plus
	VPC-21 N1 = 589 VPC 20 N2 = 587	N1 = 464 N2 = 464	N1 = 126 N2 = 126
Sérotypes communs			
3	1,64 (1,43 ; 1,89)	1,44 (1,22 ; 1,70)	1,56 (1,10 ; 2,21)
6A	0,81 (0,69 ; 0,97)	0,73 (0,60 ; 0,90)	0,72 (0,46 ; 1,12)
7F	1,11 (0,95 ; 1,28)	0,99 (0,83 ; 1,19)	1,10 (0,75 ; 1,61)
8	1,42 (1,24 ; 1,63)	1,27(1,08 ; 1,49)	1,70 (1,21 ; 2,39)
10A	0,83 (0,71 ; 0,96)	0,78 (0,66 ; 0,92)	1,12 (0,78 ; 1,60)
11A	1,50 (1,30 ; 1,74)	1,60 (1,35 ; 1,89)	1,63 (1,10 ; 2,42)
12F	1,17 (0,99 ; 1,38)	0,90 (0,72 ; 1,14)	1,19 (0,74 ; 1,92)
19A	0,73 (0,64 ; 0,83)	0,73 (0,63 ; 0,86)	1,02 (0,73 ; 1,42)
22F	0,85 (0,72 ; 1,00)	0,69 (0,58 ; 0,82)	1,22 (0,77 ; 1,94)
33F	1,26 (1,05 ; 1,50)	0,94 (0,76 ; 1,17)	1,61 (1,05 ; 2,45)
	VPC-21 N1 = 589 VPC 20 N2 = 587	N1 = 464 N2 = 464	N1 = 126 N2 = 126
Sérotypes uniques			

9N	4,80 (4,17 ; 5,52)	4,10 (3,51 ; 4,79)	5,25 (3,65 ; 7,56)
15A	3,24 (2,74 ; 3,83)	2,88 (2,34 ; 3,55)	5,94 (3,86 ; 9,15)
15C	2,27 (1,87 ; 2,75)	1,65 (1,31 ; 2,07)	2,64 (1,63 ; 4,29)
16F	5,76 (4,94 ; 6,71)	5,55 (4,70 ; 6,55)	6,60 (4,51 ; 9,67)
17F	18,92 (15,87 ; 22,56)	14,49 (11,90 ; 17,65)	17,53 (12,04 ; 25,52)
20A	11,35 (9,72 ; 13,24)	7,58 (6,39 ; 9,00)	10,89 (7,51 ; 15,79)
23A	8,46 (6,76 ; 10,60)	7,67 (5,84 ; 10,07)	7,79 (4,55 ; 13,32)
23B	13,15 (10,30 ; 16,79)	7,98 (6,08 ; 10,48)	6,99 (3,94 ; 12,40)
24F	36,76 (30,43 ; 44,41)	37,03 (30,02 ; 45,68)	60,03 (38,74 ; 93,03)
31	20,95 (16,91 ; 25,95)	20,01 (15,91 ; 25,17)	32,11 (19,71 ; 52,32)
35B	5,84 (5,11 ; 6,68)	6,01 (5,15 ; 7,02)	8,70 (6,18 ; 12,24)

5.2. Description de l'étude STRIDE-2

5.2.1. Schéma d'étude

Étude de phase 1, randomisée, en double aveugle, contrôlée par un comparateur actif, visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité de VPC 21, comparé à VPP 23 (PNEUMOVAX 23), chez des adultes japonais de 20 ans et plus en bonne santé.

Les 102 participants ont été randomisés en ratio 1:1 pour recevoir soit VPC 21 soit VPP 23. La randomisation a été faite en fonction de l'âge des participants au moment de la randomisation (20 à 64 ans et ≥65 ans). L'inscription dans les groupes d'âge a été limitée à environ 1/3 de participants pour les 20 à 64 ans, et à environ 2/3 de participants pour les ≥ 65 ans, selon le protocole.

Cette étude a été menée pendant la pandémie de COVID-19, en utilisant une approche fondée sur le risque pour évaluer et atténuer l'impact sur la conduite de l'étude (Note : L'infection par le COVID-19 devait être signalée conformément aux instructions du protocole relatives à la déclaration des EI et des EIG du protocole).

5.2.1.1. Objectifs primaires

- Comparer la sécurité et la tolérance du VPC 21 à celles du VPP 23 chez les adultes âgées de 20 ans et plus.

5.2.1.2. Objectifs secondaires

- Comparer les MGT OPA spécifiques au sérotype 30 jours après la vaccination avec la VPC 21 et la VPP 23 ;
- Comparer le GMFR du jour 1 au jour 30 pour les réponses OPA et IgG à la VPC 21 et à la VPP 23.

5.2.2. Analyse de l'étude

5.2.2.1. Population

Tableau 21. Caractéristiques des tous les participants vaccinés, STRIDE-2.

	VPC 21 (n=51)		VPP 23 (n=51)		Total (n=102)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sexe						
Homme	23	(45,1)	27	(52,9)	50	(49,0)
Femme	28	(54,9)	24	(47,1)	52	(51,0)
Âge (années)						
≥ 65	34	(66,7)	34	(66,7)	68	(66,7)
Âge (années)						
Moyenne	63,1		64,0		63,6	
Écart-type	13,7		12,7		13,2	
Médiane	66,0		66,0		66,0	
Plage	29 à 83		27 à 82		27 à 83	

Tableau 22. Participants ayant des antécédents médicaux pré-spécifiés associées à un risque accru de maladie pneumococcique, STRIDE-2.

Nombre de facteurs de risque	VPC 21 (n=51)		VPP 23 (n=51)		Total (n=102)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
avec un ou plusieurs facteurs de risque	18	(35,3)	23	(45,1)	41	(40,2)
sans facteur de risque	33	(64,7)	28	(54,9)	61	(59,8)

5.2.2.2. Immunogénicité

Tableau 23. Ratios OPA MGT post-vaccination (VPC 21 / VPP 23) pour les sérotypes communs chez les participants âgés de 65 ans et plus, STRIDE-2

Sérotype	VPC 21		VPP 23		Ratio MGT (IC 95 %) ^a
	N	MGT	N	MGT	
3	34	130,30	34	94,22	1,38 (0,84 ; 2,26)
7F	34	5 074,05	34	3 564,48	1,42 (0,66 ; 3,07)
19A	34	1 196,09	34	585,02	2,04 (1,04 ; 4,00)
22F	34	4 498,36	34	1 656,09	2,72 (1,15 ; 6,42)
33F	34	28 012,83	34	25 344,79	1,11 (0,60 ; 2,03)
8	34	1 124,75	34	591,51	1,90 (1,14 ; 3,17)
9N	34	5 297,59	34	2 588,88	2,05 (1,09 ; 3,83)

10A	34	2 877,67	34	1 091,82	2,64 (1,19 ; 5,86)
11A	34	1 149,66	34	521,57	2,20 (1,19 ; 4,08)
12F	34	1 032,38	34	358,84	2,88 (1,14 ; 7,29)
17F	34	6 635,71	34	2 487,46	2,67 (1,39 ; 5,13)
20A	34	3 220,30	34	1 065,40	3,02 (1,71 ; 5,35)

^a Les MGT, le ratio des MGT et l'IC à 95 % sont estimés à partir d'un modèle cLDA.

Tableau 24. Ratios OPA MGT post-vaccination (VPC 21 / VPP 23) pour les sérotypes uniques chez les participants âgés de 65 ans et plus, STRIDE-2

Séro-type	VPC 21		VPP 23		Ratio MGT (IC 95 %) ^a
	N	MGT	N	MGT	
6A	34	1503,66	34	435,66	3,45 (1,46, 8,14)
15A	34	4644,68	34	657,41	7,07 (3,29, 15,16)
15C	34	4310,69	34	1498,52	2,88 (1,25, 6,62)
16F	34	2313,70	34	241,27	9,59 (4,38, 20,99)
23A	34	2110,35	34	70,98	29,73 (11,05, 79,98)
23B	34	2102,38	34	233,68	9,00 (4,30, 18,81)
24F	34	2635,18	34	65,81	40,05 (15,47, 103,69)
31	34	1185,97	34	50,64	23,42 (11,83, 46,36)
35B	34	4191,59	34	310,04	13,52 (7,12, 25,66)

^a Les MGT, le ratio des MGT et l'IC à 95 % sont estimés à partir d'un modèle cLDA.

À noter que, dans cette étude de phase I, la dose unitaire par sérotype était de 2 µg par 0,5 ml (et non pas 4 µg, comme dans les études de phase III et comme indiqué dans le Tableau 1).

5.3. Description de l'étude STRIDE-4

5.3.1. Schéma d'étude

Étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée par un comparateur actif, portant sur la cohérence entre les lots, visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité du vaccin VPC 21 chez des adultes âgés de 18 à 49 ans. Les participants ont été randomisé selon un ratio (1 : 1 : 1 : 1) en trois groupes, un par chaque lot de VPC 21 à comparer et un groupe de 540 personnes vaccinées avec VPP 23. Parmi les 2 162 sujets randomisés, 2 157 ont reçu au moins une dose de vaccin et 2 092 sujets (96,8 %) ont complété l'étude (J30). Aucun participant n'a interrompu l'étude en raison du COVID-19.

5.3.1.1. Objectifs primaires

- Comparer la sécurité et la tolérance du VPC 21 avec celles du VPP 23 chez les adultes âgées de 18 à 49 ans ;
- Comparer les MGT OPA spécifique au sérotype 30 jours après la vaccination dans 3 lots différents de VPC 21.

5.3.1.2. Objectifs secondaires

- Comparer les MGT OPA spécifique au sérotype 30 jours après la vaccination avec le VPC 21 et le VPP 23 ;
- Comparer les IgG MGC spécifiques du sérotype 30 jours après la vaccination avec le VPC 21 dans trois lots de ce vaccin, et comparer ces résultats aux mêmes réactions à la vaccination avec le VPP 23 ;
- Comparer le GMFR spécifique au sérotype et les proportions de participants présentant une augmentation d'au moins 4 fois entre le jour 0 et le jour 30 pour les réponses OPA et IgG dans les trois lots de VPC 21 ;
- Évaluer les MGT OPA spécifique au sérotype au 30e jour pour les 3 lots de VPC 21.

5.3.2. Analyse de l'étude

5.3.2.1. Population

Tableau 25. Caractéristiques des tous les participants vaccinés, STRIDE-4.

	Lot VPC 21 1	Lot VPC 21 2	Lot VPC 21 3	VPC 21 (Lots combinés)	VPP 23	Total
Participants dans la population	539	538	540	1 617	540	2 157
Sexe						
Masculin	235 (43,6)	219 (40,7)	230 (42,6)	684 (42,3)	230 (42,6)	914 (42,4)
Féminin	304 (56,4)	319 (59,3)	310 (57,4)	933 (57,7)	310 (57,4)	1243 (57,6)
Âge (années)						
18 à 49	539 (100,0)	538 (100,0)	540 (100,0)	1617 (100,0)	540 (100,0)	2157 (100,0)
Moyenne	34,8	34,8	34,3	34,6	34,4	34,6
Écart-type (SD)	9,3	9,2	9,3	9,3	9,2	9,3
Médiane	35,0	35,5	35,0	35,0	35,0	35,0
Intervalle	18 à 49	18 à 49	18 à 49	18 à 49	18 à 49	18 à 49

À signaler que un décès a été rapporté pour un participant vacciné par VPP 23, sans aucun lien avec la vaccination (accident de la route).

5.4. Description de l'étude STRIDE-5

5.4.1. Schéma d'étude

Étude clinique de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité du vaccin VPC 21, lorsque est administré en même temps que le vaccin antigrippal quadrivalent (QIV) chez des adultes âgés de 50 ans ou plus.

Les 1 072 participants ont été randomisés en deux groupes :

- **Groupe concomitant** : 540 randomisés, 536 vaccinés, 510 ont terminé l'étude, 30 ont abandonné l'étude.
- **Groupe séquentiel** : 540 randomisés, 536 vaccinés, 507 ont terminé l'étude, 33 ont abandonné l'étude.

5.4.1.1. Objectifs primaires

- Comparer la sécurité et la tolérance de l'administration concomitante des vaccins VPC 21 + QIV à l'administration séquentielle des mêmes vaccins chez les adultes âgés de 50 ans et plus ;
- Comparer les réponses MGT OPA spécifiques au sérotype au 30e jour lorsque la VPC 21 est administrée soit de façon concomitante, soit de façon séquentielle avec le QIV ;
- Comparer les réponses MGT HAI spécifiques à la souche de grippe au 30e jour lorsque la VPC 21 est administrée soit de façon concomitante, soit de façon séquentielle avec le QIV.

5.4.1.2. Objectifs secondaires

- Comparer les IgG MGC spécifiques du sérotype 30 jours après une vaccination concomitante à une vaccination séquentielle ;
- Comparer, en ce qui concerne la vaccination concomitante et séquentielle, le GMFR spécifique au sérotype et les proportions de participants présentant une augmentation d'au moins 4 fois entre le jour 0 et le jour 30 pour les réponses OPA et IgG ;
- Comparer, en ce qui concerne la vaccination concomitante et séquentielle, le GMFR spécifique au sérotype et les proportions de participants ayant un taux HAI (titre d'inhibition de l'hémagglutination) d'au moins 1:40 après 30 jours, ainsi que la proportion de participants ayant subi une séroconversion après 30 jours.

5.4.2. Analyse de l'étude

5.4.2.1. Population

Tableau 26. Caractéristiques des tous les participants vaccinés, STRIDE-5.

Participants dans la population	Groupe concomitant (n=536)		VPC 15 + VPP 23 (n=536)		Total (n=1 072)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sexe						
Masculin	239	(44,6)	249	(46,5)	488	(45,5)
Féminin	297	(55,4)	287	(53,5)	584	(54,5)
Âge (années)						
50 à 64 ans	268	(50,0)	268	(50,0)	536	(50,0)
65 à 74 ans	207	(38,6)	209	(39,0)	416	(38,8)
75 à 84 ans	54	(10,1)	53	(9,9)	107	(10,0)
85 ans et plus	7	(1,3)	6	(1,1)	13	(1,2)
Moyenne	64,2		64,2		64,2	
Écart-type (SD)	8,4		8,4		8,4	

Médiane	64,5	64,5	64,5
Intervalle	50 à 91	50 à 91	50 à 91

Tableau 27. Participants ayant des antécédents médicaux pré-spécifiés associées à un risque accru de maladie pneumococcique, STRIDE-5.

Nombre de facteurs de risque	Groupe concomitant (n=536)		VPC 15 + VPP 23 (n=536)		Total (n=1 072)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sans facteur de risque	318	(59,3)	316	(59,0)	634	(59,1)
Avec un facteur de risque	162	(30,8)	158	(29,5)	320	(29,9)
Avec deux ou plusieurs facteurs de risque	56	(10,4)	62	(11,6)	118	(11,0)

5.4.2.2. Immunogénicité

Tableau 28. Analyse des OPA MGT post-vaccination avec le vaccin antigrippal quadrivalent (QIV)

Sérotype pneumococcique	Groupe concomitant (N = 536)		Groupe séquentiel VPC 15 + VPP 23 (N = 536)		Rapport des MGT (Groupe concomitant / Groupe séquentiel) ab	Valeur p (unilatérale) ab
	n	GMT a	n	GMT a	(IC à 95 %)	
3	519	209,2	497	250,1	0,84 (0,72 – 0,97)	<0,001
6A	521	2056,4	496	2608,2	0,79 (0,66 – 0,94)	<0,001
7F	521	2399,2	496	3275,4	0,73 (0,63 – 0,85)	<0,001
8	519	1508,9	497	2135,7	0,71 (0,61 – 0,82)	<0,001
9N	522	5075,6	499	7566,0	0,67 (0,57 – 0,79)	<0,001
10A	524	3033,6	499	3966,2	0,76 (0,65 – 0,91)	<0,001
11A	519	2576,3	499	4051,1	0,64 (0,54 – 0,75)	0,002
12F	518	1869,9	499	2493,5	0,76 (0,62 – 0,94)	<0,001
15A	511	4670,6	458	6559,7	0,71 (0,60 – 0,85)	<0,001
15C	522	3426,0	493	4832,6	0,71 (0,60 – 0,83)	<0,001
16F	522	5371,5	498	7757,2	0,69 (0,59 – 0,81)	<0,001
17F	520	5783,8	497	7924,3	0,73 (0,62 – 0,86)	<0,001
19A	524	1830,1	498	2453,3	0,75 (0,65 – 0,85)	<0,001
20A	522	5172,2	498	6986,9	0,74 (0,63 – 0,87)	<0,001
22F	517	3194,9	490	4158,2	0,77 (0,65 – 0,91)	<0,001
23A	511	3358,2	486	4319,9	0,78 (0,63 – 0,96)	<0,001
23B	522	934,3	492	1664,5	0,56 (0,44 – 0,72)	0,177
24F	517	3517,6	494	4141,3	0,72 (0,61 – 0,86)	<0,001

31	522	2997,4	499	4390,6	0,68 (0,56 – 0,83)	<0,001
33F	500	9032,5	492	10765,1	0,84 (0,70 – 1,00)	<0,001
35B	522	7701,4	495	9940,2	0,77 (0,67 – 0,89)	<0,001

N = Nombre de participants randomisés et vaccinés ; n = Nombre de participants inclus dans l'analyse.

a Les GMT, IC à 95 % et valeurs p sont estimés à partir d'un modèle cLDA (analyse longitudinale contrainte).

b La non-infériorité est conclue si la borne inférieure de l'IC à 95 % pour le rapport des MGT (groupe concomitant / groupe séquentiel) est > 0,5 (valeur p unilatérale < 0,025).

Post-vaccination = 30 jours après la vaccination avec V116 (Jour 30 pour le groupe concomitant et Jour 59 pour le groupe séquentiel).

Tableau 29. Analyse des valeurs HAI GMT spécifiques aux souches du vaccin antigrippal quadrivalent (QIV)

Souche grippale	Groupe concomitant (n = 536)	Groupe séquentiel (n = 536)	Rapport des GMT (Groupe concomitant / Groupe séquentiel)	Valeur p (unilatérale) ab
	GMT ^a	GMT ^a	(IC à 95 %) ^{ab}	
A/H1N1	268,23	325,06	0,83 (0,70 – 0,97)	0,007
A/H3N2	128,07	163,06	0,79 (0,67 ^c – 0,93)	0,003
B/Victoria	70,02	85,66	0,82 (0,70 – 0,95)	0,009
B/Yamagata	31,80	35,86	0,89 (0,78 – 1,00)	<0,001

^a Les GMT, rapports de GMT, IC à 95 % et valeurs p sont estimés à partir d'un modèle cLDA (analyse longitudinale contrainte).

^b La non-infériorité est conclue si la borne inférieure de l'IC à 95 % pour le rapport des GMT (Groupe concomitant / Groupe séquentiel) est > 0,67 (valeur p unilatérale < 0,025).

^c La souche grippale A/H3N2 n'a pas satisfait au critère de non-infériorité, car la limite inférieure de l'IC à 95 % du rapport HAI GMT (Inhibition de l'hémagglutination titre moyen géométrique) était de 0,67 (arrondi à partir de 0,6659). Pour les participants de 65-74 ans la non-infériorité n'a pas été atteinte, avec des rapports des GMT pour cette souche de 0,80 (0,61 – 1,04). Pour les participants de ≥ 75 ans, la non-infériorité n'a pas été atteinte pour trois souches sur quatre, avec des rapports des GMT pour A/H3N2 de 0,96 (0,57 – 1,63), mais aussi pour les souches A/H1N1 [0,88 (0,54 – 1,44)] et A/H3N2 [0,96 (0,57 – 1,63)].

Postvaccination = 30 jours après la vaccination avec le vaccin antigrippal quadrivalent (QIV) (Jour 30 pour les deux groupes).

A/H1N1 = A/Victoria/2570/2019 IVR-215 (H1N1) ; A/H3N2 = A/Darwin/9/2021 SAN-010 (H3N2) ;

B/Victoria = B/Austria/1359417/2021 (lignée Victoria) ; B/Yamagata = B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata).

5.4.2.3. Tolérance

Tableau 30. Résumé des événements indésirables (EI), STRIDE-5.

Nombre de participants :	Groupe concomitant (n=534)		VPC 15 + VPP 23 (n=535)	
	n	(%)	n	(%)
Avec un ou plusieurs EI	395	(74,0)	375	(70,1)
– site d'injection	319	(59,7)	315	(58,9)

– systémique	279	(52,2)	298	(55,7)
Sans des EI	139	(26,0)	160	(29,9)
Avec des EI liés au vaccin	362	(67,8)	343	(64,1)
– site d'injection	319	(59,7)	314	(58,7)
– systémique	206	(38,6)	217	(40,6)
Avec des évènements indésirables graves (EIG)	10	(1,9)	17	(3,2)
Avec des EIG liés au vaccin	0	(0,0)	1	(0,2)
Qui sont décédés	1	(0,2)	2	(0,4)
Ont abandonné le vaccin en raison d'un EI	2	(0,4)	1	(0,2)
Ont abandonné le vaccin en raison d'un EI lié au vaccin	1	(0,2)	0	(0,0)
Ont abandonné le vaccin en raison d'un EIG	1	(0,2)	0	(0,0)
Ont abandonné le vaccin en raison d'un EIG lié au vaccin	0	(0,0)	0	(0,0)

À signaler que trois décès ont été rapporté : un dans le groupe d'intervention concomitante VPC 21+QIV (mélanome malin métastatique) et deux dans le groupe d'intervention séquentielle (choc septique et victime d'homicide). Aucun n'a été considéré comme lié au vaccin.

5.5. Description de l'étude STRIDE-6

5.5.1. Schéma d'étude

Étude de phase 3 visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité du vaccin VPC 21 chez 717 adultes âgés de 50 ans et plus qui étaient précédemment vaccinés avec un ou plusieurs vaccins pneumococques. Cette étude a été menée pendant la pandémie de COVID-19, en utilisant une approche fondée sur le risque pour évaluer et atténuer l'impact sur la conduite de l'étude.

5.5.1.1. Objectifs primaires

- Comparer, chez des adultes préalablement vaccinés avec d'autres vaccins antipneumococques, la sécurité et la tolérance du VPC 21 à d'autres schémas de vaccination antipneumococque chez les adultes âgées de 50 ans et plus qui étaient précédemment vaccinés avec un ou plusieurs vaccins pneumococques ;
- Évaluer le MGT OPA spécifique au sérotype 30 jours après la vaccination avec le VPC 21.

5.5.1.2. Objectifs secondaires

- Évaluer les IgG MGC spécifiques du sérotype 30 jours après la vaccination avec le VPC 21 chez des adultes préalablement vaccinés avec d'autres vaccins antipneumococques ;
- Évaluer le GMFR spécifique au sérotype et la proportion de participants qui obtiennent une augmentation d'au moins 4 fois des réponses OPA et IgG 30 jours après la

vaccination avec le VPC 21 chez des adultes préalablement vaccinés avec d'autres vaccins antipneumococciques.

5.5.2. Analyse de l'étude

5.5.2.1. Population

Tableau 31. Caractéristiques des tous les participants vaccinés, STRIDE-6.

Caractéristique	Cohorte 1 (n = 348)		Cohorte 2 (n = 259)		Cohorte 3 (n = 105)
	Vaccins reçus avant l'inclusion dans l'étude	VPP 23	VPP 23	VPC 13	VPC 13
Vaccins reçus pendant l'étude	VPC 21 (n = 229)	VPC 15 (n = 119)	VPC 21 (n = 174)	VPP 23 (n = 85)	VPC 21 (n = 105)
Sexe, n (%)					
Homme	112 (48,9 %)	59 (49,6 %)	74 (42,5 %)	36 (42,4 %)	50 (47,6 %)
Femme	117 (51,1 %)	60 (50,4 %)	100 (57,5 %)	49 (57,6 %)	55 (52,4 %)
Âge, ans, n (%)					
50–64	48 (21,0 %)	25 (21,0 %)	80 (46,0 %)	39 (45,9 %)	17 (16,2 %)
≥65	181 (79,0 %)	94 (79,0 %)	94 (54,0 %)	46 (54,1 %)	88 (83,8 %)
Moyenne	68,7	69,0	65,5	65,4	71,0
Temps écoulé depuis la dernière vaccination antipneumococciq, nombre (%)					
1–4 ans	108 (47,2)	54 (45,4)	135 (77,6)	66 (77,6)	78 (74,3)
5–9 ans	85 (37,1)	45 (37,8)	33 (19,0)	18 (21,2)	27 (25,7)
≥10 ans	36 (15,7)	20 (16,8)	6 (3,4)	1 (1,2)	0 (0,0)

Tableau 32. Participants ayant des antécédents médicaux pré-spécifiés associées à un risque accru de maladie pneumococciq, STRIDE-6.

Cohorte 1 (prior VPP 23)			
Nombre de participants	VPC 21	VPC 15	Total n=348

	(n=229)	(n=119)	
Participants sans facteur de risque	128 (55,9 %)	56 (47,1 %)	184 (52,9 %)
Participants avec un seul facteur de risque	74 (32,3 %)	42 (35,3 %)	116 (33,3 %)
Participants avec 2 facteurs de risque ou plus	27 (11,8 %)	21 (17,6 %)	48 (13,8 %)
Cohorte 2 (prior VPC 13)			
Nombre de participants	VPC 21 (n=174)	VPP 23 (n=85)	Total n=259
Participants sans facteur de risque	101 (58,0 %)	49 (57,6 %)	150 (57,9 %)
Participants avec un seul facteur de risque	57 (32,8 %)	24 (28,2 %)	81 (31,3 %)
Participants avec 2 facteurs de risque ou plus	16 (9,2 %)	12 (14,1 %)	28 (10,8 %)
Cohorte 3 à bras unique (prior tous les schémas)			
Nombre de participants	VPC 21 (n=105)		
Participants sans facteur de risque	57 (54,3 %)		
Participants avec un seul facteur de risque	34 (32,4 %)		
Participants avec 2 facteurs de risque ou plus	14 (13,3 %)		

Chaque catégorie large des antécédents médicaux inclut un ou plusieurs termes préférés basés sur MedDRA 26,0, Le nombre de facteurs de risque est calculé sur la base de la catégorie large.

5.5.2.2. Tolérance

Tableau 33. Tableau des événements indésirables (EI) par cohorte et vaccin administré

	Cohorte 1		Cohorte 2		Cohorte 3
Participants dans la population	VPC 21	VPC 15	VPC 21	VPP 23	VPC 21
Nombre total de participants	230	117	174	85	105
Avec un ou plusieurs EI	118 (51,3%)	75 (64,1%)	92 (52,9%)	56 (65,9%)	55 (52,4%)
- au site d'injection	93 (40,4%)	56 (47,9%)	75 (43,1%)	46 (54,1%)	46 (43,8%)
- systémiques	69 (30,0%)	44 (37,6%)	56 (32,2%)	29 (34,1%)	26 (24,8%)
Sans EI	112 (48,7%)	42 (35,9%)	82 (47,1%)	29 (34,1%)	50 (47,6%)
Avec des EI liés au vaccin*	107 (46,5%)	66 (56,4%)	87 (50,0%)	50 (58,8%)	49 (46,7%)
- au site d'injection	93 (40,4%)	56 (47,9%)	75 (43,1%)	46 (54,1%)	46 (43,8%)
- systémiques	50 (21,7%)	27 (23,1%)	46 (26,4%)	21 (24,7%)	26 (24,8%)
Avec des EIG	1 (0,4%)	4 (3,4%)	0 (0,0%)	3 (3,5%)	0 (0,0%)
Avec des EIG liés au vaccin	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Décédés	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

* Déterminés par l'investigateur comme étant liés au vaccin. Selon le protocole d'étude, tous les événements indésirables au site d'injection et la pyrexie (définie comme une température $\geq 38,0$ °C (100,4 °F) sollicitée du jour 1 au jour 5 post-vaccination) sont considérés comme liés au vaccin.

5.6. Description de l'étude STRIDE-7

5.6.1. Schéma d'étude

Étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité du vaccin VPC 21 par rapport à un comparateur actif (VPC 15 ou VPP 23), chez les sujets adultes infectés par le VIH.

Les sujets ont été randomisés selon un ratio (1 : 1) pour recevoir VPC 21 ou les comparateurs, VPC 15 à la deuxième visite ou VPP 23 à la cinquième visite (8e semaine).

Au total, 313 sujets ont été randomisés avec :

- 156 sujets dans le groupe traité par VPC 21 + placebo ;
- 157 sujets dans le groupe traité par VPC 15 + VPP 23 ;

Parmi les 313 sujets randomisés, 312 (99,7%) ont reçu au moins une dose de vaccin et 304 sujets (97,1 %) ont complété l'étude.

5.6.1.1. Objectifs primaires

- Comparer la sécurité et la tolérance de la VPC 21 administrée séquentiellement avec un placebo à la VPC 15 + VPP 23 chez les adultes âgées de 18 ans et plus et vivant avec le VIH ;
- Comparer les IgG MGC spécifiques au sérotype 30 jours après la vaccination avec la VPC 21 administrée de façon séquentielle avec un placebo à la VPC 15 + VPP 23 chez les adultes vivant avec le VIH.

5.6.1.2. Objectifs secondaires

- Comparer les IgG MGC spécifiques du sérotype 30 jours après la vaccination avec la VPC 21 administrée séquentiellement et un placebo à celles de la VPC 15 + VPP23 chez les personnes vivant avec le VIH ;
- Pour comparer le GMFR spécifique au sérotype et les proportions de participants présentant une augmentation d'au moins 4 fois du jour 0 au jour 30 après la vaccination séquentielle de VPC 21 et du placebo à celle de VPC 15 + VPP 23 chez les personnes vivant avec le VIH.

5.6.2. Analyse de l'étude

5.6.2.1. Population

Tableau 34. Caractéristiques des tous les participants vaccinés , STRIDE-7.

	VPC 21 + Placebo (n=156)	VPC 15 + VPP 23 (n=156)	Total (n=312)
Sexe			
Homme	114 (73,1 %)	107 (68,6 %)	221 (70,8 %)
Femme	42 (26,9 %)	49 (31,4 %)	91 (29,2 %)

Âge (années)			
18 à 29	16 (10,3 %)	18 (11,5 %)	34 (10,9 %)
30 à 39	46 (29,5 %)	29 (18,6 %)	75 (24,0 %)
40 à 49	41 (26,3 %)	42 (26,9 %)	83 (26,6 %)
50 à 64	44 (28,2 %)	55 (35,3 %)	99 (31,7 %)
≥ 65	9 (5,8 %)	12 (7,7 %)	21 (6,7 %)
Âge (statistiques)			
Moyenne	44,0	46,6	45,3
Écart type (SD)	12,6	12,3	12,5
Médiane	42,0	47,0	45,0
Plage (min–max)	20 à 86	19 à 73	19 à 86

Tableau 35. Participants ayant des antécédents médicaux pré-spécifiés associées à un risque accru de maladie pneumococcique, STRIDE-7.

Nombre de facteurs de risque	VPC 21 + Placebo (n=156)		VPC 15 + VPP 23 (n=156)		Total (n=312)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sans facteur de risque	91	(58,3)	87	(55,8)	178	(57,1)
Avec un facteur de risque	48	(30,8)	55	(35,3)	103	(33,0)
Avec deux ou plusieurs facteurs de risque	17	(10,9)	14	(9,0)	31	(9,9)

À signaler un décès par cause inconnue dans le groupe VPC 21 (à jour 65 après l'administration du placebo). Ce décès n'a pas été considéré comme lié au vaccin.

5.7. Description de l'étude STRIDE-8

5.7.1. Schéma d'étude

Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité du vaccin VPC 21 par rapport à un comparateur actif (VPC 15 + VPP 23), chez des adultes de 18 à 64 ans avec au moins une pathologie à risque d'infections à pneumocoques.

Les sujets ont été randomisés selon un ratio (3 : 1) pour recevoir VPC 21 à la deuxième visite + placebo à la cinquième visite (8e semaine) ou VPC 15 + VPP 23 aux semaines équivalentes.

5.7.1.1. Objectifs primaires

- Comparer la sécurité et la tolérance de la VPC 21 administrée séquentiellement avec un placebo à la VPC 15 + VPP 23 chez des adultes âgées de 18 à 64 ans avec au moins une pathologie à risque d'infections à pneumocoques ;

- Comparer les IgG MGC spécifiques au sérotype 30 jours après la vaccination avec la VPC 21 administrée de façon séquentielle avec un placebo à la VPC 15 + VPP 23 chez des adultes de 18 à 64 ans avec au moins une pathologie à risque d'infections à pneumocoques.

5.7.1.2. Objectifs secondaires

- Comparer les IgG MGC spécifiques du sérotype 30 jours après la vaccination avec la VPC 21 administrée séquentiellement et un placebo à celles de la VPC 15 + VPP23 chez des adultes de 18 à 64 ans avec au moins une pathologie à risque d'infections à pneumocoques ;
- Pour comparer le GMFR spécifique au sérotype et les proportions de participants présentant une augmentation d'au moins 4 fois du jour 0 au jour 30 après la vaccination séquentielle de VPC 21 et du placebo à celle de VPC 15 + VPP 23 chez des adultes de 18 à 64 ans avec au moins une pathologie à risque d'infections à pneumocoques.

5.7.2. Analyse de l'étude

5.7.2.1. Représentativité de la population étudiée par rapport à la population cible

Tableau 36. Caractéristiques des tous les participants vaccinés, STRIDE-8.

	VPC 21 + Placebo (n=386)	VPC 15 + VPP 23 (n=130)	Total (n=516)
Sexe			
Homme	208 (53,9 %)	75 (57,7 %)	283 (54,8 %)
Femme	178 (46,1 %)	55 (43,2 %)	233 (45,2 %)
Âge (années)			
18 à 49	119 (30,8 %)	41 (31,5 %)	160 (31,0 %)
50 à 64	267 (69,2 %)	89 (68,5 %)	356 (69,0 %)
Âge (statistiques)			
Moyenne	52,4	53,3	52,6
Écart type (SD)	9,6	8,9	9,4
Médiane	55,0	56,0	55,0
Plage (min–max)	18 à 64	22 à 64	18 à 64

Tableau 37. Participants ayant des antécédents médicaux pré-spécifiés associées à un risque accru de maladie pneumococcique, STRIDE-8.

Nombre de facteurs de risque	VPC 21 + Placebo (n=386)		VPC 15 + VPP 23 (n=130)		Total (n=516)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Avec un facteur de risque	254	(65,8)	90	(69,2)	344	(66,7)
Avec 2 ou plusieurs facteurs de risque	132	(34,2)	40	(30,8)	172	(33,3)

5.7.2.2. Tolérance

Tableau 38. Résumé des événements indésirables (EI).

	VPC 21 + Placebo (n=386)	VPC 15 + VPP 23 (n=130)
Participants dans la population	386	130
Avec un ou plusieurs EI	265 (68,7 %)	118 (90,8 %)
- au site d'injection	206 (53,4 %)	94 (72,3 %)
- systémiques	199 (51,6 %)	89 (68,5 %)
Sans EI	121 (31,3 %)	12 (9,2 %)
Avec EI liés au vaccin ¹	241 (62,4 %)	112 (86,2 %)
- au site d'injection	166 (43,0 %)	87 (66,9 %)
- systémiques	154 (39,9 %)	70 (53,8 %)
Avec des EIG	6 (1,6 %)	0 (0,0 %)
Avec des EIG liés au vaccin	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Décès	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Vaccin interrompu en raison d'un EI	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Vaccin interrompu pour un événement lié au vaccin	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Vaccin interrompu pour un événement grave	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Vaccin interrompu pour un événement grave lié au vaccin	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

5.8. Description de l'étude STRIDE-9

5.8.1. Schéma d'étude

Étude clinique de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par un comparateur actif (VPP 23), la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité du vaccin VPC 21 chez des adultes japonais de 65 ans et plus n'ayant jamais reçu de vaccin antipneumococcique.

Cette étude a été menée pendant la pandémie de COVID-19, en utilisant une approche fondée sur le risque pour évaluer et atténuer l'impact sur la conduite de l'étude²⁵.

Au total, 450 sujets ont été randomisés selon un ratio (1 : 1) pour recevoir VPC 21 ou les comparateurs, VPP 23, La randomisation a été stratifiée en fonction de l'âge des participants au moment de la randomisation (65 à 74 ans, 75 à 84 ans et ≥85 ans).

5.8.1.1. Objectifs primaires

- Comparer la sécurité et la tolérance du VPC 21 au VPP 23 chez des adultes âgés de 65 ans et plus n'ayant jamais été vaccinés ;
- Comparer la réponse OPA spécifique au sérotype 30 jours après la vaccination avec le VPC 21 au VPP 23 pour les 12 sérotypes communs aux deux vaccins plus sérotypes 15B et 15C ;

²⁵ L'infection par le COVID-19 devait être signalée conformément aux instructions du protocole relatives à la déclaration des EI et des EIG du protocole.

- Comparer les proportions de participants présentant une augmentation d'au moins 4 fois des réponses OPA spécifiques au sérotype du jour 0 au jour 30 après la vaccination avec le VPC 21 au VPP 23 pour les 9 sérotypes uniques du VPC 21 (à l'exclusion du sérotype 15C).

5.8.1.2. Objectifs secondaires

- La comparaison des MGT OPA spécifiques au sérotype 30 jours après la vaccination avec le VPC 21 à la VPP 23 pour les 8 sérotypes uniques de la VPC 21, plus le sérotype 6C ;
- La comparaison des IgG MGC spécifiques au sérotype 30 jours après la vaccination avec le VPC 21 au VPP 23 pour les 12 sérotypes communs aux deux vaccins et les 9 sérotypes uniques dans le VPC 21 ;
- Comparer les proportions de participants présentant une augmentation d'au moins 4 fois des réponses OPA spécifiques au sérotype du jour 0 au jour 30 après la vaccination avec le VPC 21 au VPP 23 pour les 12 sérotypes en commun avec les deux vaccins plus le 15C et les 2 sérotypes à réaction croisée dans le VPC 21 ;
- Comparer les proportions de participants présentant une augmentation d'au moins 4 fois des réponses IgG spécifiques au sérotype du jour 0 au jour 30 après la vaccination avec le VPC 21 au VPP 23 pour les 12 sérotypes communs aux deux vaccins et les 9 sérotypes uniques dans le VPC 21 ;
- Comparer le GMFR spécifique au sérotype dans les réponses OPA et IgG spécifiques au sérotype du jour 0 au jour 30 après la vaccination avec le VPC 21 au VPP 23 pour les 12 sérotypes en commun avec les deux vaccins et les 9 sérotypes uniques dans le VPC 21.

5.8.2. Analyse de l'étude

5.8.2.1. Population

Tableau 39. Caractéristiques des tous les participants vaccinés, STRIDE-9.

	VPC 21 (n=225)		VPP 23 (n=225)		Total (n=450)	
Sexe						
Homme	126	(56,0)	129	(57,3)	255	(56,7)
Femme	99	(44,0)	96	(42,7)	195	(43,3)
Âge (années)						
65 à 74	169	(75,1)	168	(74,7)	337	(74,9)
75 à 84	52	(23,1)	52	(23,1)	104	(23,1)
≥ 85	4	(1,8)	5	(2,2)	9	(2,0)
Moyenne	70,9		70,9		70,9	
Écart-type (SD)	5,7		5,6		5,7	
Médiane	70,0		69,0		70,0	
Plage	65 à 89		65 à 88		65 à 89	

Tableau 40. Participants ayant des antécédents médicaux pré-spécifiés associées à un risque accru de maladie pneumococcique, STRIDE-9.

Nombre de facteurs de risque	VPC 21 (n=225)		VPP 23 (n=225)		Total (n=450)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sans facteur de risque	167	(74,2)	167	(74,2)	334	(74,2)
Avec un facteur de risque	51	(22,7)	47	(20,9)	98	(21,8)
Avec 2 ou plusieurs facteurs de risque	7	(3,1)	11	(4,9)	18	(4,0)

5.8.2.2. Immunogénicité

Tableau 41. Ratios OPA MGT post-vaccination (VPC 21 / VPP 23) pour les sérotypes communs (population complète), STRIDE-9.

Sérotype	VPC 21		VPP 23		Ratio MGT (IC 95%) ^{ab}
	n	MGT ^a	n	MGT ^a	
3	224	157,5	224	167,9	0,94 (0,75 ; 1,17)
7F	225	2 648,7	225	2 442,6	1,08 (0,88 ; 1,33)
8	225	1 289,9	225	1 148,6	1,12 (0,93 ; 1,36)
9N	222	2 853,5	222	2 709,5	1,05 (0,86 ; 1,29)
10A	224	1 493,8	224	904,9	1,65 (1,28 ; 2,14)
11A	224	1 288,8	224	849,9	1,52 (1,20 ; 1,92)
12F	225	984,9	224	500,2	1,97 (1,43 ; 2,72)
17F	224	3 056,4	224	1 911,1	1,60 (1,28 ; 2,00)
19A	225	1 328,9	225	1 148,3	1,16 (0,93 ; 1,45)
20A	222	2 576,1	224	1 784,0	1,44 (1,18 ; 1,77)
22F	225	1 810,4	224	1 301,8	1,39 (1,10 ; 1,76)
33F	225	7 658,2	225	8 816,9	0,87 (0,68 ; 1,12)
15B	224	2 084,3	221	1 460,7	1,43 (1,07 ; 1,89)
15C	223	2 478,8	224	1 209,1	2,05 (1,56 ; 2,70)

^a Les MGT, le rapport MGT, l'IC à 95 % et la valeur p sont estimés à partir d'un modèle cLDA. Les sérotypes communs ont tous un p-Value <0,001.

^b Une conclusion de non-infériorité est basée sur la limite inférieure de l'IC à 95 % pour le rapport MGT estimé (VPC 21 / VPP 23) qui est > 0,5 (valeur p unilatérale < 0,025).

Tableau 42. Analyse des proportions de participants présentant une augmentation ≥4 fois des réponses OPA pour 8 sérotypes uniques (sauf le sérotype 15C) (population complète), STRIDE-9.

Sérotype	VPC 21 (N=225) Pourcentage de réponse observé (m/n)	VPP 23 (N=225) Pourcentage de réponse observé (m/n)	Différence en points de pourcentage (VPC 21 – VPP 23) Estimation (IC à 95 %) ^{ab}
----------	--	--	---

6A	72,8 (134/184)	45,3 (86/190)	27,6 (17,8 ; 36,9)
15A	59,7 (108/181)	26,0 (44/169)	33,7 (23,6 ; 43,0)
16F	50,3 (99/197)	11,9 (24/201)	38,5 (30,3 ; 46,4)
23A	57,6 (83/144)	27,9 (31/111)	29,5 (17,4 ; 41,1)
23B	82,1 (165/201)	43,7 (87/199)	38,3 (29,3 ; 46,7)
24F	42,9 (85/198)	16,0 (28/175)	27,1 (18,3 ; 35,5)
31	70,3 (154/219)	13,1 (28/214)	57,3 (49,3 ; 64,4)
35B	52,9 (117/221)	6,0 (13/218)	47,0 (39,5 ; 54,1)

^a La différence estimée, l'IC à 95 % et la valeur p sont basés sur la méthode stratifiée de Miettinen et Nurminen.

^b Une conclusion de supériorité est basée sur la borne inférieure de l'IC à 95 % pour la différence [VPC 21 – VPP 23] entre les pourcentages de participants avec une augmentation ≥ 4 fois du titre à 30 jours après la vaccination par rapport à avant la vaccination, cette différence étant >0 points de pourcentage (valeur p unilatérale $< 0,025$).

5.8.2.3. Tolérance

Tableau 43. Résumé des Effets Indésirables (EI) de tous les participants randomisés en tant que population traitée, STRIDE-9.

	VPC 21 (n = 225)	VPP 23 (n = 225)	Différence en % vs VPP 23 Estimation [IC à 95 %] ¹
Avec un ou plusieurs EI	86 (38,2 %)	100 (44,4 %)	-6,2 (-15,2 ; 2,9)
- au site d'injection	74 (32,9 %)	84 (37,3 %)	-4,4 (-12,9 ; 4,0)
- systémiques	37 (16,4 %)	38 (16,9 %)	-0,4 (-8,2 ; 7,3)
Sans EI	139 (61,8 %)	125 (55,6 %)	
Avec EI liés au vaccin²	64 (28,4 %)	81 (36,0 %)	-7,6 (-16,5 ; 1,5)
- au site d'injection	64 (28,4 %)	79 (35,1 %)	-6,7 (-15,4 ; 2,0)
- systémiques	27 (12,0 %)	30 (13,3 %)	-1,3 (-8,3 ; 5,6)
Avec EIG	1 (0,4 %) ³	0 (0,0 %)	0,4 (-1,2 ; 2,5)
Avec EIG liés au vaccin	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,0 (-1,7 ; 1,7)
Décès	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,0 (-1,7 ; 1,7)

¹ Les différences estimées et les intervalles de confiance sont calculés selon la méthode de Miettinen & Nurminen et sont fournis conformément au plan d'analyse statistique.

² Déterminé par l'investigateur comme étant lié au vaccin, Tous les événements indésirables au site d'injection et les épisodes de pyrexie (définis par une température maximale $\geq 100,4$ °F [38,0 °C] sollicitée du Jour 1 au Jour 5 après la vaccination) sont considérés comme liés au vaccin.

³ Infarctus lacunaire dans le groupe VPC 21, non lié au vaccin par l'investigateur.

Les événements indésirables signalés incluent les événements non graves survenus dans les 30 jours suivant la vaccination et les événements indésirables graves survenus du Jour 1 jusqu'à la fin de la participation à l'étude.

5.9. Description de l'étude STRIDE-10

5.9.1. Schéma d'étude

Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité du vaccin VPC 21 par rapport à un comparateur actif (VPP 23) chez les sujets naïfs de vaccination pneumococcique et âgés de 50 ans et plus.

Cette étude a été menée pendant la pandémie de COVID-19, sans qu'aucun changement n'ait été apporté à la conduite prévue de l'étude en raison de la pandémie.

Les 1 484 sujets ont été randomisés selon un ratio (1 : 1) pour recevoir VPC 21 ou VPP 23 :

- 741 sujets dans le groupe traité par VPC 21 ;
- 743 sujets dans le groupe de traité par VPP 23.

Parmi les 1 484 sujets randomisés, 1 480 ont reçu au moins une dose de vaccin et 1 468 sujets (98,9 %) ont complété l'étude (J30).

5.9.1.1. Objectifs primaires

Comparer la sécurité et la tolérance du VPC 21 avec le VPP 23 chez des adultes âgés de 50 ans et plus n'ayant jamais été vaccinés.

5.9.1.2. Objectifs secondaires

- Comparer la réponse OPA spécifique au sérotype au jour 30 après la vaccination avec la VPC 21 et la VPP 23 chez les adultes âgées de 50 ans et plus ;
- Comparer les proportions de participants présentant une augmentation d'au moins 4 fois des réponses OPA spécifiques au sérotype entre le jour 0 et le jour 30 suivant la vaccination avec la VPC 21 et la VPP 23 ;
- Évaluer les réponses OPA à réaction croisée spécifiques au sérotype du jour 0 au jour 30 suivant la vaccination avec la VPC 21 ;
- Comparer les IgG MGC spécifiques au sérotype au 30e jour suivant la vaccination avec la VPC 21 à la VPP 23 ;
- Comparer le GMFR spécifique au sérotype et les proportions de participants présentant une augmentation d'au moins 4 fois des réponses OPA et IgG spécifiques au sérotype du jour 0 au jour 30 suivant la vaccination avec la VPC 21 à la VPP 23.

5.9.2. Analyse de l'étude

5.9.2.1. Population

Tableau 44. Caractéristiques des tous les participants vaccinés, STRIDE-10.

Participants dans la population	VPC 21 (n=739)	(%)	VPP 23 (n=741)	(%)	Total (n=1 480)	(%)
Sexe						
Homme	332	44,9	331	44,7	663	44,8
Femme	407	55,1	410	55,3	817	55,2
Âge (années)						
50 à 64	342	46,3	342	46,2	684	46,2

65 à 74	326	44,1	328	44,3	654	44,2
≥75	71	9,6	71	9,6	142	9,6
Statistiques d'âge						
Moyenne	63,8		63,7		63,7	
Écart type (SD)	8,4		8,3		8,3	
Médiane	65,0		65,0		65,0	
Intervalle	50 à 90		50 à 88		50 à 90	

*Note : Des écarts importants par rapport au protocole ont été signalés pour 91 participants (6,1 % de l'échantillon total), répartis de manière égale entre les groupes d'intervention, et exclus de l'analyse.

Tableau 45. Participants ayant des antécédents médicaux pré-spécifiés associées à un risque accru de maladie pneumococcique, STRIDE-10.

Nombre de facteurs de risque	VPC 21 (n=739)		VPP 23 (n=741)		Total (n=1 480)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sans facteur de risque	112	(15,2)	119	(16,1)	231	(15,6)
Avec un facteur de risque	627	(84,8)	622	(74,2)	1 249	(84,4)

5.9.2.2. Immunogénicité

Tableau 46. Ratios OPA MGT post-vaccination (VPC 21 / VPP 23) pour les sérotypes communs et uniques.

Sérotypes communs	Ratio MGT (IC 95 %)a VPC 21 / VPP 23		
	50 à 64 ans	65 à 74 ans	75 ans et plus
	N = 342	N = 327	N = 71
3	0,98 (0,82 ; 1,17)	1,24 (1,02 ; 1,50)	1,01 (0,68 ; 1,51)
7F	1,25 (1,05 ; 1,49)	1,64 (1,33 ; 2,00)	2,26 (1,35 ; 3,79)
8	1,07 (0,91 ; 1,26)	1,27 (1,06 ; 1,53)	1,25 (0,83 ; 1,89)
9N	0,97 (0,82 ; 1,14)	1,31 (1,10 ; 1,57)	1,20 (0,76 ; 1,89)
10A	1,32 (1,10 ; 1,57)	1,83 (1,50 ; 2,24)	1,70 (1,14 ; 2,54)
11A	1,74 (1,48 ; 2,05)	2,45 (2,02 ; 2,97)	2,09 (1,42 ; 3,08)
12F	1,24 (1,02 ; 1,50)	1,93 (1,52 ; 2,44)	3,09 (1,48 ; 6,48)
17F	1,56 (1,31 ; 1,87)	2,52 (2,03 ; 3,11)	2,90 (1,83 ; 4,59)
19A	1,36 (1,16 ; 1,61)	1,47 (1,23 ; 1,77)	1,37 (0,87 ; 2,16)
20A	1,29 (1,08 ; 1,55)	2,12 (1,74 ; 2,58)	1,81 (1,17 ; 2,78)
22F	1,39 (1,15 ; 1,69)	1,68 (1,36 ; 2,08)	1,63 (1,03 ; 2,58)
33F	0,79 (0,65 ; 0,97)	0,93 (0,72 ; 1,21)	1,41 (0,80 ; 2,49)
Sérotypes uniques			
6A	2,88 (2,34 ; 3,54)	3,44 (2,68 ; 4,42)	5,46 (3,13 ; 9,55)
15A	3,75 (3,05 ; 4,61)	5,66 (4,54 ; 7,06)	5,66 (3,48 ; 9,22)

15C	2,66 (2,14 ; 3,30)	3,30 (2,59 ; 4,21)	2,58 (1,43 ; 4,67)
16F	3,79 (3,20 ; 4,49)	5,18 (4,27 ; 6,29)	5,90 (3,83 ; 9,08)
23A	4,55 (3,59 ; 5,77)	7,54 (5,65 ; 10,05)	5,78 (3,05 ; 10,95)
23B	12,24 (9,27 ; 16,15)	22,27 (16,36 ; 30,30)	17,35 (8,54 ; 35,27)
24F	2,99 (2,53 ; 3,53)	4,04 (3,24 ; 5,04)	2,80 (1,74 ; 4,52)
31	9,17 (7,42 ; 11,34)	15,94 (12,34 ; 20,59)	11,49 (6,86 ; 19,24)
35B	5,27 (4,53 ; 6,13)	6,67 (5,66 ; 7,86)	9,54 (6,53 ; 13,94)

^a Les MGT, le ratio des MGT et l'IC à 95 % sont estimés à partir d'un modèle cLDA.

5.9.2.3. Tolérance

Tableau 47. Résumé des Effets Indésirables (EI) de tous les participants randomisés en tant que population traitée.

	VPC 21 (n=739)	VPP 23 (n=741)
Avec un ou plusieurs événements indésirables	451 (61,0 %)	421 (56,8 %)
- Réaction au site d'injection	336 (45,5 %)	280 (37,8 %)
- Systémiques	310 (41,9 %)	308 (41,6 %)
Sans événement indésirable	288 (39,0 %)	320 (43,2 %)
Avec des événements indésirables liés au vaccin¹	395 (53,5 %)	354 (47,8 %)
- Réaction au site d'injection	336 (45,5 %)	280 (37,8 %)
- Systémiques	196 (26,5 %)	185 (25,0 %)
Avec des événements indésirables graves	22 (3,0 %)	18 (2,4 %)
Avec des événements indésirables graves liés au vaccin	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Décès	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Références bibliographiques

1. Agence européenne des médicaments. CAPVAXIVE solution injectable en seringue préremplie. Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (21-valent). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2025.
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/capvaxive-epar-product-information_fr.pdf
2. Haute Autorité de Santé. Elargissement des critères d'éligibilité à la vaccination antipneumococcique chez les adultes. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3586416/fr/elargissement-des-criteres-d-eligibilite-a-la-vaccination-antipneumococcique-chez-les-adultes-place-du-vaccin-prevenar-20-chez-les-adultes-seniors-tous-niveaux-de-risque-inclus-recommandation
3. Haute Autorité de Santé. Révision de la stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques chez les nourrissons, les enfants et les adultes. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3602010/fr/revision-de-la-strategie-de-vaccination-contre-les-infections-invasives-a-pneumocoques-chez-les-nourrissons-les-enfants-et-les-adultes-note-de-cadrage
4. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque. Place du vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé) chez l'adulte. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457458/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-pneumococcique-polyosidique-conjugué-20-valent-adsorbé-chez-l-adulte
5. European Medicines Agency. Capvaxive. Assessment report. Amsterdam: EMA; 2025.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/capvaxive-epar-public-assessment-report_en.pdf
6. Santé publique France. Bilan annuel 2023 : incidence des infections invasives à pneumocoque et impact de la vaccination. Saint-Maurice: SPF; 2025.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-a-pneumocoques.-bilan-2023>
7. Centre national de référence pneumocoques. Rapport annuel d'activité 2024. Année d'exercice 2023. Créteil: CNR pneumocoques; 2024.
<https://cnr-pneumo.com/docman/rapports/92-2023-epidemiologie-2022/file>
8. Platt HL, Bruno C, Buntinx E, Pelayo E, Garcia-Huidobro D, Barranco-Santana EA, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of an adult pneumococcal conjugate vaccine, V116 (STRIDE-3): a randomised, double-blind, active comparator controlled, international phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2024;24(10):1141-50.
[https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(24\)00344-x](https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(24)00344-x)
9. Haranaka M, Yono M, Kishino H, Igarashi R, Oshima N, Sawata M, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, V116, in Japanese healthy adults: a Phase I study. *Hum Vaccin Immunother* 2023;19(2):2228162.
<https://dx.doi.org/10.1080/21645515.2023.2228162>
10. Scott P, Haranaka M, Choi JH, Stacey H, Dionne M, Greenberg D, *et al.* A phase 3 clinical study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V116 in pneumococcal vaccine-experienced adults 50 years of age or older (STRIDE-6). *Clin Infect Dis* 2024;79(6):1366-74.
<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciae383>

11. World Health Organization. Correlates of vaccine-induced protection: methods and implications. Geneva: WHO; 2013.

https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/84288/WHO_IVB_13.01_eng.pdf?sequence=1

12. Wyplosz B, Fernandes J, Goussiaume G, Moïsi J, Lortet-Tieulent J, Vainchtock A, *et al.* Adults at risk of pneumococcal disease in France. *Infect Dis Now* 2021;51(8):661-6.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2021.07.006>

13. Advisory Committee on Immunization Practices, Kobayashi M, Leidner AJ, Gierke R, Xing W, Accorsi E, *et al.* Expanded recommendations for use of pneumococcal conjugate vaccines among adults aged ≥50 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2025;74(1):1-8.

<https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7401a1>

14. Advisory Committee on Immunization Practices, Kobayashi M, Leidner AJ, Gierke R, Farrar JL, Morgan RL, *et al.* Use of 21-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73(36):793-8.

<https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7336a3>

15. Agence de la santé publique du Canada. Recommandations sur l'utilisation des vaccins contre le pneumocoque chez les adultes, y compris le PNEU-C-21. Ottawa: ASPC; 2024.

<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-statement-recommendations-use-pneumococcal-vaccines-adults-pneu-c-21/ccni-declaration-2024-11-15.pdf>

16. Institut national de santé publique du Québec. Stratégie de prévention des infections pneumococques au Québec avec l'introduction des nouveaux vaccins conjugués. Québec: INSPQ; 2025.

<https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3661-infections-pneumococques-QC-vaccins-conjugues.pdf>

17. Bundesministerium für Soziales Gesundheit Pflege und Konsumentenschutz. Pneumokokken. Wien: BSGPK; 2025.

https://www.sozialministerium.gv.at/dam/jcr:a5e54180-4acb-46b3-a3cc-4515b4aa74e5/20250605_Pneumokokken-Kapitel_Impfplan.pdf

18. WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixtieth report. Geneva: WHO; 2013.

https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/89142/9789241209779_eng.pdf?sequence=1

19. World Health Organization. Duration of protection and revaccination. Geneva: WHO; 2008.

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/pneumococcus/ppv23_additional_summary_duration_protection_revaccination.pdf?sfvrsn=ddf846b_3

20. Sikjær MG, Pedersen AA, Wik MS, Stensholt SS, Hilberg O, Løkke A. Vaccine effectiveness of the pneumococcal polysaccharide and conjugated vaccines in elderly and high-risk populations in preventing invasive pneumococcal disease: a systematic search and meta-analysis. *Eur Clin Respir J* 2023;10(1):2168354.

<https://dx.doi.org/10.1080/20018525.2023.2168354>

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation mis sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
CIP	Code identifiant de présentation
CTV	Commission technique des vaccinations
DTP	Vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite
EI	Effets indésirables
EIG	Effets indésirables graves
ELISA	Test immuno-enzymatique (enzyme-linked immunosorbent assay)
GMFR	Geometric Mean Fold Rise
HAI	Inhibition de l'hémagglutination (hemagglutination-inhibition antibodies)
HAS	Haute Autorité de santé
HR	Hazard ratio
IgG	Immunoglobulines de type G
IIP	Infections invasives à pneumocoques
IP	Infections à pneumocoques
MGC	Moyenne géométrique des concentrations (en IgG)
MGT	Moyenne géométrique des titres (en anticorps)
OMS	Organisation mondiale de la santé
OPA	Activité opsonophagocytaire
PAC	Pneumonie aiguë communautaire
QIV	Vaccin anti-grippal inactivé quadrivalent
SD	Écart type (standard deviation)
SESPEV	Service Évaluation en santé publique et évaluation des vaccins
SNDS	Système national des données de santé
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPC	Vaccin pneumococcique conjugué
VPP	Vaccin pneumococcique polysaccharidique
VRS	Virus respiratoire syncytial

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

