



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque

Place du vaccin pneumococcique
polyosidique conjugué (20-valent,
adsorbé) chez l'adulte

Validé par le Collège le 27 juillet 2023

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque Place du vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé) chez l'adulte
Méthode de travail	AVIVAC
Objectif(s)	Définir la place du vaccin VPC 20 dans la stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	PFIZER SAS
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Diane LASTENNET sous la responsabilité de Clément PIEL, adjoint à la cheffe de service et Patricia MINAYA FLORES cheffe du service évaluation des interventions en santé publique et d'évaluation des vaccins
Recherche documentaire	Réalisée par Marina RENNESSON, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe du service SDV Service Documentation et Veille.
Auteurs	Antoine GEORGES, Diane LASTENNET chef.fe.s de projet, Comsar NDIAYE stagiaire, sous la responsabilité de Clément PIEL, adjoint à la cheffe de service et Patricia MINAYA FLORES cheffe du service évaluation des interventions en santé publique et d'évaluation des vaccins
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. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 27 juillet 2023
Actualisation	
Autres formats	

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – juillet 2023 – ISBN : 978-2-11-172075-6

Sommaire

Synthèse	4
Introduction	7
1. Contexte	8
1.1. Rappel clinique sur les infections à pneumocoques	8
1.2. Stratégie vaccinale actuelle	10
1.3. Situation épidémiologique en France	11
1.4. Couverture vaccinale	14
2. Informations générales sur le vaccin	15
2.1. Caractéristiques du vaccin	15
2.2. Autorisation de mise sur le marché	15
3. Données disponibles	18
3.1. Panorama des données disponibles	18
3.2. Immunogénicité	21
3.3. Interchangeabilité : étude B7471006	31
3.4. Tolérance	34
3.5. Co-administration	42
4. Recommandations internationales	48
5. Conclusion	50
Table des annexes	55
Références bibliographiques	61
Abréviations et acronymes	63

Synthèse

Le vaccin VPC 20 est un vaccin pneumococcique conjugué dirigé contre 20 sérotypes pneumococciques. Il a reçu une AMM européenne le 14 février 2022¹ dans l'immunisation active pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

En France, la vaccination antipneumococcique actuellement recommandée chez l'adulte dans la prévention des infections à pneumocoque cible les personnes immunodéprimées ainsi que les personnes non immunodéprimées à risque élevé d'infections invasives et de pneumonies². Deux vaccins pneumococciques sont disponibles et recommandés de manière séquentielle chez les sujets adultes à risque d'infection causées par la bactérie *Streptococcus pneumoniae* ; le vaccin conjugué 13-valent Prevenar 13 (VPC 13) (Laboratoires Pfizer) et le vaccin polysidique non conjugué 23-valent Pneumovax (VPP 23) (Laboratoires MSD).

Le laboratoire Pfizer a sollicité la HAS pour une demande d'intégration du vaccin VPC 20 dans la stratégie de vaccination actuellement recommandée de prévention des infections à pneumocoque dans la population adulte. L'objectif de ce rapport est d'évaluer l'ensemble des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles sur le vaccin VPC 20 afin de préciser sa place dans la stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque dans cette population.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération :

- Le contexte épidémiologique français chez l'adulte montrant une tendance à la hausse de l'incidence des infections invasives pneumococciques (IIP) principalement liée à l'augmentation de l'incidence des sérotypes non couverts par le vaccin conjugué VPC 13 (notamment les sérotypes 8, 12F, 22F inclus dans VPC 20 et VPP 23) et au sérotype 3 inclus dans le VPC 13, du fait d'une moindre protection du vaccin VPC 13 contre ce sérotype ;
- La couverture sérotypique du vaccin VPC 20, représentant 60% des infections à pneumocoque chez les 15 – 64 ans et 59% des infections à pneumocoque chez les personnes de 65 ans et plus en 2021 et la supériorité de l'immunogénicité d'un vaccin conjugué par rapport à un vaccin non conjugué.
- La stratégie de vaccination antipneumococcique actuelle chez les adultes immunodéprimés ou porteurs de certaines maladies chroniques, qui repose depuis 2018 sur un schéma séquentiel comprenant l'administration d'un vaccin conjugué 13-valent (VPC 13) et d'un vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent (VPP 23), ainsi que sur une revaccination par VPP 23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin. Ce délai de cinq ans a été recommandé par le HCSP du fait de l'immunité protectrice insuffisante au-delà de cinq ans après le VPP 23, de la fréquence des effets indésirables plus élevée et de la réponse immunitaire plus faible constatée en cas de revaccination lorsque l'intervalle entre deux injections est plus court ;
- L'immunité protectrice plus intense et plus durable consécutive à une injection de vaccin conjugué (VPC) pour la plupart des sérotypes (comparativement à celle observée avec le VPP 23) et le manque de données d'efficacité disponibles pour documenter la protection à long terme conférée par un VPC, ne permettant pas d'établir la nécessité d'une revaccination ;

¹ Agence européenne des médicaments. Apexxnar, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apexxnar-epar-product-information_fr.pdf

² Haut conseil de la santé publique. Avis du 10 mars 2017 relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque pour les adultes. Paris: HCSP; 2017. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=614>

- La couverture vaccinale observée chez les adultes éligibles à la vaccination antipneumococcique, très insuffisante et en baisse depuis l'introduction du schéma séquentiel, estimée à 4,5% en 2018 ³ (adultes immunodéprimés et/ou porteurs de certaines maladies chroniques) ;
- Les caractéristiques du VPC 20, constitué de 7 sérotypes additionnels par rapport au VPC 13. Ce vaccin contient également une protéine vectrice CRM 197 et 0,125 mg d'adjuvant à base de phosphate d'aluminium, à la différence du VPP 23 (non conjugué et non adjuvé) ;
- Les critères OMS pour l'évaluation des nouveaux vaccins conjugués pneumococciques, n'impliquant pas d'études d'efficacité clinique utilisant un placebo à titre de contrôle, mais uniquement des études d'immunogénicité comparatives selon un schéma d'étude de non-infériorité ;
- Les données d'immunogénicité chez les adultes ≥ 60 ans :
 - Démontrant la non-infériorité de VPC 20 *versus* VPC 13 pour les 13 sérotypes communément couverts ;
 - Démontrant la non-infériorité de VPC 20 *versus* VPP 23 pour 6 des 7 sérotypes complémentaires communément couverts ;
 - Ne démontrant pas la non-infériorité de VPC 20 *versus* VPC 13/VPP 23 pour le sérotype 8 (représentant 17,1% des IP en 2021 *versus* 10,9% en 2020, tout âge confondu). En l'absence de corrélat de protection, cette absence de démonstration ne permettant pas néanmoins de conclure à une moindre protection clinique conférée par le VPC 20 en comparaison au schéma actuel au regard de ce sérotype ;
- Les données de tolérance montrant un bon profil de tolérance du vaccin VPC 20, similaire à celui de VPC 13. La plupart des événements locaux et systémiques sollicités étaient d'intensité légère à modérée. Aucun événement indésirable grave relié à la vaccination n'a été signalé ;
- Les données d'immunogénicité et de tolérance concernant la co-administration de VPC 20 avec un vaccin contre la Covid-19 ou un vaccin antigrippal adjuvé suggérant que VPC 20 peut être administré conjointement avec ces deux vaccins ;
- L'étude de co administration ayant été conduite avec un vaccin antigrippal adjuvé, ces résultats, dont la pertinence clinique est inconnue, ne peuvent pas être extrapolés à l'ensemble des vaccins antigrippaux, en particulier les vaccins antigrippaux actuellement utilisés en France qui ne contiennent pas d'adjuvant ;
- Les données d'interchangeabilité entre les vaccins VPC 20, VPC 13 et VPP 23 montrant une réponse immunitaire induite par le vaccin VPC 20 numériquement plus élevée pour les 20 sérotypes chez les sujets ayant reçu préalablement VPC 13 seul en comparaison à celles ayant reçu au préalable le VPP 23 seul ou le schéma séquentiel VPC 13 et VPP 23.

Au terme de son évaluation, la HAS considère que le vaccin VPC 20 peut être intégré dans la stratégie vaccinale française pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies à pneumocoque chez les personnes à risque âgées de 18 ans et plus.

La HAS estime que les bénéfices supplémentaires conférés par l'ajout de sept sérotypes ainsi qu'une simplification du schéma vaccinal justifie l'utilisation préférentielle du vaccin VPC 20 seul en remplacement du schéma VPC 13 – VPP 23 actuellement en vigueur. La HAS ne recommande donc plus l'utilisation des vaccins VPC 13 et VPP 23 chez l'adulte.

³ Wyplosz B, Fernandes J, Sultan A, Roche N, Roubille F, Loubet P, *et al.* Pneumococcal and influenza vaccination coverage among at-risk adults: a 5-year French national observational study. *Vaccine* 2022;40(33):4911-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.06.071>.

La HAS espère ainsi que cette simplification du schéma de vaccination permettra de faire progresser la couverture vaccinale, actuellement très insuffisante chez les adultes éligibles à la vaccination antipneumococcique. La HAS rappelle également que, compte tenu de l'immunité plus intense et plus durable consécutive à une injection de vaccin conjugué (comparativement à celle observée avec le VPP 23), la nécessité d'une revaccination avec une dose ultérieure de VPC 20 n'est pas établie à ce jour. Par conséquent, la HAS insiste sur l'importance de conduire des études, notamment d'efficacité en vie réelle, pour documenter la protection à long terme conférée par un vaccin polysidique conjugué (VPC). Elle rappelle en outre qu'à la différence du vaccin polysidique non conjugué, les vaccins conjugués sont efficaces sur le portage et peuvent induire une immunité de groupe en cas de couverture vaccinale élevée.

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

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

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

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

Introduction

Le vaccin VPC 20 est un vaccin pneumococcique conjugué dirigé contre 20 sérotypes pneumococciques. Il a reçu une AMM européenne le 14 février 2022 (1) dans l'immunisation active pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

En France, la vaccination antipneumococcique actuellement recommandée chez l'adulte dans la prévention des infections à pneumocoque cible les personnes immunodéprimées ainsi que les personnes non immunodéprimées à risque élevé d'infections invasives et de pneumonies (2). Deux vaccins pneumococciques sont disponibles et recommandés de manière séquentielle chez les sujets adultes à risque d'infections causées par la bactérie *Streptococcus pneumoniae* ; le vaccin conjugué 13-valent Prevenar 13 (VPC 13) (Laboratoires Pfizer) et le vaccin polysidique non conjugué 23-valent Pneumovax (VPP 23) (Laboratoires MSD).

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

- Les personnes non antérieurement vaccinées reçoivent la primo-vaccination pneumococcique par une dose de VPC 13 suivie d'une dose de VPP 23 ;
- Les personnes qui n'ont reçu antérieurement que le vaccin VPP 23 peuvent recevoir une injection de VPC 13 si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an ; l'injection ultérieure du VPP 23 est pratiquée avec un délai minimal de cinq ans par rapport à la date d'injection du VPP 23 ;
- Les personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC 13 - VPP 23 peuvent recevoir une nouvelle injection de VPP 23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin

Le nouveau vaccin VPC 20 diffère du vaccin Prevenar 13 par sa composition sérotypique. Il contient sept sérotypes additionnels en plus des 13 sérotypes contenus dans le vaccin Prevenar 13.

Le laboratoire Pfizer a sollicité la HAS pour une demande d'intégration du vaccin VPC 20 dans la stratégie de vaccination actuellement recommandée de prévention des infections à pneumocoque dans la population adulte. L'objectif de ce rapport est d'évaluer l'ensemble des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles sur le vaccin VPC 20 afin de préciser sa place dans la stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoques dans cette population.

1. Contexte

1.1. Rappel clinique sur les infections à pneumocoques

Les infections à pneumocoques sont causées par *Streptococcus pneumoniae*, une bactérie commensale des voies respiratoires supérieures (rhinopharynx) et opportuniste. Le rhinopharynx de l'Homme constitue son habitat naturel et son pouvoir pathogène est plus important chez les personnes présentant une ou plusieurs pathologies chroniques (diabète, pathologies pulmonaires, pathologies cardiaques, alcoolisme, personnes immunodéprimées, VIH/SIDA etc.), La transmission est interhumaine par contact direct et étroit avec une personne infectée ou porteuse (3).

Le pneumocoque est enveloppé d'une capsule polysaccharidique qui participe à sa pathogénicité (en s'opposant à l'opsono-phagocytose) et définit ses différents sérotypes dont plus de 90 identifiés à ce jour (3). Parmi ces sérotypes, une trentaine circulent chez l'homme entraînant des infections plus ou moins graves selon leur localisation et selon le statut immunitaire de la personne infectée. Les pneumocoques peuvent être responsables d'infections dans de nombreuses localisations du corps : l'oreille moyenne (otite) chez les enfants, les sinus (sinusite) chez l'adulte, les enveloppes du cerveau (méningite), le sang (bactériémie) et les poumons (pneumonie). Lorsque les pneumocoques diffusent dans un site normalement stérile, tel que le sang (bactériémie ou septicémie) ou les méninges (méningites), les infections à pneumocoques sont dites invasives (IIP).

1.1.1. Infections non invasives à pneumocoques

Les infections à pneumocoques sont dites non invasives quand elles sont localisées au niveau des voies respiratoires hautes et basses sans bactériémie. La bactérie peut se propager au-delà du rhinopharynx de manière contiguë pour provoquer des infections de la sphère ORL ou être aspirée par les poumons causant une pneumonie (4).

1.1.1.1. Infections à pneumocoques de la sphère ORL

Elles surviennent majoritairement chez les enfants de moins de 2 ans en raison de l'instabilité du microbiote à cet âge (5). Il peut s'agir de rhinopharyngite, de sinusite, d'amygdalite ou d'otite moyenne aiguë. Cette dernière représente la plus fréquente des infections bactériennes chez l'enfant à travers le monde (6). Elle est le plus souvent bénigne et peut être spontanément résolutive. L'antibiothérapie n'est pas systématiquement indiquée en raison des enjeux actuels de lutte contre les résistances bactériennes (7).

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

1.1.1.2. Pneumonies aiguës communautaires (PAC) bactériémique

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

Chez les adultes, la présentation clinique la plus fréquente des infections à pneumocoques est la pneumonie et le pneumocoque est le principal agent pathogène responsable des PAC. D'après une revue de la littérature publiée en 2012, réalisée sur la base de données épidémiologiques européennes, 37,2% des PAC en France étaient liées au pneumocoque (8).

Une étude prospective observationnelle française, l'étude CAPA, a estimé, entre 2011 et 2012 (n = 886 patients), que l'incidence des PAC dans la population française adulte était de 4,7/1 000 habitants (9).

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

Les PAC sont associées à un risque de mortalité à long terme. Une étude rétrospective française réalisée sur les données du PMSI et ayant inclus les sujets de plus de 50 ans hospitalisés pour une PAC en 2014 a estimé à 9,2% la mortalité hospitalière des pneumonies à pneumocoque, et à 19,8% au cours de l'année suivant l'épisode (10).

1.1.2. Infections invasives

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

La mortalité des infections à pneumocoques varie de 10 à 30% selon les études et augmente avec l'âge et la présence de facteurs de risque (3).

1.1.3. Facteurs favorisant des IP

Les infections à pneumocoque (IP) touchent le plus souvent les jeunes enfants, les personnes âgées et les personnes atteintes de maladies chroniques ou qui suivent un traitement qui diminue leurs défenses immunitaires contre les infections. En effet, le risque de survenue d'une infection à pneumocoques est multiplié par 4 en présence d'une pathologie chronique, telle qu'un diabète, une pathologie pulmonaire, une pathologie cardiaque ou un alcoolisme et par 23 à 48 chez les patients immunodéprimés du fait d'un cancer ou d'une infection par le VIH/SIDA (3).

Le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a défini trois niveaux de risque des infections invasives à pneumocoques mis à part le risque propre aux nourrissons (2).

Le risque faible : concerne les personnes immunocompétentes non affectées par une des pathologies les exposant particulièrement. Dans ce groupe, l'incidence des IP augmente seulement avec l'âge.

Le risque intermédiaire : personnes immunocompétentes atteintes des pathologies sous-jacentes suivantes :

- Cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque
- Insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème
- Asthme sévère sous traitement continu
- Insuffisance rénale
- Hépatopathies chroniques de toutes origines
- Diabète non équilibré par le simple régime
- Patients présentant une brèche ostéoméningée ou candidats à des implants

Le risque élevé : personnes immunodéprimées

- Aspléniques ou hypo spléniques (incluant les syndromes drépanocytaires majeurs)
- Atteints de déficits immunitaires héréditaires
- Infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique
- Sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne

- Transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide
- Greffés de cellules souches hématopoïétiques
- Traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique
- Atteints de syndrome néphrotique

Les infections à pneumocoques sont causées par *Streptococcus pneumoniae*, une bactérie commensale des voies respiratoires supérieures et opportuniste dont plus de 90 sérotypes ont été identifiés. En France, les pneumocoques sont la première cause de pneumopathie bactérienne communautaire et de méningite bactérienne chez l'adulte. La mortalité des infections à pneumocoques varie de 10 à 30% selon les études et augmente avec l'âge et la présence de facteurs de risque.

1.2. Stratégie vaccinale actuelle

La stratégie de vaccination antipneumococcique actuelle chez les adultes immunodéprimés ou porteurs de certaines maladies chroniques repose depuis 2018 sur un schéma séquentiel comprenant l'administration d'un vaccin conjugué 13-valent (VPC 13) et d'un vaccin pneumococcique polysaccharidique non conjugué 23-valent (VPP 23), et prévoit une revaccination par VPP 23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin. Ce délai de cinq ans a été recommandé par le HCSP du fait de l'immunité protectrice insuffisante au-delà de cinq ans après le VPP 23, de la fréquence des effets indésirables plus élevée et de la réponse immunitaire plus faible constatées en cas de revaccination lorsque l'intervalle entre deux injections est plus court.

1.2.1. Recommandations générales

Conformément au calendrier vaccinal 2023 (11), la vaccination est recommandée chez l'adulte pour les patients à risque et s'adresse aux personnes suivantes :

1. Patients immunodéprimés (patients concernés par les recommandations de vaccination des immunodéprimés) ;
 - Aspléniques ou hypospléniques (incluant les syndromes drépanocytaires majeurs) ;
 - Atteints de déficits immunitaires héréditaires ;
 - Infectés par le VIH ;
 - Patients présentant une tumeur solide ou une hémopathie maligne ;
 - Transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ;
 - Greffés de cellules souches hématopoïétiques ;
 - Traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ;
 - Atteints de syndrome néphrotique.
2. Patients non immunodéprimés porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'Infection Invasive à Pneumocoque (IIP) :
 - Cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ;
 - Insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème ;
 - Asthme sévère sous traitement continu ;
 - Insuffisance rénale ;
 - Hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non ;

- Diabète non équilibré par le simple régime ;
- Patients présentant une brèche ostéo-méningée, un implant cochléaire ou candidats à une implantation cochléaire

Les schémas vaccinaux pour les adultes à risque élevé d'infections à pneumocoque, quel que soit le risque sont les suivants :

- Les personnes non antérieurement vaccinées reçoivent la primo-vaccination pneumococcique par une dose de VPC 13 suivie d'une dose de VPP 23 ;
- Les personnes qui n'ont reçu antérieurement que le vaccin VPP 23 peuvent recevoir une injection de VPC 13 si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an ; l'injection ultérieure du VPP 23 est pratiquée avec un délai minimal de cinq ans par rapport à la date d'injection du VPP 23 ;
- Les personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC 13 - VPP 23 peuvent recevoir une nouvelle injection de VPP 23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin.

Par ailleurs, l'immunité protectrice plus intense et plus durable consécutive à une injection de vaccin conjugué (VPC) pour la plupart des sérotypes (comparativement à celle observée avec le VPP 23) et le manque de données d'efficacité disponibles pour documenter la protection à long terme conférée par un VPC, ne permettant pas d'établir la nécessité d'une revaccination. En outre, à la différence du vaccin polysidique non conjugué, les vaccins conjugués sont efficaces sur le portage et peuvent induire une immunité de groupe en cas de couverture vaccinale élevée.

1.3. Situation épidémiologique en France

Les infections invasives à pneumocoques font l'objet d'une surveillance renforcée. Cette surveillance est assurée par une collaboration entre Santé publique France, le Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP) et le réseau de biologistes des laboratoires de bactériologie des centres hospitaliers Epibac (surveillance des infections invasives bactériennes) (3), mais aussi au niveau européen (12). Les estimations les plus récentes issues des données du réseau Epibac concernent les données épidémiologiques de l'année 2020 (3).

1.3.1. Infection invasive à pneumocoque (IIP)

1.3.1.1. Tous sérotypes confondus

Selon l'analyse de Santé publique France (3), l'introduction du vaccin VPC 13 dans le calendrier vaccinal du nourrisson en 2010 a été suivie jusqu'en 2014 d'une diminution des infections invasives à pneumocoques chez les enfants de moins de 2 ans ciblés par les recommandations vaccinales, et, par un effet d'immunité de groupe, également chez les enfants plus âgés et les adultes.

Entre 2015 et 2019, une tendance à la hausse de l'incidence a ensuite été observée principalement liée à l'augmentation de l'incidence de plusieurs sérotypes non inclus dans le vaccin conjugué 13-valent (VPC 13) (notamment les sérotypes 8, 12F, 22F chez les adultes, et le sérotype 24F chez les enfants) et au sérotype 3 inclus dans le VPC 13, du fait d'une moindre protection du vaccin contre ce sérotype.

Suite à l'émergence de la Covid-19 et à la mise en place de mesures barrières sur le territoire en 2020, une forte baisse de l'incidence a été observée dans l'ensemble des classes d'âge (Figure 1).

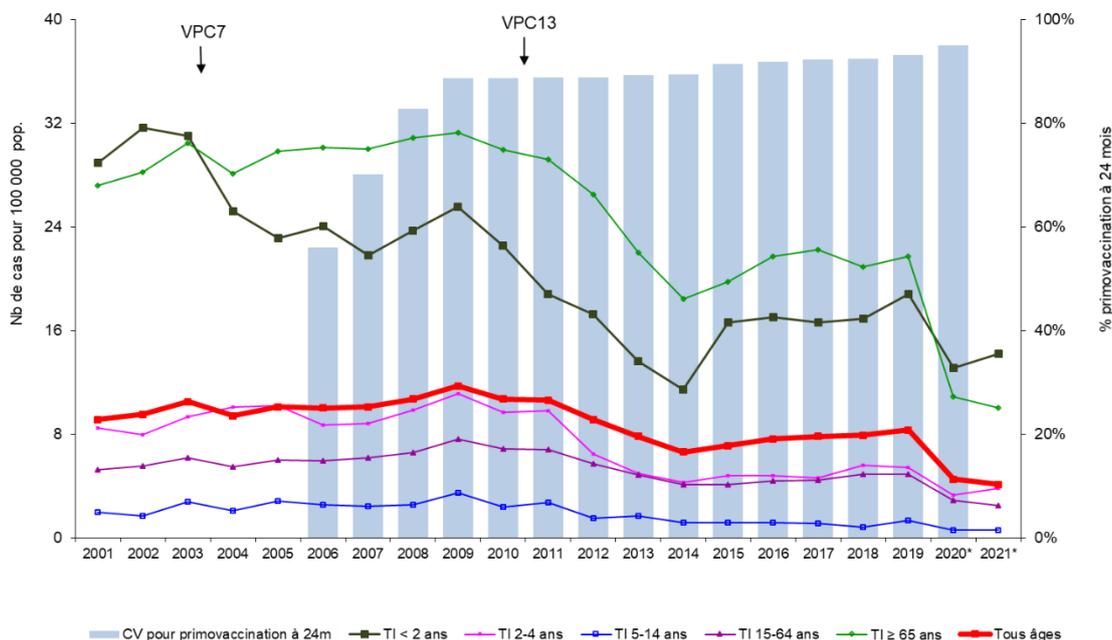


Figure 1 : Taux d'incidence des IIP selon l'âge et couverture vaccinale chez les 24 mois entre 2001 et 2021. Source : Santé publique France, 2022 (3)

1.3.1.2. Par sérotype

En 2021, chez les personnes âgées de 15 à 64 ans, les sérotypes 8 et 3 représentaient respectivement 23% et 9,7% des infections à pneumocoque (versus 14,4% et 9,7% en 2020 respectivement). Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, les sérotypes 8 et 3 représentaient respectivement 16% et 14,4% des infections à pneumocoque (versus 13,4% et 11,7% en 2020 respectivement). Ces deux sérotypes sont les plus fréquemment responsables d'IIP dans ces tranches d'âges. Le sérotype 3 est actuellement couvert par le vaccin VPC 13 tandis que le sérotype 8 n'est couvert que par le vaccin VPP 23.

En 2020 chez les adultes âgés de 65 ans et plus, les principaux sérotypes observés étaient les sérotypes 8 (non inclus dans le vaccin VPC 13, inclus dans VPC 20 et VPP 23) et 3 (inclus dans les trois vaccins) représentant respectivement 15,38% et 11,37% des bactériémies et 10,24% et 9,45% des méningites (Tableau 1).

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

Séro-types	3	8	10A	11A	12F	15A	15B/C	19A	22F	23A	23B	24F	33F	35F	35B	9N	19F
NC						X				X	X	X		X	X		
VPC 13	X							X									X
VPC 20	X	X	X	X	X		X	X	X				X				X

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

En 2020, chez les 65 ans et plus, les sérotypes couverts par le vaccin VPC 20 représentaient 59% des méningites et 60% des bactériémies (contre 24% et 23 % pour VPC 13 et 67% et 68% pour VPP 23). (Tableau 2) selon l'analyse de Santé publique France.

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

Tableau 2 - Couverture sérotypique des différents vaccins pour les infections "invasives" (méningites et bactériémies) chez l'enfant et l'adulte en 2020 (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

Groupe d'âge	Couverture sérotypique							
	Méningites				Bactériémies			
	N	VPC 13	VPC 20	VPP 23	N	VPC 13	VPC 20	VPP 23
16 – 64 ans	73	14%	49%	66%	121	21%	58%	71%
≥ 65 ans	54	24%	59%	67%	178	23%	60%	68%

1.3.1.3. Résistance aux antibiotiques

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

D'après les données du réseau EPIBAC (Santé publique France)⁴, tous âges confondus, l'incidence des bactériémies à pneumocoques a diminué entre 1998-2002 et 2020 et cette diminution s'est accompagnée d'une diminution de la prévalence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines responsables de bactériémies, qui est passée entre 2001 et 2020 de 46% à 36%, de 29% à 15%, et de 15% à 9% respectivement pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime.

Chez l'adulte, les fréquences des principales souches de sensibilité diminuée à la pénicilline sont listées dans le Tableau 3.

⁴ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/articles/epibac>

Tableau 3 - Fréquence des sérotypes des principales souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L) en 2020 chez l'adulte (Source : CNRP 2021)

Sérotipe	Bactériémies (n=598)	Méningites (n=241)	Total (n=839)	Vaccin(s) incluant le sérotipe
8	15,38%	10,24%	13,90%	VPC 20, VPP 23
3	11,37%	9,45%	10,82%	VPC 13, VPC 20, VPP 23
24F	5,69%	0,79%	4,28%	NON VACCINAL
23B	3,68%	6,3%	4,43%	NON VACCINAL
10A	1,34%	6,30%	2,76%	VPC 20, VPP 23
11A	5,35%	5,51%	5,40%	VPC 20, VPP 23
12F	3,68%	5,51%	4,21%	VPC 20, VPP 23
22F	6,35%	3,15%	5,43%	VPC 20, VPP 23
33F	2,34%	0,79%	1,89%	VPC 20, VPP 23
19F	4,68%	3,94%	4,47%	NON VACCINAL
23A	2,34%	8,66%	4,16%	NON VACCINAL
15A	3,34%	3,94%	3,51%	NON VACCINAL
19A	2,68%	1,57%	2,36%	VPC 13, VPC 20, VPP 23
15B/C	1,34%	3,94%	2,09%	VPC 20, VPP 23
35F	3,34%	0,79%	2,61%	NON VACCINAL
35B	3,34%	3,94%	3,51%	NON VACCINAL
9N	6,35%	7,09%	6,56%	VPP 23

1.4. Couverture vaccinale

Selon l'étude transversale de Wyplosz *et al.* de 2022 (13), financée par Pfizer, ayant utilisé les données de l'Assurance maladie (SNDS – SNIRAM) récoltées entre 2014 et 2018 chez plus de 4 millions d'adultes à risque, la couverture vaccinale anti pneumococcique complète était de 4,5% dans la population éligible française. Cette couverture variait entre 2,9% chez les personnes porteuses de maladies chroniques (n = 3 634 594), et 18,8% chez les personnes immunodéprimées (n = 570 035). Cette étude a également mis en évidence une baisse de la couverture vaccinale anti pneumococcique (7,8% en 2017 vs 2,9% en 2018) des adultes porteurs de maladies chroniques lors du changement de schéma de vaccination en 2017 (passant d'une dose unique de VPP 23 à un schéma séquentiel VPC 13 – VPP 23).

2. Informations générales sur le vaccin

2.1. Caractéristiques du vaccin

2.1.1. Classification

Le vaccin VPC 20 est un vaccin pneumococcique polysidique conjugué à la protéine vectrice CRM 197 et adsorbé sur phosphate d'aluminium utilisé comme adjuvant. Ce vaccin conjugué contient les 20 sérotypes suivants : 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B/C, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F et 33F.

Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques des vaccins VPC 13 ET VPC 20

Vaccin	Prevenar 13 (VPC 13)	VPC 20
Sérotypes	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F	VPC 13 + 8 +10A + 11A + 12F + 15B/C + 22F + 33F
Protéine vectrice	CRM197	CRM197
Adjuvant	Phosphate d'aluminium (0,125 mg)	Phosphate d'aluminium (0,125 mg)

2.1.2. Présentation et technique d'administration du vaccin

Le vaccin VPC 20 se présente sous forme de suspension injectable en seringue préremplie.

Une dose (0,5 ml) VPC 20 doit être administrée par voie intramusculaire uniquement, de préférence dans le muscle deltoïde, en prenant soin d'éviter l'injection dans ou à proximité des nerfs et des vaisseaux sanguins.

2.1.3. Conservation

La durée de conservation est de 24 mois.

Le vaccin est à conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Les seringues préremplies doivent être conservées au réfrigérateur, horizontalement, afin de réduire le temps de remise en suspension.

Ne pas congeler. Éliminer le vaccin s'il a été congelé.

D'un point de vue microbiologique, une fois sorti du réfrigérateur, le vaccin doit être utilisé immédiatement.

Les données de stabilité indiquent que le vaccin est stable pendant 96 heures lorsqu'il est conservé à des températures comprises entre 8°C et 25°C ou pendant 72 heures lorsqu'il est conservé à des températures comprises entre 0°C et 2°C. À la fin de ces périodes, VPC 20 doit être utilisé ou éliminé. Ces données sont destinées à guider les professionnels de la santé en cas d'excursion de température temporaire uniquement.

2.2. Autorisation de mise sur le marché

2.2.1. Indications

VPC 20 est indiqué dans l'immunisation active pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

VPC 20 doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

2.2.2. Posologie et schéma vaccinal

2.2.2.1. Personnes âgées de 18 ans et plus

VPC 20 doit être administré en dose unique aux personnes âgées de 18 ans et plus.

La nécessité d'une revaccination avec une dose ultérieure de VPC 20 n'a pas été établie. Aucune donnée sur la vaccination séquentielle avec d'autres vaccins pneumococciques ou une dose de rappel n'est disponible pour VPC 20. D'après l'expérience clinique acquise avec VPC 13, si l'utilisation du Pneumovax [PPSV23] est jugée appropriée, VPC 20 doit être administré en premier.

2.2.2.2. Populations particulières

Il n'existe aucune donnée avec VPC 20 dans les populations particulières.

Les données disponibles issues des études cliniques menées avec VPC 13 sont limitées chez les adultes présentant un risque plus élevé d'infection pneumococcique, soit des personnes immunodéprimées, soit après une greffe de moelle osseuse.

Sur la base de ces données, l'EMA a recommandé la posologie suivante pour VPC 13 :

- Il a été recommandé aux personnes présentant un risque plus élevé d'infection pneumococcique (par exemple, les personnes atteintes de drépanocytose ou d'infection par le VIH), y compris celles qui ont déjà été vaccinées avec 1 ou plusieurs doses de VPP 23, de recevoir au moins 1 dose de VPC 13 ;
- Chez les personnes ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le schéma vaccinal recommandé avec VPC 13 comprenait 4 doses, de 0,5 ml chacune. La primo-vaccination comprenait 3 doses, la première dose étant administrée 3 à 6 mois après la GCSH et avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses. Une dose de rappel était recommandée 6 mois après l'administration de la troisième dose.

2.2.3. Contre-indications

VPC 20 est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés dans le RCP ou à l'anatoxine diphtérique (1).

2.2.4. Co-administration

VPC 20 peut être administré en même temps que le vaccin contre la grippe saisonnière (QIV ; antigène de surface, inactivé, avec adjuvant). Chez les sujets présentant des affections sous-jacentes associées à un risque élevé de développement d'une maladie pneumococcique pouvant engager le pronostic vital, il peut être envisagé de respecter un intervalle entre les administrations du QIV et de VPC 20 (d'environ 4 semaines, par exemple).

Au cours de l'étude randomisée, en double aveugle (B7471004), menée chez des adultes âgés de 65 ans et plus, la réponse immunitaire a été non inférieure, cependant des titres numériquement plus faibles ont été observés pour tous les sérotypes pneumococciques inclus dans VPC 20 en cas d'administration concomitante avec le vaccin contre la grippe saisonnière (QIV, antigène de surface, inactivé, avec adjuvant) par rapport à VPC 20 administré seul. La pertinence clinique de ce résultat est inconnue.

VPC 20 peut être administré en même temps qu'un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la Covid-19.

Il n'existe aucune donnée concernant l'administration concomitante de VPC 20 avec d'autres vaccins. Des vaccins injectables différents doivent toujours être administrés dans des sites de vaccination différents. VPC 20 ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins/médicaments dans la même seringue.

3. Données disponibles

3.1. Panorama des données disponibles

Le développement clinique du vaccin VPC 20 repose sur huit essais cliniques évaluant l'immunogénicité et la tolérance du vaccin chez des sujets âgés de plus de 18 ans naïfs de vaccination antipneumococcique ou préalablement vaccinés par les vaccins VPC 13 et VPP 23. L'efficacité clinique du vaccin VPC 20 n'a pas été évaluée. Les études menées ont permis d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance du vaccin VPC 20 comparativement au vaccin VPC 13 pour les 13 sérotypes communs et à la stratégie VPP13/VPP 23 pour les 7 sérotypes additionnels. Contrairement à la population pédiatrique où une concentration seuil en anticorps de 0,35 µg/ml est corrélée à une efficacité clinique, il n'existe pas de corrélats de protection chez l'adulte à ce jour.

- **Etude B7471001** : étude de phase I, randomisée, contrôlée avec observateur en aveugle menée chez des adultes de 18-49 ans naïfs de toute vaccination antipneumococcique afin de décrire le profil de tolérance et l'immunogénicité du vaccin VPC 20.
- **Etude B7471002** : étude de phase II, multicentrique, randomisée, contrôlée, en double-aveugle chez des sujets de 60-64 ans naïfs de toute vaccination antipneumococcique conçue pour évaluer la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité du vaccin VPC 20 afin de générer des données pour la conception d'étude de phase III dans le cadre du développement clinique du vaccin VPC 20.
- **Etude B7471005** : étude de phase Ib, randomisée, contrôlée, en double-aveugle menée chez des adultes de 18-49 ans naïfs de toute vaccination antipneumococcique afin de décrire le profil de tolérance et l'immunogénicité du vaccin VPC 20.
- **Etude B7471007** : étude pivot de phase III, multicentrique, randomisée en double aveugle menée chez des adultes naïfs de vaccination évaluant l'immunogénicité du vaccin VPC 20 comparativement au vaccin VPC 13 et VPP 23. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans la revue *Clinical Infectious Diseases* (14).
- **Etude B7471006** : étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert évaluant l'immunogénicité et la tolérance du vaccin VPC 20 chez des sujets ayant reçu une dose de VPP 23 au moins 5 ans avant l'inclusion ou une dose de VPC 13 ou ayant reçu un schéma séquentiel avec VPC 13 puis VPP 23.
- **Etude B7471008** : étude de phase III multicentrique, randomisée en double aveugle évaluant la tolérance du vaccin VPC 20 ainsi que la consistance de lot (immunogénicité du vaccin dans 3 lots). Cette étude a fait l'objet d'une publication dans la revue *Vaccine* (15).
- **Etude B7471004** : étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée aux USA, chez des adultes ≥ 65 ans stratifiés selon leur statut vaccinal à l'inclusion (naïfs, VPP 23 seul, VPC 13 seul ou schéma séquentiel VPC 13 + VPP 23), évaluant l'immunogénicité et la tolérance de VPC 20 et du vaccin contre la grippe saisonnière dans le cadre d'une administration conjointe.
- **Etude B7471026** : étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée aux USA, chez des adultes ≥ 65 ans évaluant l'immunogénicité et tolérance des vaccins VPC 20 et BNT162b2 dans le cadre d'une administration conjointe.

Tableau 5 - Panorama des études d'immunogénicité de VPC 20

	B7471001	B7471002	B7471005	B7471007	B7471006	B7471008	B7471004	B7471026
Pays	Etats-Unis	Etats-Unis	Etats-Unis	Etats-Unis, Suède	Etats-Unis, Suède	Etats-Unis	Etats-Unis	Etats-Unis
Phase (type de données)	Phase I, randomisée, contrôlée, observateur en aveugle Tolérance et immunogénicité	Phase II multicentrique, randomisée, contrôlée, en double-aveugle Tolérance et immunogénicité	Phase Ib, randomisée, contrôlée, en double-aveugle Tolérance et immunogénicité	Phase III multicentrique, randomisée en double aveugle Immunogénicité	Phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert Immunogénicité et tolérance	Phase III multicentrique, randomisée en double aveugle Tolérance	Phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle Immunogénicité et tolérance (coadministration VPC 20 + Vaccin antigrippal)	Phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle Immunogénicité et tolérance (coadministration VPC 20 + BNT162b2)
Population d'étude	N = 66 18-49 ans naïfs de toute vaccination antipneumococcique	N = 444 60 – 64 ans naïfs de toute vaccination antipneumococcique	N = 104 18-49 ans naïfs de toute vaccination antipneumococcique et d'origine japonaise	N = 3 489 ≥18 ans Naïfs de toute vaccination antipneumococcique	N = 875 ≥ 65 ans préalablement vaccinés par VPC 13 et/ou VPP 23	N = 1 710 18-49 ans naïfs de toute vaccination antipneumococcique	N = 1796 ≥ 65 ans stratifiées selon le statut vaccinal (naïfs, VPP 23 seul, VPC 13 seul ou schéma séquentiel VPC 13 + VPP 23)	N = 570 ≥ 65 ans naïfs de toute vaccination anti pneumococcique
Période d'inclusion	Nov 2016 – sept 2017	Oct 2017 – avril 2018	Aout 2018 – fev 2019	2018 - 2020	2019 - 2020	2019 - 2020	2020 - 2021	2021
Schéma vaccinal	Une dose unique de VPC 20 ou placebo	VPC 20/ placebo : n = 222 VPC 13/VPP 23 : n = 222	Une dose unique de : -VPC 20 -c7vPnC -Prevenar (groupe contrôle)	Cohorte 1 (≥60 ans) -VPC 20/placebo : n = 1514 -VPC 13/VPP 23 : n = 1495 Cohorte 2 (50-59 ans) -VPC 20 : n = 334	Cohorte A : n = 375 sujets préalablement par VPP 23 ≥ 1 an à ≤ 5 ans avant l'inclusion et non vaccinés par VPC 13	VPC 20 Lot 1 : n = 489 VPC 20 Lot 2 : n = 490 VPC 20 Lot 3 : n = 486 VPC 13 : n = 245	Cohorte 1 (n = 898) : - J0 : VPC 20 + VGS ; - J30 : solution saline Cohorte 2 (n = 898) :	Cohorte 1 témoin : VPC 20 + solution saline (n = 191) Cohorte 2 témoin : BNT162b2 + solution saline (n = 189) Cohorte 3 coadministration :

	B7471001	B7471002	B7471005	B7471007	B7471006	B7471008	B7471004	B7471026
Pays	Etats-Unis	Etats-Unis	Etats-Unis	Etats-Unis, Suède	Etats-Unis, Suède	Etats-Unis	Etats-Unis	Etats-Unis
				-VPC 13 : n = 111 Cohorte 3 (18-49 ans) -VPC 20 : n = 336 -VPC 13 : n = 112	Cohorte B : n = 375 sujets préalablement vaccinés par VPC 13 \geq 6 mois avant l'inclusion et non vaccinés par VPP 23, randomisés Cohorte C : n = 124 sujets préalablement vaccinés par un schéma séquentiel avec VPC 13 puis VPP 23 (VPP 23 \geq 1 an avant l'inclusion)		- J0 : VGS + solution saline - J30 : VPC 20	VPC 20 + BNT162b2 (n = 190) :

3.2. Immunogénicité

3.2.1. Etude B7471001

Il s'agit d'une étude de phase I randomisée, contrôlée, en aveugle avec un plan parallèle à deux bras. Environ 66 adultes âgés de 18 à 49 ans sans antécédents de vaccination antipneumococcique ont été randomisés en 1:1 pour recevoir une dose unique du vaccin VPC 20 ou de Tdap (contrôle).

Les résultats d'immunogénicité ont montré que l'administration du vaccin VPC 20 induisait une augmentation des MGT OPA et des IgG spécifiques pour les 20 sérotypes du vaccin 1 mois après la vaccination chez les adultes en bonne santé (Tableau 6).

Tableau 6 - Evaluation de l'immunogénicité de VPC 20 – MGT OPA et GMFR

Séro-type	Cohorte	Avant vaccination			1 mois après vaccination			1 mois après vaccination/avant vaccination		
		N	MGT	IC 95%	N	MGT	IC 95%	N	Ratio des MGT	IC 95%
1	VPC 20	32	12	8,8 - 15,1	32	417	271,3 - 642,5	32	36,3	23,76 – 55,41
	Tdap	31	11	8,8 - 14,8	31	11	8,9 - 14,6	31	1,0	0,96 – 1,04
3	VPC 20	32	8	6,4 - 10,0	32	51	36,6 - 70,0	32	6,3	4,41 – 8,98
	Tdap	31	11	8,0 - 15,0	31	11	7,9 - 14,4	31	1,0	0,91 – 1,05
4	VPC 20	28	29	13,4 - 60,6	28	4625	2643,7 - 8089,9	28	162,1	66,73 – 393,93
	Tdap	26	37	15,1 - 90,1	26	29	12,7 - 64,7	26	0,8	0,56 – 1,07
5	VPC 20	32	15	14,1 - 15,7	32	190	111,4 - 325,7	32	12,8	7,40 – 22,14
	Tdap	30	15	14,1 - 16,8	30	15	14,1 - 15,7	30	1,0	0,87 – 1,07
6A	VPC 20	31	57	32,1 - 100,1	31	9131	5966,3 - 13976	31	161,1	75,54 – 343,71
	Tdap	24	67	29,3 - 151,8	24	51	24,9 - 104,1	24	0,8	0,61 – 0,95
6B	VPC 20	31	158	69,3 - 360,1	31	13539	9629,3 - 19035	31	85,7	36,10 – 203,48
	Tdap	28	179	70,4 - 455,0	28	184	71,6 - 470,5	28	1,0	0,91 – 1,15
7F	VPC 20	29	136	82,9 - 222,9	29	3269	2296,7 - 4653,3	29	24,0	13,52 – 42,75
	Tdap	26	290	154,7 - 542,3	26	281	155,1 - 508,4	26	1,0	0,85 – 1,11
9V	VPC 20	29	237	131,0 - 429,3	29	6112	4942,9 – 7557,3	29	25,8	14,17 – 46,89
	Tdap	27	351	171,9 - 717,9	27	486	228,0 – 1035,4	27	1,4	0,92 – 2,09
14	VPC 20	30	136	57,1 - 323,5	30	7304	4995,5 – 10679	30	53,7	20,84 – 138,59
	Tdap	27	331	145,0 - 754,8	27	487	216,5 – 1094,3	27	1,5	1,05 – 2,05
18C	VPC 20	29	121	46,2 - 315,2	29	3963	2857,8 – 5496,4	29	32,8	12,18 – 81,82
	Tdap	26	120	50,2 - 285,4	26	135	51,9 – 350,1	26	1,1	0,93 – 1,36
19A	VPC 20	29	27	15,6 - 47,1	29	1035	697,7 – 1535,5	29	38,2	19,68 – 74,00
	Tdap	30	45	24,4 - 81,5	30	40	23,0 – 69,5	30	0,9	0,68 – 1,17
19F	VPC 20	31	71	37,8 - 134,1	31	2699	1684,1 – 4324,9	31	37,9	18,45 – 77,86
	Tdap	29	83	45,4 - 151,1	29	59	33,7 – 103,3	29	0,7	0,50 – 1,02

Séro-type	Cohorte	Avant vaccination			1 mois après vaccination			1 mois après vaccination/avant vaccination		
		N	MGT	IC 95%	N	MGT	IC 95%	N	Ratio des MGT	IC 95%
23F	VPC 20	28	23	9,7 - 53,3	28	2744	1722,3 – 4371,1	28	120,5	52,12 – 278,58
	Tdap	25	18	8,6 - 36,3	25	19	9,0 – 41,0	25	1,1	0,98 – 1,21
8	VPC 20	30	24	13,1 - 42,2	30	949	690,1 – 1304,5	30	40,3	22,60 – 72,03
	Tdap	27	31	16,9 - 55,4	27	32	17,0 – 62,0	27	1,1	0,75 – 1,48
10A	VPC 20	26	209	78,2 - 557,4	26	6537	4498,1 – 9498,7	26	31,3	10,94 – 89,54
	Tdap	31	316	145,3 - 688,2	31	305	142,6 – 650,7	31	1,0	0,70 – 1,31
11A	VPC 20	31	802	451,9 - 1423,2	31	5675	3793,4 – 8491,1	31	7,1	3,96 – 12,64
	Tdap	31	1062	672,5 - 1676,9	31	1152	676,6 – 1960,0	31	1,1	0,71 – 1,66
12F	VPC 20	26	56	28,5 - 109,1	26	18039	11720 – 27765	26	323,6	145,99 – 717,43
	Tdap	24	47	27,2 - 82,8	24	44	26,6 – 72,6	24	0,9	0,82 – 1,05
15B	VPC 20	28	47	23,8 - 93,1	28	4922	2684,1 – 9024,4	28	104,6	50,15 – 218,12
	Tdap	27	51	24,9 - 105,0	27	52	25,9 – 103,6	27	1,0	0,77 – 1,32
22F	VPC 20	26	495	238,1 - 1027,2	26	19038	11443 – 31672	26	38,5	15,57 – 95,16
	Tdap	27	610	289,1 - 3220,0	27	597	280,2 – 1271,4	27	1,0	0,72 – 1,34
33F	VPC 20	29	2015	1261,5 - 3220,0	29	15070	9502,6 – 23901	29	7,5	3,65 – 15,34
	Tdap	28	1920	1258,7 - 2929,1	28	2359	1681,4 – 3310,7	28	1,2	0,89 – 1,70

3.2.2. Etude B7471002

Il s'agit d'une étude de phase II, multicentrique, randomisée, contrôlée, en double aveugle, avec un schéma parallèle à deux bras, menée chez environ 440 adultes âgés de 60 à 64 ans sans antécédents de vaccination antipneumococcique. Les participants ont été randomisés en 1:1 pour recevoir une première vaccination avec soit :

- une dose unique de VPC 20 (Vaccination 1) suivie 1 mois plus tard par l'administration d'un placebo (Vaccination 2), ou
- une dose unique de VPC 13 (Vaccination 1) suivie 1 mois plus tard d'une dose de VPP 23 (Vaccination 2) (groupe témoin).

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

Pour les 13 sérotypes communs avec VPC 13, les IC95% des MGT 1 mois après la vaccination se chevauchaient dans les 2 groupes de vaccination.

Pour les 7 sérotypes additionnels, les IC95% des MGT 1 mois après la première vaccination dans le groupe VPC 20/ solution saline et 1 mois après la seconde vaccination dans le groupe VPC 13/VPP 23 ne se chevauchaient pas pour les sérotypes 10A, 15B, 22F et 8. Les moyennes géométriques des anticorps OPA 1 mois après la vaccination avec VPC 20 dans le groupe VPC 20/solution saline étaient supérieures aux moyennes géométriques des anticorps OPA 1 mois après la vaccination avec VPP

23 dans le groupe VPC 13/VPP 23, mais les moyennes géométriques des anticorps OPA dans le groupe VPC 20/ solution saline étaient inférieures à la moyenne géométrique des anticorps OPA dans le groupe VPC 13/VPP 23 pour le sérotype 8.

La proportion de participants du groupe VPC 20 et du groupe témoin ayant augmenté par ≥ 2 fois et ≥ 4 fois leur titres d'anticorps OPA un mois après la vaccination pour les 20 sérotypes s'étendait de 72,1% (IC95% 65,4-78,2) à 92,9% (IC95% 88,2-96,2) et de 53,5% (IC95% 46,3-60,6) à 90,2% (IC95%84,9-94,1) respectivement.

Tableau 7 – Evaluation de l'immunogénicité de VPC 20 vs VPC 13/VPP 23 - Comparaison des GMT OPA des 7 sérotypes additionnels contenus dans VPC 20.

Séro- types	Groupes	Avant la vaccination			1 mois après la 1 ^{ère} ou la 2 ^{nde} vaccination		
		n	GMT	(95% IC)	n	GMT	(95% IC)
8	VPC 20/placebo	206	20	(16,1 ; 24,2)	207	740	(598,0 ; 915,7)
	VPC 13/VPP 23	204	21	(17,0 ; 26,5)	200	1150	(944,4 ; 1401,6)
10A	VPC 20/placebo	198	54	(39,1, 73,4)	201	2604	(2096,4, 3234,4)
	VPC 13/VPP 23	198	57	(41,2, 79,9)	197	988	(731,2, 1335,5)
11A	VPC 20/placebo	202	288	(219,2, 378,9)	197	3210	(2613,2, 3943,8)
	VPC 13/VPP 23	183	292	(216,3, 393,2)	200	3007	(2443,0, 3700,3)
12F	VPC 20/placebo	193	52	(42,0, 64,3)	200	6571	(5022,2, 8597,3)
	VPC 13/VPP 23	20	60	(47,3, 75,1)	191	4290	(3190,8, 5769,1)
15B	VPC 20/placebo	205	32	(27,0, 38,8)	205	1889	(1434,7, 2488,3)
	VPC 13/VPP 23	203	33	(28,0, 39,8)	200	720	(530,8, 975,9)
22F	VPC 20/placebo	192	110	(80,5, 149,2)	201	6286	(5025,0, 7863,2)
	VPC 13/VPP 23	196	164	(121,6, 221,6)	189	3513	(2824,8, 4367,7)
33F	VPC 20/placebo	190	379	(287,9, 500,2)	185	5584	(4374,1, 7128,0)
	VPC 13/VPP 23	194	430	(333,1, 555,9)	181	3940	(3136,2, 4950,9)

3.2.3. Etude B7471005

Il s'agit d'une étude de phase Ib, randomisée, contrôlée, en double aveugle, portant sur la tolérance et l'immunogénicité du vaccin VPC 20 et du vaccin VPC7, menée chez des adultes japonais résidant aux États-Unis. L'étude comportait un plan parallèle à trois bras chez environ 99 adultes en bonne santé, âgés de 18 à 49 ans, sans antécédents de vaccination antipneumococcique. Les participants ont été recrutés et randomisés de manière égale pour recevoir une dose unique de VPC 20, de VPC7 ou de VPC 13 (groupe témoin). L'objectif de cette étude était de décrire la tolérance et l'immunogénicité de deux candidats vaccins dont le vaccin VPC 20 chez des adultes japonais afin de soutenir le développement clinique au Japon de ces candidats vaccins. Les résultats d'immunogénicité ont montré qu'une dose du vaccin VPC 20 induisait, un mois après la vaccination, une augmentation des MGT OPA pour les 20 sérotypes couverts par le vaccin. Cette augmentation variait entre 6,1 fois (sérotypes 3 et 11A) à 192,7 fois (sérotype 15B). La proportion des participants du groupe VPC 20 ayant présenté une augmentation ≥ 4 fois des titres OPA pour les 20 sérotypes 1 mois après la vaccination allait de 54,8 % (sérotype 7F) à 97,0 % (sérotype 23F).

3.2.4. Etude B7471007

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, conduite aux Etats-Unis et en Suède entre 2018 et 2020, évaluant la sécurité et l'immunogénicité du vaccin VPC 20 comparativement aux vaccins VPC 13 et VPP 23 chez des sujets naïfs de vaccination antipneumococcique.

L'objectif principal de l'étude en termes d'immunogénicité était de démontrer la non-infériorité de VPC 20 comparativement au vaccin VPC 13 pour les 13 sérotypes couverts par VPC 13, et comparativement au vaccin VPP 23 pour les 7 sérotypes additionnels couverts par VPC 20 chez les participants de plus de 60 ans. Les objectifs secondaires de l'étude étaient de comparer les réponses immunitaires des participants plus jeunes (18-49 ans et 50-59 ans) aux réponses observées chez les plus de 60 ans.

Les participants de l'étude ont été répartis dans trois cohortes selon plusieurs tranches d'âge (cohorte 1 \geq 60 ans ; cohorte 2 entre 50 et 59 ans ; cohorte 3 entre 18 et 49 ans) et randomisés dans le groupe VPC 20 ou le groupe contrôle selon le schéma suivant :

- Dans la cohorte 1 (\geq 60 ans) : 2 injections au cours de l'étude, soit 1 dose de VPC 20 et 1 dose de solution saline, soit une dose de VPC 13 suivie d'une dose de VPP 23 afin de maintenir l'administration en aveugle.
- Dans les cohortes 2 et 3 (<60 ans) : 1 dose de VPC 20 ou une dose de VPC 13

3.2.4.1. Résultats de la cohorte 1 : sujets \geq 60 ans

Au total 3009 sujets ont été inclus dans la Cohorte 1 ; parmi eux, 2997 sujets ont reçu une dose de VPC 20 ou de VPC 13 et 2835 (94,2%) ont terminé l'étude. L'âge médian dans cette population était de 63 ans (écarts : 60 à 91 ans) et 59,3% étaient des femmes.

VPC 20 vs VPC 13 :

Chez les adultes de plus de 60 ans, **la non-infériorité du vaccin VPC 20 comparativement à VPC 13/VPP 23 a été démontré pour les 13 sérotypes communs aux deux vaccins** ; la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) du ratio des moyennes géométriques des anticorps OPA un mois après la vaccination de l'ensemble des sérotypes étant supérieure à 0,5 (Tableau 8).

Tableau 8 : Moyenne géométrique des titres OPA et ratio des moyennes géométriques un mois après la vaccination (par VPC 20 ou VPC 13 + VPP 23), pour les 13 sérotypes inclus dans VPC 13

Sérotipe	VPC 20			Groupe contrôle VPC 13/VPP 23			Comparaison	
	N	MGT	IC95%	N	MGT	IC95%	Ratio MGT	IC95%
1	1430	123,4	112,3-135,5	1419	153,8	140,2-168,8	0,80	0,71-0,90
3	1415	40,7	38,0-43,6	1411	47,8	44,7-51,2	0,85	0,78-0,93
4	1415	508,7	456,5-566,9	1409	626,9	563,5-697,4	0,81	0,71-0,93
5	1418	91,6	83,4-100,5	1395	109,7	100,1-120,3	0,83	0,74-0,94
6A	1403	889,0	795,0-994,1	1390	1165,1	1043,3-1301,0	0,76	0,66-0,88
6B	1413	1115,2	1003,1-1239,8	1401	1341,3	1208,5-1488,8	0,83	0,73-0,95
7F	1409	968,8	887,0-1058,3	1391	1129,2	1034,7-1232,4	0,86	0,77-0,96
9V	1399	1455,5	1317,5-1608,0	1391	1567,8	1420,5-1730,5	0,93	0,82-1,05
14	1418	746,7	679,0-821,2	1408	746,7	679,8-820,1	1,00	0,89-1,13
18C	1420	1252,6	1123,1-1397,0	1403	1482,3	1330,5-1651,5	0,85	0,74-0,97

Sérotype	VPC 20			Groupe contrôle VPC 13/VPP 23			Comparaison	
	N	MGT	IC95%	N	MGT	IC95%	Ratio MGT	IC95%
19A	1420	517,9	472,2-568,0	1398	645,3	588,9-707,1	0,80	0,71-0,90
19F	1421	265,8	240,2-294,1	1403	333,3	301,5-368,3	0,80	0,70-0,91
23F	1424	276,5	242,5-315,2	1409	335,1	294,4-381,4	0,83	0,70-0,97

Une augmentation des MGT OPA spécifiques aux 13 sérotypes a été observée un mois après la vaccination dans les deux groupes de l'étude. Selon les sérotypes, cette augmentation variait d'un facteur 4,8 à un facteur 34,3 dans le groupe VPC 20 et de 5,8 à 42,6 dans le groupe VPC 13/VPP 23 (Tableau 9).

Tableau 9 : Moyenne géométrique des OPA avant la vaccination et un mois après la vaccination pour les 13 sérotypes communs (population d'immunogénicité évaluable pour les 13 sérotypes inclus dans VPC 13, Cohorte 1)

Sérotype	Groupe	Avant la vaccination	1 mois après la 1ère dose	1 mois après la 1ère dose / avant la vaccination
		MGT (IC95%)	MGT IC95%	Ratio (IC95%)
1	VPC 20	12,0 (11,5-12,5)	150,6 (138,1-164,3)	12,6 (11,5-13,8)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	12,1 (11,6-12,6)	186,2 (170,7-203,1)	15,4 (14,1-16,8)
3	VPC 20	9,0 (8,6-9,4)	43,6 (40,8-46,5)	4,8 (4,5-5,2)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	8,6 (8,3-9,0)	50,1 (47,0-53,5)	5,8 (5,4-6,2)
4	VPC 20	19,8 (18,3-21,4)	617,9 (559,2-682,8)	31,2 (27,8-34,9)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	19,0 (17,6-20,4)	745,4 (675,2-822,9)	39,3 (35,1-44,1)
5	VPC 20	16,7 (16,2-17,1)	101,6 (93,3-110,7)	6,1 (5,6-6,6)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	17,2 (16,7-17,8)	123,4 (113,2-134,4)	7,2 (6,6-7,8)
6A	VPC 20	29,2 (27,5-31,0)	1000,9 (903,4-1109,0)	34,3 (30,7-38,3)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	31,1 (29,1-33,1)	1322,5 (1194,3-1464,4)	42,6 (38,2-47,5)
6B	VPC 20	51,6 (47,5-55,9)	1227,6 (1112,3-1354,9)	23,8 (21,3-26,6)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	57,0 (52,5-61,9)	1511,6 (1369,1-1668,9)	26,5 (23,7-29,6)
7F	VPC 20	85,5 (81,1-90,1)	1039,8 (959,5-1126,8)	12,2 (11,1-13,3)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	91,2 (86,3-96,5)	1228,5 (1132,7-1332,4)	13,5 (12,3-14,8)
9V	VPC 20	146,4 (136,5-157,2)	1609,8 (1468,2-1765,1)	11,0 (9,9-12,2)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	135,7 (126,8-145,1)	1696,8 (1545,9-1862,3)	12,5 (11,3-13,9)
14	VPC 20	80,4 (73,4-88,0)	744,8 (679,7-816,1)	9,3 (8,3-10,3)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	95,3 (86,8-104,7)	786,8 (721,0-858,5)	8,3 (7,4-9,2)
18C	VPC 20	40,6 (37,5-44,0)	1374,6 (1245,0-1517,7)	33,8 (30,0-38,1)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	43,7 (40,2-47,6)	1649,6 (1493,4-1822,2)	37,7 (33,5-42,5)
19A	VPC 20	27,8 (25,7-30,1)	584,4 (537,0-635,9)	21,0 (19,0-23,3)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	28,0 (25,9-30,3)	724,5 (664,9-789,5)	25,9 (23,3-28,8)

		Avant la vaccination	1 mois après la 1ère dose	1 mois après la 1ère dose / avant la vaccination
Séro-type	Groupe	MGT (IC95%)	MGT IC95%	Ratio (IC95%)
19F	VPC 20	34,5 (32,9-36,0)	297,4 (271,9-325,4)	8,6 (7,9-9,5)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	34,1 (32,5-35,7)	367,8 (334,3-404,8)	10,8 (9,8-11,9)
23F	VPC 20	12,3 (11,4-13,2)	304,9 (269,4-345,1)	24,9 (22,0-28,1)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	11,7 (10,8-12,5)	357,9 (316,3-404,9)	30,7 (27,1-34,7)

Le pourcentage de participants ayant une augmentation de 4 fois de la moyenne géométrique des titres en anticorps OPA spécifiques aux sérotypes avant la vaccination et 1 mois après la vaccination était similaire dans les deux groupes. Ce pourcentage variait de 55,6% (sérototype 5) à 80,5% (sérototype 6A) dans le groupe VPC 20 et de 54,0% (sérototype 14) à 84,0% (sérototype 6A) dans le groupe contrôle (Tableau 10).

Tableau 10: Pourcentage de sujets ayant une augmentation de 4 fois de la moyenne des titres en anticorps OPA spécifiques aux sérotypes avant la vaccination et 1 mois après la vaccination pour les 13 sérotypes communs (population d'immunogénicité évaluable pour les 13 sérotypes communs, Cohorte 1)

	VPC 20		Groupe contrôle VPC 13/VPP 23	
	%	IC95%	%	IC95%
1	72,1	(69,7-74,4)	74,8	(72,4-77,0)
3	56,1	(53,4-58,7)	61,7	(59,1-64,2)
4	75,5	(73,2-77,8)	79,6	(77,4-81,7)
5	55,6	(52,9-58,2)	60,6	(58,0-63,2)
6A	80,5	(78,3-82,5)	84,0	(82,0-85,9)
6B	75,7	(73,3-77,9)	77,6	(75,3-79,8)
7F	71,8	(69,3-74,1)	72,3	(69,8-74,6)
9V	67,7	(65,1-70,3)	69,3	(66,7-71,8)
14	58,2	(55,5-60,8)	54,0	(51,3-56,6)
18C	77,7	(75,4-79,8)	79,6	(77,4-81,7)
19A	73,6	(71,3-75,9)	77,5	(75,2-79,7)
19F	63,6	(61,1-66,2)	66,9	(64,4-69,4)
23F	70,6	(68,2-73,0)	74,4	(72,0-76,7)

VPC 20 vs VPP 23 :

Chez les adultes de plus de 60 ans, **la non-infériorité du vaccin VPC 20 comparativement au schéma VPC 13/VPP 23 a été démontrée pour 6 des 7 sérotypes communs aux deux vaccins VPC 20 et VPP 23 et non couverts par VPC 13** ; la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du ratio des moyennes géométriques des anticorps OPA un mois après la vaccination pour ces sérotypes étant supérieure à 0,5. Cependant, **la non-infériorité n'a pas été démontré pour le sérototype 8.**

Tableau 11 : Moyenne géométrique des titres OPA et ratio des moyennes géométriques un mois après la vaccination (population d'immunogénicité évaluable pour les 7 sérotypes additionnels, Cohorte 1)

Sérotype	VPC 20			Groupe contrôle VPC 13/VPP 23			Comparaison des groupes		
	N	MGT	IC95%	N	MGT	IC95%	Ratio MGT	IC95%	p
8	1374	465,6	422,5-513,1	1319	848,1	769,1-935,2	0,55	0,49-0,62	>0,999
10A	1310	2007,6	1808,0-2229,1	1263	1079,9	972,1-1199,7	1,86	1,63-2,12	<0,001
11A	1198	4426,8	3965,5-4941,8	1209	2534,9	2276,8-2822,3	1,75	1,52-2,01	<0,001
12F	1294	2538,7	2255,3-2857,7	1222	1716,6	1521,8-1936,3	1,48	1,27-1,72	<0,001
15B	1283	2398,2	2090,6-2751,2	1249	768,5	669,7-881,9	3,12	2,62-3,71	<0,001
22F	1274	3666,2	3244,4-4143,0	1227	1846,2	1636,6-2082,6	1,99	1,70-2,32	<0,001
33F	1157	5125,9	4611,3-5698,0	1201	3720,6	3356,2-4124,6	1,38	1,21-1,57	<0,001

Une augmentation des MGT OPA spécifiques aux 7 sérotypes communs aux deux vaccins a été observée un mois après la vaccination dans les deux groupes. Selon les sérotypes, cette augmentation variait d'un facteur 7,5 à un facteur 78,5 dans le groupe VPC 20 et de 5,7 à 47,3 dans le groupe VPP 23 (Tableau 12).

Tableau 12: Moyenne géométrique des titres OPA, avant la vaccination et un mois après la vaccination pour les 7 sérotypes additionnels (population d'immunogénicité évaluable pour les 7 sérotypes additionnels, Cohorte 1)

Sérotype	Groupe	Avant la vaccination	1 mois après la vaccination	1 mois après la 1 ^{ère} dose /avant la vaccination
		MGT (IC95%)	MGT (IC95%)	Ratio MGT (IC95%)
8	VPC 20	24,2 (22,8-25,7)	535,0 (488,7-585,8)	22,1 (20,0-24,5)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	24,0 (22,6-25,5)	970,1 (888,7-1058,9)	40,4 (36,6-44,7)
10A	VPC 20	117,4 (106,5-129,4)	2166,7 (1966,8-2386,9)	18,5 (16,5-20,6)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	113,0 (102,3-124,7)	1142,5 (1024,1-1274,5)	10,1 (9,1-11,3)
11A	VPC 20	524,8 (464,5-592,9)	4899,1 (4420,8-5429,1)	9,3 (8,1-10,7)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	447,8 (397,6-2975,2)	2686,8 (2426,3-2975,2)	6,0 (5,3-6,9)
12F	VPC 20	43,3 (40,0 -46,8)	3131,9 (2833,2-3462,1)	72,4 (64,2-81,6)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	44,7 (41,2-48,5)	2116,4 (1872,5-2392,1)	47,3 (41,4-54,1)
15B	VPC 20	48,1 (43,0-53,7)	2664,8 (2372,7-2992,9)	55,4 (47,7-64,4)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	46,6 (41,7-52,1)	847,3 (737,9-972,9)	18,2 (15,6-21,1)
22F	VPC 20	56,6 (49,7-64,5)	4445,6 (3992,8-4949,8)	78,5 (67,3-91,5)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	57,7 (50,6-65,8)	2187,3 (1936,5-2470,5)	37,9 (32,7-43,9)
33F	VPC 20	774,9 (708,5-847,5)	5825,9 (5279,5-6428,8)	7,5 (6,7-8,5)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	728,6 (666,9-795,9)	4139,7 (3748,7-4571,5)	5,7 (5,1-6,3)

Le pourcentage de participants ayant une augmentation de 4 fois des titres en anticorps OPA spécifiques aux sérotypes avant et un mois après la vaccination variait de 59,2% (sérotipe 11A) à 87,4% (sérotipe 12F) dans le groupe VPC 20 et de 51,9% (sérotipe 11A) à 86,8% (sérotipe 8) dans le

groupe contrôle (Tableau 13). Ces pourcentages étaient supérieurs pour le bras VPC 20 par rapport au bras VPC 13/VPP 23 pour tous les sérotypes, à l'exception du sérotype 8.

Tableau 13: Pourcentage de sujets ayant une augmentation de 4 fois de la moyenne géométrique des titres en anticorps OPA spécifiques aux sérotypes avant la vaccination et 1 mois après la vaccination pour les 7 sérotypes additionnels (Cohorte 1)

	VPC 20	Contrôle (VPC 13/VPP 23)
	% (IC95%)	% (IC95%)
8	77,8 (75,5 ; 80,0)	86,8 (84,8 ; 88,6)
10A	75,5 (73,0 ; 77,9)	65,6 (62,8 ; 68,4)
11A	59,2 (56,0 ; 62,3)	51,9 (48,7 ; 55,0)
12F	87,4 (85,5 ; 89,2)	80,6 (78,1 ; 82,8)
15B	77,8 (75,3 ; 80,1)	63,8 (61,0 ; 66,6)
22F	82,7 (80,4 ; 84,8)	76,8 (74,3 ; 79,2)
33F	60,1 (57,0 ; 63,1)	55,5 (52,4 ; 58,5)

3.2.4.2. Résultats de la cohorte 2 : 50 à 59 ans

La comparaison entre les MGT OPA et des ratios des MGT de la cohorte 2 à la cohorte 1 a permis de démontrer la non-infériorité de VPC 20 chez les adultes de 50 à 59 ans par rapports aux adultes de 60 à 64 ans, pour les 20 sérotypes couverts par le vaccin. La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de confiance est supérieure à 0,5 dans l'ensemble des 20 sérotypes (Tableau 14).

Tableau 14 : Moyenne géométrique des titres OPA et ratio des moyennes géométriques un mois après la vaccination dans la cohorte 2 et les sujets de 60-64 ans de la cohorte 1 (population d'immunogénicité évaluable pour les 20 sérotypes)

Sérotype	VPC 20 cohorte 2 (50-59 ans)			VPC 20 cohorte 1 (60-64 ans)			Comparaison	
	N	MGT	IC95%	N	MGT	IC95%	Ratio MGT	IC95%
1	320	135,9	(113,1-163,4)	941	131,8	(117,2-148,3)	1,03	(0,84-1,26)
3	318	43,3	(38,0-49,4)	935	40,9	(37,6-44,5)	1,06	(0,92-1,22)
4	318	633,3	(513,9-780,4)	931	577,9	(505,5-660,6)	1,10	(0,87-1,38)
5	313	84,6	(70,3-101,8)	935	96,5	(85,8-108,6)	0,88	(0,72-1,07)
6A	318	1203,9	(968,1-1497,1)	921	997,1	(866,5-1147,5)	1,21	(0,95-1,53)
6B	318	1502,7	(1228,2-1838,5)	933	1199,0	(1054,3-1363,4)	1,25	(1,00-1,56)
7F	313	1047,0	(884,0-1240,2)	924	1173,0	(1052,9-1306,9)	0,89	(0,74-1,07)
9V	312	1725,7	(1424,4-2090,6)	922	1687,9	(1493,7-1907,3)	1,02	(0,83-1,26)
14	313	926,2	(761,8-1126,0)	933	742,3	(655,8-840,2)	1,25	(1,01-1,54)
18C	315	1805,0	(1459,6-2232,2)	937	1355,2	(1184,3-1550,7)	1,33	(1,06-1,68)
19A	318	618,4	(519,9-735,5)	932	600,3	(537,5-670,6)	1,03	(0,85-1,25)
19F	320	286,7	(236,0-348,2)	937	290,4	(256,4-329,0)	0,99	(0,80-1,22)

Sérotype	VPC 20 cohorte 2 (50-59 ans)			VPC 20 cohorte 1 (60-64 ans)			Comparaison	
	N	MGT	IC95%	N	MGT	IC95%	Ratio MGT	IC95%
23F	319	549,1	(425,4-708,9)	937	327,5	(278,2-385,6)	1,68	(1,27-2,22)
Additionnels								
8	314	486,9	(400,6-591,9)	901	502,3	(442,8-569,8)	0,97	(0,78-1,20)
10A	296	2520,4	(2076,0-3060,0)	857	2437,0	(2149,8-2762,5)	1,03	(0,84-1,28)
11A	271	6416,9	(5131,9-8023,6)	796	5248,9	(4564,5-6035,9)	1,22	(0,96-1,56)
12F	292	3445,1	(2807,8-4227,1)	855	3105,2	(2722,7-3541,4)	1,11	(0,88-1,39)
15B	284	3355,9	(2582,0-4361,8)	830	2873,7	(2438,1-3387,1)	1,17	(0,88-1,56)
22F	284	3808,1	(2998,2-4836,8)	835	4228,4	(3629,6-4926,0)	0,90	(0,69-1,17)
33F	266	5571,3	(4495,7-6904,2)	765	5445,2	(4749,2-6243,2)	1,02	(0,81-1,30)

Les pourcentages de participants ayant une augmentation d'un facteur 4 des MGT OPA dans la cohorte 2 étaient comparable aux pourcentages de la cohorte 1. Ce pourcentage variait de 54,8% (sérotype 5) à 93,2% (sérotype 12F) dans la cohorte 2 et de 56,9% (sérotype 3) à 88,6% (sérotype 12F) chez les sujets âgés de 60 à 64 ans de la cohorte 1.

3.2.4.3. Résultats de la cohorte 3 : 18 à 49 ans

La comparaison des MGT OPA et des ratios des MGT de la cohorte 3 à la cohorte 1 a permis de démontrer la non-infériorité de VPC 20 chez les adultes de 18 à 49 ans par rapports aux adultes de 60 à 64 ans, pour les 20 sérotypes couverts par VPC 20. La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% étant supérieure à 0,5 pour l'ensemble des 20 sérotypes (Tableau 15).

Tableau 15 : Moyenne géométrique des titres OPA et ratio des moyennes géométriques un mois après la vaccination dans la cohorte 3 et les sujets de 60-64 ans de la cohorte 1 (population d'immunogénicité évaluable pour les 20 sérotypes)

Sérotype	VPC 20 cohorte 3 (18-49 ans)			VPC 20 cohorte 1 (60-64 ans)			Comparaison	
	N	MGT	IC95%	N	MGT	IC95%	Ratio MGT	IC95%
1	316	162,6	(135,1-195,6)	941	132,0	(117,7-148,1)	1,23	(1,01-1,50)
3	316	42,1	(36,9-48,1)	935	42,0	(38,7-45,7)	1,00	(0,87-1,16)
4	315	1966,7	(1599,5-2418,3)	931	594,5	(522,9-675,9)	3,31	(2,65-4,13)
5	317	107,9	(89,4-130,1)	935	96,9	(86,2-109,0)	1,11	(0,91-1,36)
6A	315	3930,5	(3176,0-4864,4)	921	1022,8	(896,1-1167,4)	3,84	(3,06-4,83)
6B	314	4260,0	(3461,3-5243,1)	933	1250,4	(1102,3-1418,4)	3,41	(2,73-4,26)
7F	311	1872,8	(1564,2-2242,4)	924	1187,2	(1064,4-1324,2)	1,58	(1,30-1,91)
9V	315	6041,4	(4962,5-7354,9)	922	1726,7	(1529,2-1949,7)	3,50	(2,83-4,33)
14	316	1848,4	(1514,7-2255,7)	933	772,8	(684,7-872,3)	2,39	(1,93-2,96)
18C	312	4460,5	(3584,6-5550,4)	937	1395,3	(1220,9-1594,5)	3,20	(2,53-4,04)

Sérotype	VPC 20 cohorte 3 (18-49 ans)			VPC 20 cohorte 1 (60-64 ans)			Comparaison	
	N	MGT	IC95%	N	MGT	IC95%	Ratio MG	IC95%
19A	312	1415,0	(1181,8-1694,2)	932	611,3	(547,8-682,3)	2,31	(1,91-2,81)
19F	315	654,8	(538,2-796,8)	937	301,2	(266,7-340,1)	2,17	(1,76-2,68)
23F	315	1559,2	(1208,1-2012,2)	937	324,5	(277,1-380,1)	4,80	(3,65-6,32)
Additionnels								
8	306	867,0	(709,7-1059,2)	901	508,1	(448,8-575,3)	1,71	(1,38-2,12)
10A	292	4157,3	(3410,9-5067,0)	857	2569,7	(2274,0-2903,7)	1,62	(1,31-2,00)
11A	263	7169,3	(5735,7-8961,1)	796	5419,7	(4737,7-6199,7)	1,32	(1,04-1,68)
12F	273	5875,4	(4719,8-7314,1)	855	3074,5	(2697,9-3503,7)	1,91	(1,51-2,41)
15B	279	4601,0	(3487,9-6069,4)	830	3019,0	(2562,8-3556,4)	1,52	(1,13-2,05)
22F	273	7568,2	(5927,4-9663,2)	835	4482,5	(3862,7-5201,8)	1,69	(1,30-2,20)
33F	251	7976,9	(6341,7-10033,7)	765	5693,2	(4970,1-6521,5)	1,40	(1,10-1,79)

Les pourcentages de sujets ayant une augmentation d'un facteur 4 des MGT OPA dans la cohorte 3 sont comparables aux pourcentages de la cohorte 1. Ce pourcentage variait de 47,3% (sérotyp 11A) à 96,7% (sérotyp 6A) dans la cohorte 3 et de 56,9% (sérotyp 3) à 88,6% (sérotyp 12F) chez les sujets âgés de 60 à 64 ans de la cohorte 1.

L'étude B7471007, randomisée, en double aveugle, avait pour objectif d'évaluer la réponse immunitaire induite par l'administration du vaccin VPC 20 comparativement au schéma vaccinal actuellement recommandé (VPC 13 + VPP 23) chez des adultes naïfs de vaccination anti pneumococcique divisés en 3 cohortes : une cohorte de participants âgés de 60 ans plus, une cohorte de participants âgés de 18 à 49 ans et une cohorte de participants de 50 à 59 ans. Les résultats ont montré que chez les adultes âgés de ≥ 60 ans :

- Les moyennes géométriques des titres d'anticorps opsonisants (MGT OPA) induites par le vaccin VPC 20 étaient non inférieures aux MGT OPA induites par un schéma VPC 13/VPP 23 pour les 13 sérotypes communs aux deux vaccins VPC 20 et VPC 13 ;
- Les MGT OPA induites par le vaccin VPC 20 étaient non-inférieures aux MGT OPA induites par un schéma VPC 13/VPP 23 pour 6 des 7 sérotypes additionnels couverts par VPC 20 et VPP 23 ;
- La non-infériorité n'était pas démontrée pour le sérotyp 8 ;
- La non-infériorité de la réponse immunitaire induite par VPC 20 chez les adultes âgés de 18 à 49 ans (cohorte 3) et de 50 à 59 ans (cohorte 2) a été démontrée comparative-ment aux adultes âgés de 60 à 64 ans (cohorte 1) pour les 20 sérotypes.

3.2.5. Etude B7471008

L'étude B7471008 est une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée aux Etats-Unis et dont l'objectif était de démontrer la consistance de trois lots de VPC 20 et leur équivalence en termes de réponses immunitaires sur une population de 1710 patients de 18 à 50 ans naïfs de vaccination antipneumococcique et présentant des maladies stables préexistantes.

La mesure des MGT OPA spécifiques aux sérotypes a permis de démontrer l'équivalence entre les lots et VPC 13.

Une réponse immunitaire robuste a été observée à la suite de l'administration de VPC 20 :

- L'élévation des MGT (avant et 1 mois après la vaccination) était similaire entre les 3 lots : le ratio des moyennes géométriques dans le groupe rassemblant tous les sujets vaccinés par VPC 20 variait de 4,8 à 175,3 selon les sérotypes ;
- Le pourcentage de sujets ayant une augmentation ≥ 4 fois des titres en anticorps MGT OPA (entre avant et 1 mois après la vaccination) dans le groupe rassemblant tous les sujets vaccinés par VPC 20 variait de 47,4% à 93,5% selon les sérotypes ;
- Le pourcentage de sujets ayant un MGT OPA spécifiques aux sérotypes \geq LIQ (limite inférieure de quantification), 1 mois après la vaccination dans le groupe rassemblant tous les sujets vaccinés par VPC 20 (analyse poolée) variait de 82,0% à 99,6% selon les sérotypes.

Une analyse exploratoire portant sur le sérotype 15C a mis en évidence une augmentation des MGT OPA contre ce sérotype spécifiquement, 1 mois après la vaccination par VPC 20, alors que l'augmentation n'était pas observée dans le groupe VPC 13. Il est rapporté un ratio des MGT de 3,7 (IC 95%, 2,9 ; 4,8) dans le groupe VPC 20 et de 1,1 (IC 95%, 0,9 ; 1,2) dans le groupe VPC 13.

Les données d'immunogénicité des études évaluant le vaccin VPC 20 ont montré que ce vaccin induisait une réponse immunitaire pour l'ensemble des vingt sérotypes présents dans le vaccin.

Chez les adultes de plus de 60 ans, la non-infériorité de la réponse induite par le vaccin VPC 20 a été démontrée :

- pour les 13 sérotypes communs à VPC 20 et VPC 13
- pour 6 des 7 sérotypes additionnels couverts par VPC 20 et VPP 23 ;

La non-infériorité n'a pas été démontrée pour le sérotype 8. Néanmoins cette absence de démonstration ne permet pas de conclure à une moindre protection clinique conférée par VPC 20 en comparaison au schéma actuel, au regard de ce sérotype.

3.3. Interchangeabilité : étude B7471006

L'étude B7471006 est un essai de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert évaluant l'immunogénicité et la tolérance du vaccin VPC 20 chez des adultes de plus de 65 ans ayant reçu une dose de VPP 23 au moins 5 ans avant l'inclusion ou une dose de VPC 13 ou ayant reçu un schéma séquentiel avec VPC 13 puis VPP 23 (Tableau 16).

- Cohorte A : participants ayant préalablement été vaccinés par VPP 23 ≥ 1 an à ≤ 5 ans avant l'inclusion et non vaccinés par VPC 13, randomisés en deux bras (2 :1, 375 participants) : une dose de VPC 20 *versus* une dose de VPC 13 ;

- Cohorte B : participants ayant préalablement été vaccinés par VPC 13 au moins 6 mois avant l'inclusion et non vaccinés par VPP 23, randomisés en deux bras (2 :1, 375 participants) : une dose de VPC 20 *versus* une dose de VPP 23 ;
- Cohorte C : participants ayant préalablement été vaccinés par un schéma séquentiel avec VPC 13 puis VPP 23 ≥ 1 an avant l'inclusion (124 participants) : une dose de VPC 20.

L'âge médian lors de la vaccination était de 68,0 ans dans la cohorte B et de 69,0 ans dans les cohortes A et C). Une proportion plus importante de sujets de 80 ans et plus était incluse dans la cohorte B (9,8% pour VPC 20 et 9,4% pour VPP 23) comparativement aux autres cohortes (cohorte A : 2,0% pour VPC 20 et 1,6% pour VPC 13).

Critère de jugement principal : MGT OPA un mois après administration du vaccin VPC 20

Les moyennes géométriques des titres OPA des 20 sérotypes de VPC 20 ont été rapportées à l'inclusion et 1 mois (critère de jugement principal) après la vaccination par VPC 20 dans les 3 cohortes (Tableau 16).

Un mois après l'administration du vaccin VPC 20, les MGT OPA pour la plupart des 20 sérotypes vaccinaux étaient numériquement plus élevés dans le groupe ayant reçu au préalable VPC 13 seul (cohorte B), avec des MGT allant de 54,3 (sérotipe 3) à 4156,5 (sérotipe 22F) et plus faibles chez les sujets ayant reçu VPP 23 seul (cohorte A) avec des MGT allant de 31,1 (sérotipe 3) à 2026,2 (sérotipe 33F). Les MGT OPA des sujets ayant préalablement reçu un schéma séquentiel (VPC 13+VPP 23, cohorte C) étaient généralement comprises entre les 2 cohortes, avec des MGT allant de 39,3 (sérotipe 3) à 2717,8 (sérotipe 22F).

Tableau 16 : Moyenne géométrique des titres OPA à l'inclusion et un mois après la vaccination par VPC 20

		Cohorte A (VPP 23)	Cohorte B (VPC 13)	Cohorte C (VPC 13+VPP 23)
		MGT (IC95%)	MGT (IC95%)	MGT (IC95%)
Sérotypes communs avec VPC 13				
1	Avant la vaccination	23,7 (19,9; 28,2)	33,5 (27,6; 40,7)	42,2 (31,9; 55,8)
	1 mois après la vaccination	50,8 (41,6; 62,0)	115,3 (96,3; 137,9)	82,1 (61,2; 110,1)
3	Avant la vaccination	12,8 (11,2; 14,6)	15,4 (13,4; 17,7)	20,5 (16,8; 25,0)
	1 mois après la vaccination	31,1 (26,7; 36,1)	54,3 (46,9; 62,8)	39,3 (32,0; 48,2)
4	Avant la vaccination	28,5 (23,3; 34,9)	66,6 (52,5; 84,3)	73,1 (53,1; 100,7)
	1 mois après la vaccination	149,9 (118,2; 190,1)	334,9 (273,8; 409,5)	193,7 (143,2; 262,0)
5	Avant la vaccination	27,3 (23,8; 31,3)	37,8 (32,2; 44,4)	46,6 (36,9; 58,9)
	1 mois après la vaccination	62,8 (52,7; 74,9)	87,3 (73,2; 104,2)	83,5 (64,8; 107,6)
6A	Avant la vaccination	56,6 (45,8; 69,9)	125,1 (98,8; 158,3)	161,0 (115,7; 224,1)
	1 mois après la vaccination	748,7 (576,7; 972,0)	1080,9 (880,2; 1327,4)	1085,3 (796,9; 1478,1)
6B	Avant la vaccination	107,0 (86,3; 132,6)	173,9 (137,9; 219,4)	258,9 (190,7; 351,6)
	1 mois après la vaccination	727,3 (573,6; 922,1)	1159,4 (950,7; 1413,8)	1033,3 (754,6; 1414,8)
7F	Avant la vaccination	155,7 (132,1; 183,7)	209,9 (175,3; 251,2)	205,8 (163,9; 258,5)
	1 mois après la vaccination	378,1 (316,4; 451,9)	555,4 (466,8; 660,9)	345,8 (277,0; 431,7)
9V	Avant la vaccination	203,0 (171,0; 241,0)	339,2 (281,8; 408,2)	352,4 (270,2; 459,4)

		Cohorte A (VPP 23)	Cohorte B (VPC 13)	Cohorte C (VPC 13+VPP 23)
		MGT (IC95%)	MGT (IC95%)	MGT (IC95%)
Sérotypes communs avec VPC 13				
	1 mois après la vaccination	550,3 (454,0; 666,9)	1085,0 (893,5; 1317,5)	723,4 (558,1; 937,6)
14	Avant la vaccination	212,1 (166,4; 270,3)	282,2 (223,7; 355,9)	335,5 (237,9; 473,1)
	1 mois après la vaccination	391,2 (314,6; 486,3)	664,9 (554,1; 797,9)	580,5 (433,7; 777,0)
18C	Avant la vaccination	172,8 (137,3; 217,5)	219,3 (176,8; 272,0)	277,8 (209,1; 369,2)
	1 mois après la vaccination	551,9 (445,1; 684,4)	845,9 (692,5; 1033,1)	621,2 (469,9; 821,3)
19A	Avant la vaccination	81,6 (66,4; 100,3)	123,6 (100,0; 152,8)	182,1(140,9; 235,4)
	1 mois après la vaccination	238,6 (197,5; 288,4)	365,1 (303,0; 440,0)	340,6 (264,1; 439,2)
19F	Avant la vaccination	60,9 (51,9; 71,3)	88,9 (74,0; 106,8)	120,2 (93,7; 154,2)
	1 mois après la vaccination	159,0 (131,4; 192,3)	242,3 (199,4; 294,3)	217,7 (168,1; 281,8)
23F	Avant la vaccination	22,8 (18,3; 28,3)	47,9 (37,2; 61,8)	65,9 (46,1; 94,1)
	1 mois après la vaccination	151,6 (115,3; 199,3)	450,2 (357,8; 566,4)	292,6 (203,6; 420,5)
Sérotypes additionnels				
8	Avant la vaccination	55,4 (45,4; 67,5)	27,9 (23,6; 33,0)	138,8 (98,6; 195,4)
	1 mois après la vaccination	211,9 (172,0; 261,0)	602,9 (482,9; 752,8)	293,8 (220,0; 392,4)
10A	Avant la vaccination	211,6 (166,2; 269,5)	141,2 (112,9; 176,6)	399,6 (280,8; 568,5)
	1 mois après la vaccination	1012,1 (806,7; 1269,8)	2005,4 (1586,0; 2535,7)	1580,3 (1175,9; 2123,8)
11A	Avant la vaccination	510,0 (396,2; 656,4)	269,0 (211,0; 343,0)	550,4 (385,7; 785,3)
	1 mois après la vaccination	1473,2 (1192,4; 1820,2)	1908,2 (1541,5; 2362,2)	1566,6 (1140,7; 2151,4)
12F	Avant la vaccination	147,0 (112,1; 192,9)	53,2 (43,3; 65,4)	367,8 (236,3; 572,5)
	1 mois après la vaccination	1054,5 (822,0; 1352,7)	1763,4 (1371,8; 2266,7)	1401,2 (1001,8; 1959,7)
15B	Avant la vaccination	140,2 (104,3; 188,6)	74,1 (55,9; 98,3)	190,0 (124,0; 291,0)
	1 mois après la vaccination	647,1 (490,8; 853,1)	1479,5 (1093,0; 2002,8)	1066,9 (721,3; 1578,1)
22F	Avant la vaccination	167,5 (122,0; 229,9)	60,4 (44,6; 81,7)	286,4 (179,7; 456,4)
	1 mois après la vaccination	1772,8 (1354,7; 2319,8)	4156,5 (3243,8; 5326,2)	2717,8 (1978,4; 3733,4)
33F	Avant la vaccination	1128,8 (935,8; 1361,7)	605,8 (507,3; 723,4)	1352,8 (1036,9; 1764,9)
	1 mois après la vaccination	2026,2 (1684,3; 2437,4)	3174,9 (2579,1; 3908,3)	2182,9 (1638,6; 2907,8)

Critères de jugement secondaires

Pour les 13 sérotypes inclus dans VPC 13, le ratio des MGT était plus élevé dans la cohorte B (VPC 13 seul), variant de 2,3 (sérotypes 5 et 14) à 9,3 (sérotipe 23F), que dans la cohorte A (VPP 23 seul), le ratio des MGT variant de 1,8 (sérotipe 14) à 12,6 (sérotipe 6A) et que dans la cohorte C (VPC

13+VPP 23), le ratio des MGT variant de 1,6 (sérototype 7F) à 6,5 (sérototype 6A) (Annexe 1, Tableau 27).

Pour les 7 sérotypes additionnels non couverts par VPC 13, le ratio des MGT était plus élevé chez les sujets ayant reçu préalablement VPC 13 seul, variant de 5,4 (sérototype 33F) à 66,9 (sérototype 22F), que chez les sujets ayant préalablement reçu VPP 23 seul, le ratio des MGT variant de 1,8 (sérototype 33F) à 11,1 (sérototype 22F), et que chez les sujets ayant préalablement reçu le schéma séquentiel VPC 13+VPP 23, le ratio des MGT variant de 1,8 (sérototype 33F) à 9,8 (sérototype 22F) (Annexe 1, Tableau 27).

Pour les sérotypes inclus dans VPC 13, le pourcentage de sujets ayant une augmentation ≥ 4 fois des MGT OPA avant et 1 mois après la vaccination par VPC 20 était généralement numériquement plus élevé dans la Cohorte B (VPC 13 seul), variant de 24,9% (sérototype 14) à 58,7% (sérototype 23F), que chez les sujets de la Cohorte A (VPP 23 seul) : 15,7% (sérototype 14) à 61,5% (sérototype 6A). Le pourcentage de sujets ayant une augmentation ≥ 4 fois des MGT OPA entre avant la vaccination et 1 mois après la vaccination par VPC 20 était plus faible dans la Cohorte C (VPC 13+VPP 23), variant de 14,3% (sérototype 7F) à 44,9% (sérototype 6A) (Annexe 1, Tableau 28).

Pour les 7 sérotypes additionnels, le pourcentage de sujets ayant une augmentation ≥ 4 fois des MGT OPA avant et 1 mois après la vaccination par VPC 20 était généralement numériquement plus élevé chez les sujets préalablement vaccinés par VPC 13 seul, et naïfs de vaccination pour ces sérotypes : 53,6% (sérototype 33F) à 83,2% (sérototype 22F), que chez les sujets vaccinés par VPP 23 seul : 18,7% (sérototype 33F) à 57,0% (sérototype 22F) et que chez les sujets préalablement vaccinés avec le schéma séquentiel VPC 13+VPP 23 : 19,2% (sérototype 33F) à 54,8% (sérototype 22F) (Annexe 1, Tableau 28).

La réponse immunitaire pour les 20 sérotypes induite par le vaccin VPC 20 était généralement numériquement plus élevée chez les sujets ayant reçu préalablement VPC 13 seul, comparativement aux participants ayant reçu le schéma séquentiel VPC 13+VPP 23 ou VPP 23 seul.

3.4. Tolérance

3.4.1. Etude B7471001

Les données de sécurité de cette étude de phase I menée chez 66 participants montrent que le vaccin VPC 20 a été bien toléré chez des adultes en bonne santé âgés de 18 à 49 ans, aucun problème de sécurité n'ayant été identifié dans cette étude. La proportion de participants ayant signalé des événements locaux était la même dans les deux groupes et la plupart des événements était de gravité légère à modérée. La proportion de participants ayant signalé des événements systémiques était plus élevée dans le groupe ayant reçu le vaccin VPC 20 comparativement au Tdap (72,7% IC95% 54,5-86,7 vs 57,6% IC95% 39,2-74,5).

3.4.2. Etude B7471002

Dans cette étude, la tolérance du vaccin VPC 20 a été évaluée chez 220 participants et comparée à celles des vaccins VPC 13/VPP 23 chez 222 participants.

La proportion de participants ayant signalé des évènements locaux dans les 10 jours suivant la vaccination avec VPC 20 ou VPC 13 étaient similaires dans les deux groupes (60,9%, IC95% [54,1 ; 67,4] vs 56,8% IC95% [50,0 ; 63,4]). L'évènement local le plus fréquent était la douleur au point d'injection ; la plupart des réactions locales étaient de gravité légère ou modérée.

La proportion et la sévérité des évènements systémiques signalés dans les 7 jours suivant la vaccination avec VPC 20 ou VPC 13 étaient similaires dans les deux groupes (54,5%, IC95% 47,7-61,3 vs 55,9% IC95% [49,1 ; 62,5]). L'évènement systémique le plus fréquent était la douleur musculaire ; la plupart des évènements systémiques étaient d'une gravité légère ou modérée.

Un mois après l'administration des vaccins VPC 20 ou VPC 13, la proportion de participants ayant signalé un EI étaient similaires dans les deux groupes (12,2% IC95% [8,2 ;17,3] vs 13,1 IC95% [8,9 ; 18,2]). La survenue d'épisodes infectieux était la catégorie d'EI la plus fréquemment rapportée dans les deux groupes.

Aucun évènement indésirable grave n'a été considéré comme lié au vaccin et aucun participant n'est décédé au cours de l'étude.

3.4.3. Etude B7471005

La proportion de participants ayant signalé des évènements locaux dans les 14 jours après la vaccination étaient similaires entre les groupes. L'évènement local le plus fréquent était la douleur au point d'injection et la plupart des réactions locales étaient de gravité légère ou modérée.

La proportion et la sévérité des évènements systémiques signalés dans les 14 jours suivant la vaccination dans les groupes VPC 20 et VPC7 étaient pour la plupart similaires à celles du groupe VPC 13, à l'exception d'un plus grand nombre de participants ayant signalé des céphalées (pour la plupart légères) dans le groupe VPC 20 (37,1% des participants) par rapport au groupe VPC7 (23,5% des participants) et au groupe VPC 13 (14,7% des participants). L'évènement systémique le plus fréquemment rapporté était la douleur musculaire, et la plupart des évènements systémiques étaient de sévérité légère ou modérée.

Un mois après la vaccination, la proportion de participants ayant rapporté des EI étaient similaires dans les groupes vaccinés. Aucun EI grave ni décès n'a été signalé.

3.4.4. Etude B7471006

3.4.4.1. Evènements locaux sollicités

Les réactions locales survenues dans les 10 jours consécutifs à la vaccination par VPC 20 étaient généralement similaires entre les différentes cohortes, quels que soient les antécédents de vaccination antipneumococcique, et étaient généralement similaires aux groupes contrôles des cohortes A et B.

Dans le groupe VPC 20, la douleur au point d'injection était légèrement plus élevée dans la cohorte ayant préalablement reçu une dose de VPC 13 (61,2%) que dans la cohorte ayant préalablement été vaccinée par VPP 23 (50,2%) ou par le schéma séquentiel VPC 13+VPP 23 (52,8%).

Dans la cohorte préalablement vaccinée par VPC 13, une douleur légère au point d'injection était plus fréquemment rapportée dans le groupe VPC 20 (54,7%) que dans le groupe VPP 23 (40,5%) ; néanmoins une douleur modérée au point d'injection était plus fréquemment rapportée dans le groupe VPP 23 (14,3%) que dans le groupe VPC 20 (6,1%).

La plupart des réactions locales étaient d'intensité légère à modérée, dans les 3 cohortes, que ce soit dans le groupe VPC 20 ou le groupe contrôle. La douleur au point d'injection était la réaction locale la plus fréquemment rapportée.

3.4.4.2. Événements systémiques sollicités

Les fréquences des événements systémiques sollicités dans les 7 jours suivant la vaccination après VPC 20 étaient généralement similaires entre les différentes cohortes, quels que soient les antécédents de vaccination antipneumococcique, et étaient généralement similaires aux groupes contrôles des cohortes A et B (Tableau 17).

La plupart des événements systémiques était d'intensité légère à modérée. L'événement le plus fréquemment rapporté était une douleur musculaire, dans les 3 cohortes après l'administration de VPC 20.

Tableau 17 : Participants ayant rapporté une réaction systémique dans les 7 jours consécutifs à la vaccination – population de tolérance

	Cohorte A		Cohorte B		Cohorte C
	VPC 20 (N=253)	VPC 13 (N=121)	VPC 20 (N=245)	VPP 23 (N=126)	VPC 20 (N=125)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Fièvre (≥38.0°C)	2 (0,8)	0	0	2 (1,6)	0
Fatigue	73 (28,9)	27 (22,3)	76 (31,0)	42 (33,3)	41 (32,8)
Céphalées	45 (17,8)	22 (18,2)	33 (13,5)	27 (21,4)	24 (19,2)
Douleur musculaire	81 (32,0)	38 (31,4)	83 (33,9)	58 (46,0)	47 (37,6)
Douleur articulaire	17 (6,7)	13 (10,7)	29 (11,8)	20 (15,9)	21 (16,8)

3.4.4.3. Événements indésirables liés à la vaccination

Les événements indésirables liés à la vaccination ont été rapportés par 8 patients.

Les événements les plus fréquemment rapportés étaient les événements systémiques au point d'injection et des troubles généraux et anomalies au site d'administration (Tableau 18).

Tableau 18 : Participants ayant rapporté un événement indésirable lié à la vaccination – population de tolérance

	Cohorte A		Cohorte B		Cohorte C
	VPC 20 (N=253)	VPC 13 (N=122)	VPC 20 (N=246)	VPP 23 (N=127)	VPC 20 (N=125)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Tout événement indésirable lié à la vaccination	1 (0,4)	0	4 (1,6)	3 (2,4)	0
Affections gastro-intestinales	0	0	1 (0,4)	0	0
Diarrhée	0	0	1 (0,4)	0	0

	Cohorte A		Cohorte B		Cohorte C
	VPC 20 (N=253)	VPC 13 (N=122)	VPC 20 (N=246)	VPP 23 (N=127)	VPC 20 (N=125)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1 (0,4)	0	2 (0,8)	1 (0,8)	0
Erythème au site de vaccination	0	0	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Prurit au site de vaccination	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	0
Chaleur au site de vaccination	1 (0,4)	0	0	0	0
Affections musculosquelettiques et systémiques	0	0	0	1 (0,8)	0
Douleurs aux extrémités	0	0	0	1 (0,8)	0
Affections du système nerveux	0	0	1 (0,4)	1 (0,8)	0
Vertiges	0	0	0	1 (0,8)	0
Céphalées	0	0	1 (0,4)	0	0

3.4.4.4. Événements indésirables graves reliés à la vaccination et décès

Au cours de l'étude, aucun événement indésirable grave relié à la vaccination, ni de décès n'a été signalé.

Les événements indésirables locaux et systémiques rapportés après la vaccination par VPC 20 étaient généralement similaires dans les différentes cohortes, et également similaires à ceux rapportés dans les groupes contrôles des cohortes A et B.

Au cours de l'étude, il n'a pas été rapporté d'événement indésirable grave relié à la vaccination, ni de décès.

3.4.5. Etude B7471007

3.4.5.1. Réactions locales sollicitées

Dans les trois cohortes, les réactions locales survenues dans les 10 jours consécutifs à la vaccination par VPC 20 ou VPC 13 étaient similaires dans le groupe VPC 20/solution saline et le groupe VPC 13/VPP 23. La plupart des réactions locales étaient d'intensité légère à modérée. La douleur au point d'injection était la réaction locale la plus fréquemment rapportée (Tableau 19).

Tableau 19 : Participants ayant rapporté une réaction locale sollicitée dans les 10 jours après la vaccination – population de tolérance

	VPC 20/solution saline		VPC 13/VPP 23		Différence	(IC95%)
	n (%)	(IC95%)	n (%)	(IC95%)		
Cohorte 1	N=1505		N=1483			
Rougeur	110 (7,3)	(6,0; 8,7)	92 (6,2)	5,0; 7,6)	1,1	(-0,7; 2,9)

	VPC 20/solution saline		VPC 13/VPP 23		Différence	(IC95%)
	n (%)	(IC95%)	n (%)	(IC95%)		
Légère	56 (3,7)	(2,8; 4,8)	56 (3,8)	(2,9; 4,9)	-0,1	(-1,4; 1,3)
Modérée	42 (2,8)	(2,0; 3,8)	33 (2,2)	(1,5; 3,1)	0,6	(-0,6; 1,7)
Sévère	12 (0,8)	(0,4; 1,4)	3 (0,2)	(0,0; 0,6)	0,6	(0,1; 1,2)
Gonflement	113 (7,5)	(6,2; 9,0)	118 (8,0)	(6,6; 9,5)	-0,4	(-2,4; 1,5)
Léger	72 (4,8)	(3,8; 6,0)	72 (4,9)	(3,8; 176,1)	-0,1	(-1,6; 1,5)
Modéré	36 (2,4)	(1,7; 3,3)	42 (2,8)	(2,0; 3,8)	-0,4	(-1,6; 0,7)
Sévère	5 (0,3)	(0,1; 0,8)	4 (0,3)	(0,1; 0,7)	0,1	(-0,4; 0,5)
Douleur au point d'injection	834 (55,4)	(52,9; 57,9)	803 (54,1)	(51,6; 56,7)	1,3	(-2,3; 4,8)
Légère	682 (45,3)	(42,8; 47,9)	662 (44,6)	(42,1; 47,2)	0,7	(-2,9; 4,2)
Modérée	149 (9,9)	(8,4; 11,5)	136 (9,2)	(7,7; 10,8)	0,7	(-1,4; 2,8)
Sévère	3 (0,2)	(0,0; 0,6)	5 (0,3)	(0,1; 0,8)	-0,1	(-0,6; 0,3)
Cohorte 2	N=331		N=111			
Rougeur	27 (8,2)	(5,4; 11,6)	6 (5,4)	(2,0; 11,4)	2,8	(-3,6; 7,4)
Légère	17 (5,1)	(3,0; 8,1)	3 (2,7)	(0,6; 7,7)	2,4	(-2,8; 6,0)
Modérée	9 (2,7)	(1,3; 5,1)	3 (2,7)	(0,6; 7,7)	0,0	(-5,1; 3,0)
Sévère	1 (0,3)	(0,0; 1,7)	0	(0,0; 3,3)	0,3	(-3,1; 1,7)
Gonflement	29 (8,8)	(5,9; 12,3)	12 (10,8)	(5,7; 18,1)	-2,0	(-9,7; 3,7)
Léger	19 (5,7)	(3,5; 8,8)	8 (7,2)	(3,2; 13,7)	-1,5	(-8,2; 3,2)
Modéré	10 (3,0)	(1,5; 5,5)	4 (3,6)	(1,0; 9,0)	-0,6	(-6,1; 2,7)
Sévère	0	(0,0; 1,1)	0	(0,0; 3,3)	0,0	(-3,4; 1,1)
Douleur au point d'injection	240 (72,5)	(67,4; 77,2)	77 (69,4)	(59,9; 77,8)	3,1	(-6,2; 13,4)
Légère	177 (53,5)	(47,9; 58,9)	58 (52,3)	(42,6; 61,8)	1,2	(-9,4; 11,9)
Modérée	59 (17,8)	(13,9; 22,4)	18 (16,2)	(9,9; 24,4)	1,6	(-7,2; 9,0)
Sévère	4 (1,2)	(0,3; 3,1)	1 (0,9)	(0,0; 4,9)	0,3	(-3,8; 2,4)
Cohorte 3	N=335		N=112			
Rougeur	30 (9,0)	(6,1; 12,5)	11 (9,8)	(5,0; 16,9)	-0,9	(-8,3; 4,7)
Légère	10 (3,0)	(1,4; 5,4)	6 (5,4)	(2,0; 11,3)	-2,4	(-8,4; 1,4)
Modérée	18 (5,4)	(3,2; 8,4)	5 (4,5)	(1,5; 10,1)	0,9	(-5,0; 4,9)
Sévère	2 (0,6)	(0,1; 2,1)	0	(0,0; 3,2)	0,6	(-2,7; 2,2)
Gonflement	39 (11,6)	(8,4; 15,6)	14 (12,5)	(7,0; 20,1)	-0,9	(-8,9; 5,5)
Léger	24 (7,2)	(4,6; 10,5)	10 (8,9)	(4,4; 15,8)	-1,8	(-8,9; 3,5)
Modéré	15 (4,5)	(2,5; 7,3)	4 (3,6)	(1,0; 8,9)	0,9	(-4,6; 4,5)

	VPC 20/solution saline		VPC 13/VPP 23		Différence	(IC95%)
	n (%)	(IC95%)	n (%)	(IC95%)		
Sévère	0	(0,0; 1,1)	0	(0,0; 3,2)	0,0	(-3,3; 1,1)
Douleur au point d'injection	272 (81,2)	(76,6; 85,2)	92 (82,1)	(73,8; 88,7)	-0,9	(-8,5; 8,0)
Légère	143 (42,7)	(37,3; 48,2)	59 (52,7)	(43,0; 62,2)	-10,0	(-20,5; 0,7)
Modérée	128 (38,2)	(33,0; 43,6)	32 (28,6)	(20,4; 37,9)	9,6	(-0,7; 19,0)
Sévère	1 (0,3)	(0,0; 1,7)	1 (0,9)	(0,0; 4,9)	-0,6	(-4,6; 0,9)

Les réactions locales survenues dans les 10 jours consécutifs à la vaccination par VPC 20 ou VPC 13 étaient similaires dans le groupe VPC 20/placebo et le groupe VPC 13/VPP 23.

3.4.5.2. Événements systémiques sollicités

Les événements systémiques sollicités survenus dans les 7 jours consécutifs à la vaccination par VPC 20 ou VPC 13 étaient similaires dans le groupe VPC 20/solution saline et le groupe VPC 13/VPP 23.

La plupart des réactions locales étaient d'intensité légère à modérée. Une douleur musculaire était l'événement systémique sollicité le plus fréquemment rapporté.

Tableau 20 : Participants ayant rapporté une réaction systémique dans les 7 jours consécutifs à la vaccination – population de tolérance

	VPC 20/solution saline		VPC 13/VPP 23		Différence	(IC95%)
	nb (%)	(IC95% ^c)	nb (%)	(IC95% ^c)		
Cohorte 1	N=1505		N=1483			
Fièvre ≥38.0°C	14 (0,9)	(0,5; 1,6)	12 (0,8)	(0,4; 1,4)	0,1	(-0,6; 0,8)
Fatigue	454 (30,2)	(27,9; 32,6)	455 (30,7)	(28,3; 33,1)	-0,5	(-3,8; 2,8)
Céphalée	324 (21,5)	(19,5; 23,7)	345 (23,3)	(21,1; 25,5)	-1,7	(-4,7; 1,3)
Douleur musculaire	588 (39,1)	(36,6; 41,6)	553 (37,3)	(34,8; 39,8)	1,8	(-1,7; 5,3)
Douleur articulaire	190 (12,6)	(11,0; 14,4)	203 (13,7)	(12,0; 15,5)	-1,1	(-3,5; 1,4)
Cohorte 2	N=331		N=111			
Fièvre ≥38.0°C	5 (1,5)	(0,5; 3,5)	1 (0,9)	(0,0; 4,9)	0,6	(-3,5; 2,8)
Fatigue	130 (39,3)	(34,0; 44,8)	40 (36,0)	(27,1; 45,7)	3,2	(-7,4; 13,2)
Céphalées	107 (32,3)	(27,3; 37,7)	40 (36,0)	(27,1; 45,7)	-3,7	(-14,2; 6,2)
Douleur musculaire	165 (49,8)	(44,3; 55,4)	55 (49,5)	(39,9; 59,2)	0,3	(-10,4; 10,9)
Douleur articulaire	51 (15,4)	(11,7; 19,8)	23 (20,7)	(13,6; 29,5)	-5,3	(-14,5; 2,5)
Cohorte 3	N=335		N=112			
Fièvre ≥38.0°C	4 (1,2)	(0,3; 3,0)	2 (1,8)	(0,2; 6,3)	-0,6	(-5,2; 1,7)

	VPC 20/solution saline		VPC 13/VPP 23		Diffé- rence	(IC95%)
	nb (%)	(IC95% <i>c</i>)	nb (%)	(IC95% <i>c</i>)		
Fatigue	143 (42,7)	(37,3; 48,2)	49 (43,8)	(34,4; 53,4)	-1,1	(-11,7; 9,3)
Céphalées	130 (38,8)	(33,6; 44,3)	38 (33,9)	(25,3; 43,5)	4,9	(-5,6; 14,7)
Douleur musculaire	223 (66,6)	(61,2; 71,6)	83 (74,1)	(65,0; 81,9)	-7,5	(-16,6; 2,5)
Douleur articulaire	45 (13,4)	(10,0; 17,6)	20 (17,9)	(11,3; 26,2)	-4,4	(-13,2; 2,9)

3.4.5.3. Evènements indésirables reliés à la vaccination

Dans la cohorte 1 :

La proportion de participants ayant signalé des événements indésirables reliés à la vaccination dans le mois suivant l'injection était de 0,9% (14/1507) dans le groupe VPC 20, et de 1,5% (23/1490) dans le groupe VPC 13.

Les événements les plus fréquemment rapportés étaient des troubles généraux et anomalies au site d'administration (9/1507 soit 0,6% à la suite de la vaccination par VPC 20 et 12/1490 soit 0,8% dans le groupe VPC 13).

Dans la cohorte 2 :

Les événements indésirables reliés à la vaccination dans le mois suivant l'injection de VPC 20 (3/334, 0,9%) ou par VPC 13 (1/111, 0,9%) étaient ≤1%.

Les événements les plus fréquemment rapportés étaient des troubles généraux et anomalies au site d'administration dans le groupe VPC 20 (3/334 soit 0,9% à la suite de la vaccination par VPC 20 et 0/111 soit 0% dans le groupe VPC 13) et les affections gastro-intestinales dans le groupe VPC 13 (0/334 soit 0% à la suite de la vaccination par VPC 20 et 1/111 soit 0,9% dans le groupe VPC 13).

Dans la cohorte 3 :

Les événements indésirables reliés à la vaccination dans le mois suivant l'injection de VPC 20 (4/335, 1,2%) ou par VPC 13 (1/112, 0,9%) étaient ≤1,2%

3.4.5.4. Evènements indésirables graves reliés à la vaccination et décès

Il n'a pas été rapporté d'événement indésirable grave relié à la vaccination au cours de l'étude. Un seul décès a été rapporté chez un sujet du groupe VPC 20/solution saline de la cohorte 1 non lié à la vaccination.

Dans l'étude B7471007, le profil de tolérance observé pour le vaccin VPC 20 était similaire à celui de VPC 13. La plupart des événements locaux et systémiques sollicités étaient d'intensité légère à modérée. Aucun événement indésirable grave relié à la vaccination n'a été signalé.

3.4.6. Etude B7471008

3.4.6.1. Evènements locaux sollicités

Les réactions locales survenues dans les 10 jours consécutifs à la vaccination par VPC 20 étaient généralement similaires entre les 3 lots de VPC 20 et VPC 13.

La plupart des réactions locales étaient d'intensité légère à modérée. La douleur au point d'injection était la réaction locale la plus fréquemment rapportée (78,7% des participants ayant reçu le vaccin VPC 20 et 75,7% pour le vaccin VPC 13).

3.4.6.2. Evènements systémiques sollicités

Les fréquences des événements systémiques sollicités dans les 7 jours suivant la vaccination étaient généralement similaires entre les 3 lots de VPC 20 et VPC 13.

La plupart des événements systémiques était d'intensité légère à modérée. La douleur musculaire était la réaction locale la plus fréquemment rapportée (62,1% des participants ayant reçu le vaccin VPC 20 et 60,5% pour le vaccin VPC 13) (Tableau 21).

Tableau 21 : Participants ayant rapporté une réaction systémique dans les 7 jours consécutifs à la vaccination – population de tolérance

	Pool VPC 20 (N=1456)	VPC 13 (N=243)	VPC 20 Pool vs VPC 13	
	N (%)	N (%)	Différence	(IC95%)
Fièvre $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	18 (1,2)	2 (0,8)	0,4	(-1,7-1,4)
Fatigue	693 (47,6)	106 (43,6)	4,0	(-2,8-10,6)
Céphalées	527 (36,2)	92 (37,9)	-1,7	(-8,4-4,7)
Douleur musculaire	904 (62,1)	147 (60,5)	1,6	(-4,9-8,3)
Douleur articulaire	245 (16,8)	34 (14,0)	2,8	(-2,4-7,2)

3.4.6.3. Evènements indésirables reliés à la vaccination

La proportion d'événements indésirables reliés à la vaccination était de 0,3% dans le groupe VPC 20 et 0,8% dans le groupe VPC 13.

3.4.6.4. Evènements indésirables graves reliés à la vaccination et décès

Aucun événement indésirable grave relié à la vaccination n'a été signalé au cours de l'étude ; ni de décès.

Dans l'étude B7471008, le profil de tolérance observé pour le vaccin VPC 20 était similaire à celui de VPC 13. La plupart des événements locaux et systémiques sollicités étaient d'intensité légère à modérée. Aucun événement indésirable grave relié à la vaccination ni décès n'a été signalé.

Les données de tolérance sont en faveur d'un bon profil de tolérance du vaccin VPC 20, similaire à celui de VPC 13. La plupart des événements locaux et systémiques sollicités étaient d'intensité légère à modérée. Aucun événement indésirable grave relié à la vaccination n'a été signalé.

3.5. Co-administration

Deux études de phase III ont évalué la co-administration du vaccin VPC 20 avec d'autres vaccins :

- Une étude évaluant l'immunogénicité et la tolérance de VPC 20 en co-administration avec un vaccin inactivé contre la grippe saisonnière chez les sujets âgés de 65 ans et plus (étude B7471004),
- Une étude évaluant l'immunogénicité et la tolérance de VPC 20 en co-administration avec le vaccin ARNm contre la Covid-19, COMIRNATY (BNT162b2), chez les sujets âgés de 65 ans et plus (étude B7471026).

3.5.1. Étude B7471004 : co-administration VPC 20 et vaccin antigrippal

L'étude B7471004 est une étude de phase III randomisée, en double aveugle, menée aux Etats-Unis chez 1796 adultes âgés de 65 ans et plus évaluant l'immunogénicité et la tolérance de VPC 20 en co-administration avec un vaccin inactivé contre la grippe saisonnière (vaccin adjuvé quadrivalent Fluad Tetra ⁵) chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Cette étude prend en considération l'utilisation d'un vaccin anti grippale adjuvé. Ces résultats, dont la pertinence clinique est inconnue, ne peuvent être extrapolés à l'ensemble des vaccins anti grippaux, en particulier dans le cadre d'une utilisation d'un vaccin non adjuvé, du fait de la différence d'immunogénicité et de réactogénicité.

La population de l'étude a été stratifiée selon son statut vaccinal pneumococcique (naïve, VPP 23 seul, VPC 13 seul ou VPC 13 + VPP 23) et randomisée en deux bras : un bras « coadministration » (VPC 20 + vaccin antigrippal à J0 + solution saline à 1 mois) et un bras « administration séquentielle » (vaccin antigrippal + solution saline à J0 et VPC 20 à 1 mois).

Au total, 895 participants ont été inclus dans le bras « co-administration » et 896 dans le bras « administration séquentielle ». Au total, 54,7% des participants étaient des femmes et 40,3 avaient moins de 70 ans. Les caractéristiques à *baseline* des populations randomisées étaient similaires entre les bras.

Les MGT OPA mesurées un mois après la co-administration des vaccins VPC 20 + vaccin antigrippal étaient non inférieures aux MGT OPA mesurées après l'administration de VPC 20 seul pour l'ensemble des 20 sérotypes vaccinaux. Les ratios des MGT OPA étaient compris entre 0,70 (sérotipe 15B) et 0,94 (sérotipe 9V) (Tableau 22).

Néanmoins, les titres d'anticorps étaient numériquement plus faibles pour tous les sérotypes pneumococciques inclus dans VPC 20 en cas d'administration concomitante avec le vaccin contre la grippe saisonnière adjuvé par rapport à VPC 20 administré seul (Tableau 22).

⁵ Souches : A/Victoria/2454/2019 (IVR-207) H1N1 + A/Hong Kong/2671/2019 (IVR-208) H3N2 + B/Victoria/705/2018 (BVR-11) (B Washington) + B/Phuket/3073/2013 (Yamagata Lineage)

Tableau 22 - Comparaison des MGT OPA anti-pneumocoque à 1 mois après VPC 20 entre le groupe coadministration et administration différée.

Sérotypes	Coadministration (Vaccin antigrippal+VPC 20) / solution saline			Administration séquentielle (Vaccin antigrippal + solution saline) / VPC 20			Comparaison	
	N	MGT	(95% CI)	N	MGT	(95% CI)	Ratio MGT	(95% CI)
1	851	70	(63, 79)	830	95	(85, 107)	0,74	(0,65, 0,84)
3	846	38	(34, 41)	828	46	(42, 50)	0,82	(0,75, 0,90)
4	838	567	(500, 642)	828	639	(563, 724)	0,89	(0,77, 1,02)
5	850	71	(64, 78)	824	81	(73, 89)	0,88	(0,79, 0,98)
6A	838	753	(657, 863)	825	995	(868, 1141)	0,76	(0,65, 0,88)
6B	844	855	(754, 971)	823	1050	(923, 1194)	0,81	(0,71, 0,94)
7F	848	918	(846, 996)	830	1015	(936, 1101)	0,90	(0,83, 0,99)
8	823	260	(228, 296)	814	323	(284, 368)	0,80	(0,70, 0,93)
9V	829	1261	(1115, 1426)	823	1344	(1189, 1519)	0,94	(0,82, 1,07)
10A	804	1391	(1213, 1595)	793	1681	(1468, 1925)	0,83	(0,71, 0,96)
11A	793	1032	(886, 1202)	773	1453	(1249, 1690)	0,71	(0,60, 0,84)
12F	814	1352	(1161, 1574)	779	1652	(1415, 1929)	0,82	(0,69, 0,97)
14	845	514	(463, 571)	823	600	(540, 667)	0,86	(0,76, 0,96)
15B	800	839	(695, 1012)	779	1202	(997, 1450)	0,70	(0,57, 0,86)
18C	846	825	(723, 943)	828	920	(805, 1051)	0,90	(0,77, 1,04)
19A	845	467	(420, 519)	831	534	(480, 593)	0,88	(0,78, 0,98)
19F	847	241	(215, 270)	822	272	(243, 305)	0,89	(0,78, 1,01)
22F	771	2192	(1850, 2597)	774	2933	(2481, 3468)	0,75	(0,62, 0,90)
23F	849	247	(213, 287)	831	318	(273, 369)	0,78	(0,66, 0,92)
33F	800	3047	(2672, 3475)	791	4259	(3737, 4853)	0,72	(0,62, 0,83)

L'élévation des MGT OPA entre avant et 1 mois après la vaccination par VPC 20 était similaire entre les deux groupes et variait de 2,4 (sérototype 5) à 23,6 (sérototype 22F) dans le groupe co-administration et de 2,7 (sérototype 5) à 32,3 (sérototype 22F) dans le groupe administration différée.

La proportion de participants ayant une élévation des MGT OPA d'un facteur 4 entre avant et 1 mois après la vaccination VPC 20 était similaire entre les deux groupes et variait de 24,8% (sérototype 14) à 68,7% (sérototype 22F) dans le groupe coadministration et de 29,3% (sérototype 7F) à 72% (sérototype 22F) dans le groupe administration séquentielle.

Les résultats montrent également que la réponse immune entre les deux groupes un mois après la vaccination par le vaccin antigrippal, était non inférieure pour les 4 sérotypes grippaux couverts par ce vaccin (Tableau 23).

Tableau 23 - Comparaison de la réponse immunitaire (MGT et ratio des MGT) 1 mois après l'administration du vaccin antigrippal entre le groupe coadministration et administration différée.

Souches	Coadministration (vaccin anti-grippal+VPC 20) /solution saline			Administration différée (vaccin antigrippal + solution saline) /VPC 20			Comparaison	
	N	MGT	(95% CI)	N	MGT	(95% CI)	Ration MGT	(95% CI)
H1N1	861	51,9	(47,6-56,6)	865	48,7	(44,7-53,0)	1,07	(0,97-1,17)
H3N2	861	189,8	(173,9-207,2)	865	193,4	(177,3-211,0)	0,98	(0,89-1,08)
Victoria	861	68,1	(63,4-73,1)	865	68,0	(63,4-73,0)	1,00	(0,93-1,08)
Phuket	861	39,4	(36,3-42,6)	865	41,6	(38,4-45,0)	0,95	(0,87-1,03)

La tolérance a été évaluée dans la même population. Les effets indésirables locaux les plus fréquemment rapportés dans les 10 jours suivant la vaccination, étaient la douleur au point d'injection (48,9% dans le bras coadministration versus 51,5% dans le bras administration séquentielle), les rougeurs (6,3% dans le bras coadministration versus 7,4% dans le bras administration séquentielle) et les gonflements (8,2% dans le bras coadministration versus 7,8% dans le bras administration séquentielle). Les événements indésirables locaux étaient majoritairement d'intensité faible à modérée. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux bras concernant les événements indésirables locaux (50,7% dans le bras coadministration versus 53% dans le bras administration séquentielle).

La proportion de participants ayant des événements indésirables systémiques dans les 7 jours suivant la vaccination étaient plus importante dans le groupe coadministration (47,7% dans le groupe coadministration après la visite 1 ; 37,6% dans le groupe administration séquentielle après la visite 1 et 35,1% dans le groupe administration séquentielle après la visite 2). L'évènement indésirable systémique le plus fréquent était la fatigue (33,2% dans le groupe coadministration après la visite 1). La majorité des événements indésirables systémiques étaient d'intensité faible à modérée. La proportion de participants rapportant des événements indésirables dans le mois suivant la vaccination était faible dans chaque groupe : 9,1% dans le groupe coadministration, 8,7% dans le groupe administration différée après la vaccination par VPC 20 et 8% dans le groupe administration différée après la vaccination par VGS.

Dans les deux groupes, une faible proportion de participants a rapporté des événements indésirables sévères dans le mois suivant la vaccination : 1,1% dans le groupe coadministration, 1,4% dans le groupe administration séquentielle après la vaccination par VPC 20 et 0,6% dans le groupe administration séquentielle après la vaccination par le vaccin antigrippal. Un participant dans le groupe coadministration a rapporté un érythème et gonflement au site d'injection lié au vaccin (VPC 20) et un participant dans le groupe administration séquentielle a rapporté une douleur oropharyngée liée à la vaccination durant 2 jours après la vaccination par VPC 20.

Les proportions de participants rapportant des événements indésirables sévères au bout de 6 mois étaient faible (3,7%) dans les deux bras de l'étude.

Cinq décès ont été rapportés lors de cette étude. Aucun n'était lié à la vaccination.

Les résultats l'étude B7471004 montrent :

- La non-infériorité de la réponse immunitaire contre les 20 sérotypes couverts par VPC 20 après co-administration comparativement à une administration du vaccin seul ;
- Des titres d'anticorps numériquement plus faibles pour tous les sérotypes pneumococciques inclus dans VPC 20 en cas d'administration concomitante avec le vaccin contre la grippe saisonnière adjuvé par rapport à VPC 20 administré seul, dont une différence significative d'immunogénicité contre les sérotypes 1, 3, 6A, 11A et 33F en faveur du bras « administration différée de VPC 20 et du vaccin anti grippal ».
- La non-infériorité de la réponse immunitaire contre les 4 souches présentes dans le vaccin antigrippal adjuvé après co-administration comparativement à une administration du vaccin seul ;
- La bonne tolérance d'une coadministration par VPC 20 associé à un vaccin adjuvé contre la grippe saisonnière.

Cette étude ayant été conduite avec un vaccin antigrippal adjuvé, ces résultats, dont la pertinence clinique est inconnue, ne peuvent pas être extrapolés à l'ensemble des vaccins antigrippaux, en particulier les vaccins antigrippaux actuellement utilisés en France qui ne contiennent pas d'adjuvant (16).

3.5.2. Etude B7471026 : co-administration avec un vaccin contre la Covid-19

L'étude B7471026 est une étude de phase III randomisée multicentrique en double aveugle menée aux Etats-Unis chez 570 participants de plus de 65 ans évaluant l'immunogénicité et la tolérance du vaccin VPC 20 en co-administration avec le vaccin à ARNm contre la Covid-19, BNT162b2 (Comirnaty).

Les participants âgés de 65 ans et plus ayant reçu 2 doses de 30 µg de BNT162b2 au moins 6 mois auparavant dans le cadre de l'étude C4591001 (étude d'efficacité du vaccin COVID-19) ont été randomisés dans un rapport 1:1:1.

- Bras co-administration (20vPnC+BNT162b2),
- Bras 20vPnC seul (20vPnC+saline)
- Bras BNT162b2 seul (BNT162b2+saline),

La randomisation a été stratifiée selon le statut vaccinal pneumococcique antérieur (naïf de vaccination antipneumococcique antérieur ou ayant reçu d'au moins une dose d'un vaccin pneumococcique).

Au total, 187 participants ont été inclus dans le bras co-administration, 187 dans le bras VPC 20 seul et 185 dans le bras BNT162b2 seul. La majorité des participants étaient des hommes (56,9%) et 38,8% avaient moins de 70 ans. Les caractéristiques à *baseline* des populations randomisées étaient similaires entre les bras.

Les MGT OPA mesurées avant et 1 mois après la vaccination pour chacun des bras étaient similaires pour les 20 sérotypes couverts par VPC 20.

Tableau 24 - Comparaison des MGT OPA anti-pneumocoque à 1 mois après VPC 20 entre le groupe coadministration et le groupe témoin.

Sérotypes	Coadministration (BNT162B2+VPC 20)			Témoin (VPC 20 + solution saline)		
	N	MGT	(95% CI)	N	MGT	(95% CI)
1	181	142	(116, 176)	182	131	(106, 162)
3	180	49	(42, 56)	182	52	(44, 61)
4	179	609	(484, 766)	179	573	(447, 734)
5	179	81	(65, 100)	179	98	(80, 120)
6A	182	1377	(1058, 1792)	181	1317	(1042, 1665)
6B	180	1449	(1153, 1821)	182	1478	(1207, 1810)
7F	182	977	(836, 1142)	182	1102	(951, 1275)
8	175	299	(235, 381)	179	344	(274, 431)
9V	180	1722	(1365, 2172)	179	1531	(1210, 1936)
10A	179	2252	(1751, 2898)	177	2644	(2023, 3456)
11A	170	1875	(1414, 2488)	165	1932	(1445, 2583)
12F	177	2165	(1668, 2809)	169	2211	(1695, 2885)
14	181	709	(572, 879)	179	640	(528, 775)
15B	175	1520	(1092, 2117)	179	1852	(1377, 2491)
18C	182	1059	(869, 1290)	178	846	(684, 1046)
19A	181	637	(520, 781)	179	530	(436, 644)
19F	181	305	(242, 383)	182	377	(299, 476)
22F	168	5225	(3931, 6943)	167	4464	(3354, 5942)
23F	182	336	(251, 450)	182	385	(283, 524)
33F	170	4907	(3813, 6316)	172	5544	(4234, 7261)

Une augmentation des MGT OPA avant et 1 mois après la vaccination, a été observée dans les deux bras. Cette augmentation était similaire entre les deux bras et s'étendait d'un facteur 2,5 (sérotipe 14) à 24,5 (sérotipe 22F) dans le groupe co-administration et de 2,3 (sérotipe 14) à 30,6 (sérotipe 22F) dans le groupe témoin.

La proportion de participants ayant une augmentation d'un facteur 4 des MGT OPA avant la vaccination et 1 mois après, était similaire entre les deux bras et s'étendait de 24,6% (sérotipe 14) à 67,9% (sérotipe 22F) dans le groupe co-administration et de 22,7% (sérotipe 14) à 71% (sérotipe 22F) dans le groupe témoin.

L'étude a également évaluée la réponse immunitaire induite par une dose de rappel du vaccin BNT162b2. Il a été mis en évidence une élévation similaire des concentrations en anticorps contre la Covid-19 dans les deux bras.

Tableau 25 - Concentrations en anticorps contre la Covid-19

	Mesure	VPC 20 + BNT162b2			BNT162b2 + placebo		
		N	MGC	(95% IC)	N	MGC	(95% CI)
S-binding IgG (U/mL)	Avant vaccination	178	821	(724, 931)	177	683	(598, 780)
	1 mois après la vaccination BNT162b2	178	29114	(26120, 32451)	177	26655	(24003, 29599)

L'étude B7471026 a permis d'évaluer la sécurité et la tolérance de la coadministration de VPC 20 et BNT162b2. L'étude compare trois groupes : coadministration VPC 20 + BNT162b2, VPC 20 (+ placebo) et BNT162b2 (+ placebo).

Les proportions de participants ayant des réactions locales dans les 10 jours suivant la vaccination étaient similaires entre les trois groupes (73,5% dans le groupe coadministration ; 61,8% dans le groupe VPC 20 et 68,1% dans le groupe BNT162b2). Les réactions les plus fréquentes étaient les douleurs au point d'injection (73% dans le groupe coadministration ; 60,2% dans le groupe VPC 20 et 67,6% dans le groupe BNT162b2). Les réactions locales étaient d'intensité modérée à sévère.

Les proportions de participants ayant rapporté un évènement systémique dans les 7 jours suivant la vaccination étaient moins élevées dans le groupe VPC 20 avec 46,8% des participants rapportant un évènement systémique contre 65,4% dans le groupe coadministration et 60% dans le groupe BNT162b2. L'évènement systémique le plus fréquemment rapporté était la fatigue (54,1% dans le groupe coadministration, 54,6% dans le groupe BNT162b2 et 36% dans le groupe VPC 20). La majorité des évènements systémiques rapportés étaient d'intensité faible à modérée. Le taux de fièvre rapporté était plus élevé dans les groupes coadministration et BNT162b2 que dans le groupe VPC 20 (respectivement 13%, 8,6% vs 1,1%). Les fièvres supérieures à 38,9°C étaient rares.

Les proportions de participants rapportant des effets indésirables dans le mois suivant la vaccination étaient similaires dans les 3 groupes (5,3% dans le groupe coadministration, 4,3% dans le groupe VPC 20 et 6,5% dans le groupe BNT162b2). Les proportions de participants rapportant des effets indésirables liés à l'intervention étaient également similaires dans les 3 groupes (2,1% dans le groupe coadministration, 0% dans le groupe VPC 20 et 0,5% dans le groupe BNT162b2). Un participant a rapporté des vertiges au moment de la vaccination dans le groupe coadministration.

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

En conclusion, des réponses immunitaires robustes aux deux vaccins ont été observées après l'administration conjointe du VPC 20 et BNT162b2 et similaires à celles induites par VPC 20 ou BNT162b2 administrés seuls. La tolérance du vaccin VPC 20 coadministré avec le BNT162b2 était similaire à celle de VPC 20 seul et de BNT162b2 seul.

Les données d'immunogénicité et de tolérance concernant la co-administration de VPC 20 avec un vaccin contre la Covid-19 ou un vaccin antigrippal suggèrent que VPC 20 peut être administré conjointement avec ces deux vaccins.

Il n'existe aucune donnée concernant l'administration concomitante de VPC 20 avec d'autres vaccins.

4. Recommandations internationales

Au niveau international, dans les 10 pays pour lesquels l'information est disponible et ayant récemment intégré le vaccin VPC 20 dans leur stratégie de vaccination antipneumococcique chez l'adulte (Tableau 26), 8 recommandent son utilisation seule, selon un schéma de vaccination à une dose : Etats-Unis, Canada, Belgique, Danemark, Luxembourg (sauf pour les personnes à risque élevé ou très élevé), Suède, Pays-Bas et Grèce.

Ces recommandations ont été faites dans un contexte où les sérotypes 8 et 3 étaient en moyenne les sérotypes dominant en Europe dans la population adulte, selon les derniers bulletins épidémiologiques publiés par l'ECDC (données 2018) (17).

Tableau 26 - Recommandations vaccinales internationales anti pneumococcique (liste non exhaustive).

Pays	Date	Recommandation
Etats-Unis (18)	04/02/22	<p>Pour les adultes éligibles n'ayant jamais reçu de vaccin pneumococcique conjugué, le CDC recommande les schémas VPC 15+VPP 23 ou VPC 20 pour les adultes âgés de 65 ans ou plus et les adultes âgés de 19 à 64 ans présentant certaines conditions médicales ou certains facteurs de risque. Si le VPC 15 est utilisé, il doit être suivi d'une dose de VPP 23.</p> <p>Les adultes ayant reçu un vaccin pneumococcique conjugué antérieurement (VPC 13 ou VPC 7) doivent consulter un fournisseur de vaccins pour connaître les options disponibles pour compléter leur série de vaccins pneumococciques.</p> <p>Les adultes de 65 ans ou plus ont la possibilité de recevoir le VPC 20 s'ils ont déjà reçu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le VPC 13 (mais pas le VPC 15 ou le VPC 20) à tout âge - le VPP 23 à l'âge de 65 ans et plus.
Canada (19)	24/02/23	<p>Pour les adultes ≥ 65 ans/ de 50 à 64 ans à risque/ de 18 à 49 ans atteints de maladie immunodéficente, naïfs de vaccination anti pneumococcique ou dont le statut vaccinal est inconnu, sans recommandation préférentielle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - VPC 20. <p>Pour les adultes ayant reçu une vaccination anti pneumococcique il est recommandé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - VPC 20 proposé aux adultes ≥ 65 ans ayant déjà reçu VPP 23 seul, ou VPC 13 et VPP 23 en série, s'il s'est écoulé au moins 5 ans depuis la dernière dose d'un vaccin contre le pneumocoque (VPP 23 ou VPC 13) ; - VPC 20 proposé aux adultes ≥ 65 ans et plus ayant déjà reçu le VPC 13 seul, si un an s'est écoulé depuis la dernière dose de VPC 13. <p>Pour les adulte receveurs de GCSH ⁶ :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le CCNI recommande que le vaccin conjugué contre le pneumocoque VPC 20 soit proposé aux adultes de 18 ans ou plus ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) après une consultation du spécialiste de la greffe. Les 3 doses de la série primaire de VPC 20 débutant de 3 à 9 mois après la greffe devraient être administrées à au moins 4 semaines d'intervalle et être suivies par une dose de rappel du vaccin VPC 20 12 à 18 mois après la greffe (de 6 à 12 mois après la dernière dose du vaccin VPC 20).

⁶ Greffe de cellule souche hématopoïétique

Pays	Date	Recommandation
Australie (20)	11/05/23	Personnes à risque élevé ou à risque très élevé de développer une infection par pneumocoque, naïf de vaccination anti pneumococcique ou ayant reçu VPP 23 depuis au moins 12 mois : <ul style="list-style-type: none"> - VPC 20 ou VPC 15 ou VPC 13, sans recommandation préférentielle - + VPP 23 au bout de 12 mois - + VPP 23 au bout de 5 ans (rappel)
Belgique (21)	06/07/22	Personnes de 16 à 65 ans à risque très élevé, personnes de 50 à 85 ans à risque, personnes de 65 à 85 ans : <ul style="list-style-type: none"> - Schéma préférentiel : VPC 20 ; - Schéma alternatif : VPC15 + VPP 23 (au bout de 8 semaines). Si primovaccination avec VPC 13 : rappel avec VPP 23 ; Si primovaccination avec VPP 23 : VPC 20 au bout de 1 an.
Danemark (22)	21/03/23	Personnes ≥ 65 ans / personnes ≥ 18 ans à risque élevé ou très élevé : VPC 20.
Luxembourg (23)	27/10/22	Personnes ≥ 65 ans : <ul style="list-style-type: none"> - Naïfs de vaccination : VPC 20 ; - Vaccinées par VPP 23 : VPC 20 (1 an après) ; - Vaccinées par VPC 13 : VPP 23. Personnes ≥ 18 ans immunodéprimées, à risque de complications ou d'IP sévères : <ul style="list-style-type: none"> - Naïfs de vaccination : VPC 20 + rappel VPP 23 tous les 5 ans - Vaccinées par VPP 23 : VPC 20 (1 an après) + VPP 23 tous les 5 ans ; - Vaccinées par VPC 13 : rappel avec VPP 23 tous les 5 ans.
Norvège (24)	30/05/23	Personnes ≥ 65 ans sans facteur de risque : VPP 23. Personnes ≥ 18 ans à risque élevé: <ul style="list-style-type: none"> - Naïve de vaccination anti pneumococcique : VPC 20 ou VPC 15 ou VPC 13, sans recommandation préférentielle, + VPP 23 (au bout de 8 semaines). - Précédemment vaccinées par VPC 13 : pas de VPC 20 ni VPC 15. Un rappel avec VPP 23 est recommandé au bout de 6 ans. Le schéma séquentiel VPC 20 + VPP 23 peut être proposé à certains groupes très à risque (GCSH ; déficit anatomique ou fonctionnel de la rate, naïfs de vaccination anti pneumococcique).
Suède (25)	26/08/22	Personnes ≥ 65 ans / personnes ≥ 18 ans à risque très élevé : VPC 20.
Pays Bas (26)	20/06/23	Personnes ≥ 60 ans naïves de vaccination anti pneumococcique ou ayant reçu VPP 23 : VPC 20. Aucun rappel n'est proposé
Grèce⁷	24/02/23	Personnes ≥ 65 ans : 1 dose de VPC 20 Personnes ≥ 18 ans éligibles : 1 dose de VPC 20

⁷ [Vaccine Scheduler | ECDC \(europa.eu\)](https://vaccine-scheduler.ecdc.europa.eu/)

5. Conclusion

Le vaccin VPC 20 est un vaccin anti pneumococcique conjugué dirigé contre 20 sérotypes pneumococciques. Il a reçu une AMM européenne le 14 février 2022⁸ dans l'immunisation active pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus. La laboratoire Pfizer a sollicité la HAS pour une demande d'intégration du vaccin VPC 20 dans la stratégie actuelle.

L'objectif de ce rapport est d'évaluer les données d'immunogénicité et de tolérance du vaccin VPC 20 afin de préciser sa place dans la stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoques chez les adultes à risque d'infections à pneumocoque.

Pour se faire, la HAS a pris en considération :

- Le contexte épidémiologique français chez l'adulte montrant une tendance à la hausse de l'incidence des infections invasives pneumococciques (IIP) principalement liée à l'augmentation de l'incidence des sérotypes non couverts par le vaccin conjugué VPC 13 (notamment les sérotypes 8, 12F, 22F inclus dans VPC 20 et VPP 23) et au sérotype 3 inclus dans le VPC 13, du fait d'une moindre protection du vaccin VPC 13 contre ce sérotype ;
- La couverture sérotypique du vaccin VPC 20, représentant 60% des infections à pneumocoque chez les 15 – 64 ans et 59% des infections à pneumocoque chez les personnes de 65 ans et plus en 2021 et la supériorité de l'immunogénicité d'un vaccin conjugué par rapport à un vaccin non conjugué.
- La stratégie de vaccination antipneumococcique actuelle chez les adultes immunodéprimés ou porteurs de certaines maladies chroniques, qui repose depuis 2018 sur un schéma séquentiel comprenant l'administration d'un vaccin conjugué 13-valent (VPC 13) et d'un vaccin pneumococcique polysidique non conjugué 23-valent (VPP 23), ainsi que sur une revaccination par VPP 23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin. Ce délai de cinq ans a été recommandé par le HCSP du fait de l'immunité protectrice insuffisante au-delà de cinq ans après le VPP 23, de la fréquence des effets indésirables plus élevée et de la réponse immunitaire plus faible constatées en cas de revaccination lorsque l'intervalle entre deux injections est plus court ;
- L'immunité protectrice plus intense et plus durable consécutive à une injection de vaccin conjugué (VPC) pour la plupart des sérotypes (comparativement à celle observée avec le VPP 23) et le manque de données d'efficacité disponibles pour documenter la protection à long terme conférée par un VPC, ne permettant pas d'établir la nécessité d'une revaccination ;
- La couverture vaccinale observée chez les adultes éligibles à la vaccination antipneumococcique, très insuffisante et en baisse depuis l'introduction du schéma séquentiel, estimée à 4,5% en 2018⁹ (adultes immunodéprimés et/ou porteurs de certaines maladies chroniques) ;
- Les caractéristiques du VPC 20, constitué de 7 sérotypes additionnels par rapport au VPC 13. Ce vaccin contient également une protéine vectrice CRM 197 et 0,125 mg d'adjuvant à base de phosphate d'aluminium, à la différence du VPP 23 (non conjugué et non adjuvé) ;

⁸ Agence européenne des médicaments. Apexxnar, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apexxnar-epar-product-information_fr.pdf

⁹ Wyplosz B, Fernandes J, Sultan A, Roche N, Roubille F, Loubet P, *et al.* Pneumococcal and influenza vaccination coverage among at-risk adults: a 5-year French national observational study. *Vaccine* 2022;40(33):4911-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.06.071>.

- Les critères OMS pour l'évaluation des nouveaux vaccins conjugués pneumococciques, n'impliquant pas d'études d'efficacité clinique utilisant un placebo à titre de contrôle, mais uniquement des études d'immunogénicité comparatives selon un schéma d'étude de non-infériorité
- Les données d'immunogénicité chez les adultes ≥ 60 ans :
- Démontrant la non-infériorité de VPC 20 *versus* VPC 13 pour les 13 sérotypes communément couverts ;
- Démontrant la non-infériorité de VPC 20 *versus* VPP 23 pour 6 des 7 sérotypes complémentaires communément couverts ;
- Ne démontrant pas la non-infériorité de VPC 20 *versus* VPC 13/VPP 23 pour le sérotype 8 (représentant 17,1% des IP en 2021 *versus* 10,9% en 2020, tout âge confondu). En l'absence de corrélat de protection, cette absence de démonstration ne permettant pas néanmoins de conclure à une moindre protection clinique conférée par le VPC 20 en comparaison au schéma actuel au regard de ce sérotype ;
- Les données de tolérance montrant un bon profil de tolérance du vaccin VPC 20, similaire à celui de VPC 13. La plupart des événements locaux et systémiques sollicités étaient d'intensité légère à modérée. Aucun événement indésirable grave relié à la vaccination n'a été signalé ;
- Les données d'immunogénicité et de tolérance concernant la co-administration de VPC 20 avec un vaccin contre la Covid-19 ou un vaccin antigrippal adjuvé suggérant que VPC 20 peut être administré conjointement avec ces deux vaccins ;
- L'étude de co administration ayant été conduite avec un vaccin antigrippal adjuvé, ces résultats, dont la pertinence clinique est inconnue, ne peuvent pas être extrapolés à l'ensemble des vaccins antigrippaux, en particulier les vaccins antigrippaux actuellement utilisés en France qui ne contiennent pas d'adjuvant ;
- Les données d'interchangeabilité entre les vaccins VPC 20, VPC 13 et VPP 23 montrant une réponse immunitaire induite par le vaccin VPC 20 numériquement plus élevée pour les 20 sérotypes chez les sujets ayant reçu préalablement VPC 13 seul en comparaison à celles ayant reçu au préalable le VPP 23 seul ou le schéma séquentiel VPC 13 et VPP 23.

Au terme de son évaluation, la HAS considère que le vaccin VPC 20 peut être intégré dans la stratégie vaccinale française pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies à pneumocoque chez les personnes à risque âgées de 18 ans et plus.

La HAS estime que les bénéfices supplémentaires conférés par l'ajout de sept sérotypes ainsi qu'une simplification du schéma vaccinal justifie l'utilisation préférentielle du vaccin VPC 20 seul en remplacement du schéma VPC 13 – VPP 23 actuellement en vigueur. La HAS ne recommande donc plus l'utilisation des vaccins VPC 13 et VPP 23 chez l'adulte.

La HAS espère ainsi que cette simplification du schéma de vaccination permettra de faire progresser la couverture vaccinale, actuellement très insuffisante chez les adultes éligibles à la vaccination antipneumococcique. La HAS rappelle également que, compte tenu de l'immunité plus intense et plus durable consécutive à une injection de vaccin conjugué (comparativement à celle observée avec le VPP 23), la nécessité d'une revaccination avec une dose ultérieure de VPC 20 n'est pas établie à ce jour. Par conséquent, la HAS insiste sur l'importance de conduire des études, notamment d'efficacité en vie réelle, pour documenter la protection à long terme conférée par un VPC. Elle rappelle en outre qu'à la différence du vaccin

polyosidique non conjugué, les vaccins conjugués sont efficaces sur le portage et peuvent induire une immunité de groupe en cas de couverture vaccinale élevée.

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

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

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

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

Table des figures

Figure 1 : Taux d'incidence des IIP selon l'âge et couverture vaccinale chez les 24 mois entre 2001 et 2021. Source : Santé publique France, 2022 12

Table des tableaux

Tableau 1 - Répartition des sérotypes les plus fréquemment isolés dans les IIP en 2019 et 2020 chez l'adulte en France. 12

Tableau 2 - Couverture sérotypique des différents vaccins pour les infections "invasives" (méningites et bactériémies) chez l'enfant et l'adulte en 2020 (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). 13

Tableau 3 - Fréquence des sérotypes des principales souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L) en 2020 chez l'adulte (Source : CNRP 2021) 14

Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques des vaccins VPC 13 ET VPC 20 15

Tableau 5 - Panorama des études d'immunogénicité de VPC 20 19

Tableau 6 - Evaluation de l'immunogénicité de VPC 20 – MGT OPA et GMFR 21

Tableau 7 – Evaluation de l'immunogénicité de VPC 20 vs VPC 13/VPP 23 - Comparaison des GMT OPA des 7 sérotypes additionnels contenus dans VPC 20. 23

Tableau 8 : Moyenne géométrique des titres OPA et ratio des moyennes géométriques un mois après la vaccination pour les 13 sérotypes inclus dans VPC 13 24

Tableau 9 : Moyenne géométrique des MGT des OPA avant la vaccination et un mois après la vaccination pour les 13 sérotypes communs (population d'immunogénicité évaluable pour les 13 sérotypes inclus dans VPC 13, Cohorte 1) 25

Tableau 10: Pourcentage de sujets ayant une augmentation de 4 fois de la moyenne des titres en anticorps OPA spécifiques aux sérotypes avant la vaccination et 1 mois après la vaccination pour les 13 sérotypes communs (population d'immunogénicité évaluable pour les 13 sérotypes communs, Cohorte 1) 26

Tableau 11 : Moyenne géométrique des titres OPA et ratio des moyennes géométriques un mois après la vaccination (population d'immunogénicité évaluable pour les 7 sérotypes additionnels, Cohorte 1) 27

Tableau 12: Moyenne géométrique des titres OPA, avant la vaccination et un mois après la vaccination pour les 7 sérotypes additionnels (population d'immunogénicité évaluable pour les 7 sérotypes additionnels, Cohorte 1) 27

Tableau 13: Pourcentage de sujets ayant une augmentation de 4 fois de la moyenne géométrique des titres en anticorps OPA spécifiques aux sérotypes avant la vaccination et 1 mois après la vaccination pour les 7 sérotypes additionnels (Cohorte 1) 28

Tableau 14 : Moyenne géométrique des titres OPA et ratio des moyennes géométriques un mois après la vaccination dans la cohorte 2 et les sujets de 60-64 ans de la cohorte 1 (population d'immunogénicité évaluable pour les 20 sérotypes) 28

Tableau 15 : Moyenne géométrique des titres OPA et ratio des moyennes géométriques un mois après la vaccination dans la cohorte 3 et les sujets de 60-64 ans de la cohorte 1 (population d'immunogénicité évaluable pour les 20 sérotypes) 29

Tableau 16 : Moyenne géométrique des titres OPA à l'inclusion et un mois après la vaccination par VPC 20	32
Tableau 17 : Participants ayant rapporté une réaction systémique dans les 7 jours consécutifs à la vaccination – population de tolérance	36
Tableau 18 : Participants ayant rapporté un événement indésirable relié à la vaccination– population de tolérance	36
Tableau 19 : Participants ayant rapporté une réaction locale sollicitée dans les 10 jours après la vaccination – population de tolérance	37
Tableau 20 : Participants ayant rapporté une réaction systémique dans les 7 jours consécutifs à la vaccination – population de tolérance	39
Tableau 21 : Participants ayant rapporté une réaction systémique dans les 7 jours consécutifs à la vaccination – population de tolérance	41
Néanmoins, les titres d'anticorps étaient numériquement plus faibles pour tous les sérotypes pneumococciques inclus dans VPC 20 en cas d'administration concomitante avec le vaccin contre la grippe saisonnière adjuvé par rapport à VPC 20 administré seul (Tableau 22). Tableau 22 - Comparaison des MGT OPA anti-pneumocoque à 1 mois après VPC 20 entre le groupe coadministration et administration différée.	42
Tableau 23 - Comparaison de la réponse immunitaire (MGT et ratio des MGT) 1 mois après l'administration du vaccin antigrippal entre le groupe coadministration et administration différée.	44
Tableau 24 - Comparaison des MGT OPA anti-pneumocoque à 1 mois après VPC 20 entre le groupe coadministration et le groupe témoin.	46
Tableau 25 - Concentrations en anticorps contre la Covid-19	47
Tableau 26 - Recommandations vaccinales internationales anti pneumococcique (liste non exhaustive).	48
Tableau 27 : Ratio de moyennes géométriques entre l'inclusion et un mois après la vaccination (population d'immunogénicité évaluable)	56
Tableau 28 : Pourcentage de sujets ayant une augmentation \geq de 4 fois des titres en anticorps OPA spécifiques aux sérotypes entre avant la vaccination et 1 mois après la vaccination (population d'immunogénicité évaluable)	58
Tableau 29 : Moyenne géométrique des titres OPA 12 mois après la vaccination pour les 13 sérotypes communs et pour les 7 sérotypes additionnels	58

Table des annexes

Annexe 1. Résultats complémentaires d'immunogénicité

56

Annexe 1. Résultats complémentaires d'immunogénicité

Tableau 27 : Ratio de moyennes géométriques entre l'inclusion et un mois après la vaccination (population d'immunogénicité évaluable)

Séro-type	Groupe	Na	Avant la vaccination		1 mois après la vaccination		1 mois après la vaccination/avant la vaccination	
			MGT	IC95%b	MGT	IC95%b	Ratio MGT	IC95%b
1	Cohorte A VPC 20	245	23.8	(20.0, 28.3)	51.2	(41.9, 62.5)	2.2	(1.9, 2.5)
	Cohorte B VPC 20	243	33.5	(27.6, 40.7)	115.3	(96.3, 137.9)	3.4	(2.9, 4.1)
	Cohorte C VPC 20	120	40.9	(31.0, 53.8)	82.1	(61.2, 110.1)	2.0	(1.7, 2.4)
3	Cohorte A VPC 20	243	12.7	(11.1, 14.6)	31.1	(26.7, 36.1)	2.4	(2.1, 2.8)
	Cohorte B VPC 20	240	15.3	(13.4, 17.6)	54.3	(46.9, 63.0)	3.5	(3.1, 4.1)
	Cohorte C VPC 20	119	20.3	(16.6, 24.8)	39.3	(32.0, 48.2)	1.9	(1.6, 2.3)
4	Cohorte A VPC 20	231	29.9	(24.2, 36.9)	145.8	(114.6, 185.5)	4.9	(3.9, 6.1)
	Cohorte B VPC 20	235	66.6	(52.5, 84.3)	334.1	(272.2, 410.1)	5.0	(4.1, 6.2)
	Cohorte C VPC 20	115	78.2	(56.4, 108.3)	191.4	(141.2, 259.2)	2.4	(1.9, 3.1)
5	Cohorte A VPC 20	241	27.4	(23.8, 31.4)	62.2	(52.2, 74.1)	2.3	(2.0, 2.6)
	Cohorte B VPC 20	243	37.8	(32.2, 44.4)	87.3	(73.2, 104.2)	2.3	(2.0, 2.6)
	Cohorte C VPC 20	120	47.1	(37.3, 59.5)	83.5	(64.8, 107.6)	1.8	(1.5, 2.0)
6A	Cohorte A VPC 20	239	57.9	(46.7, 71.8)	731.3	(562.9, 950.0)	12.6	(9.5, 16.7)
	Cohorte B VPC 20	234	127.2	(100.4, 161.1)	1051.2	(852.2, 1296.8)	8.3	(6.6, 10.4)
	Cohorte C VPC 20	118	161.0	(115.7, 224.1)	1048.1	(765.8, 1434.5)	6.5	(4.7, 9.1)
6B	Cohorte A VPC 20	238	108.9	(87.6, 135.2)	720.3	(565.6, 917.3)	6.6	(5.2, 8.4)
	Cohorte B VPC 20	238	175.5	(138.9, 221.6)	1178.8	(967.0, 1436.9)	6.7	(5.4, 8.3)
	Cohorte C VPC 20	119	258.9	(190.7, 351.6)	1030.3	(753.0, 1409.6)	4.0	(3.0, 5.2)
7F	Cohorte A VPC 20	233	160.6	(135.7, 190.0)	366.5	(306.2, 438.7)	2.3	(1.9, 2.7)
	Cohorte B VPC 20	241	209.9	(175.3, 251.2)	545.0	(458.8, 647.5)	2.6	(2.2, 3.0)
	Cohorte C VPC 20	119	204.5	(162.6, 257.3)	337.1	(271.1, 419.2)	1.6	(1.4, 2.0)
9V	Cohorte A VPC 20	226	206.1	(173.1, 245.4)	503.3	(413.4, 612.7)	2.4	(2.1, 2.9)
	Cohorte B VPC 20	228	346.6	(287.8, 417.5)	1058.3	(867.7, 1290.9)	3.1	(2.6, 3.6)
	Cohorte C VPC 20	114	345.4	(263.9, 452.1)	720.5	(552.2, 940.0)	2.1	(1.7, 2.6)
14	Cohorte A VPC 20	236	213.3	(167.3, 272.0)	386.3	(309.8, 481.8)	1.8	(1.5, 2.1)
	Cohorte B VPC 20	237	285.5	(226.4, 360.0)	659.7	(548.1, 794.1)	2.3	(1.9, 2.8)
	Cohorte C VPC 20	119	341.6	(241.8, 482.8)	580.5	(433.7, 777.0)	1.7	(1.4, 2.1)
18C	Cohorte A VPC 20	245	175.1	(139.0, 220.7)	551.9	(445.1, 684.4)	3.2	(2.5, 3.9)
	Cohorte B VPC 20	240	217.2	(174.9, 269.8)	845.9	(692.5, 1033.1)	3.9	(3.2, 4.8)
	Cohorte C VPC 20	119	272.5	(205.1, 362.0)	611.3	(462.2, 808.5)	2.2	(1.8, 2.7)

Séro-type	Groupe	Na	Avant la vaccination		1 mois après la vaccination		1 mois après la vaccination/avant la vaccination	
			MGT	IC95% ^b	MGT	IC95% ^b	Ratio MGT	IC95% ^b
19A	Cohorte A VPC 20	239	83.8	(68.1, 103.2)	240.6	(198.8, 291.2)	2.9	(2.4, 3.4)
	Cohorte B VPC 20	239	124.4	(100.6, 153.9)	356.0	(295.7, 428.7)	2.9	(2.4, 3.4)
	Cohorte C VPC 20	117	183.5	(141.7, 237.6)	344.9	(266.3, 446.8)	1.9	(1.6, 2.2)
19F	Cohorte A VPC 20	243	61.0	(52.0, 71.5)	160.2	(132.4, 193.8)	2.6	(2.2, 3.1)
	Cohorte B VPC 20	241	89.4	(74.4, 107.4)	242.2	(199.2, 294.5)	2.7	(2.3, 3.2)
	Cohorte C VPC 20	118	117.5	(91.1, 151.5)	217.7	(168.1, 281.8)	1.9	(1.5, 2.3)
23F	Cohorte A VPC 20	242	23.0	(18.5, 28.6)	151.3	(114.8, 199.5)	6.6	(5.1, 8.5)
	Cohorte B VPC 20	242	47.9	(37.2, 61.8)	446.6	(354.8, 562.1)	9.3	(7.4, 11.8)
	Cohorte C VPC 20	119	64.3	(45.0, 91.8)	287.7	(199.9, 414.1)	4.5	(3.4, 6.0)
Additionnel								
8	Cohorte A VPC 20	223	57,6	(46,8; 71,0)	207,3	(168,6; 254,9)	3,6	(2,9; 4,4)
	Cohorte B VPC 20	219	27,1	(22,8; 32,2)	608,7	(485,2; 763,6)	22,5	(17,2; 29,4)
	Cohorte C VPC 20	101	137,1	(95,2; 197,4)	291,7	(214,4; 396,9)	2,1	(1,6; 2,8)
10A	Cohorte A VPC 20	198	212,4	(164,5; 274,3)	956,2	(752,5; 1215,0)	4,5	(3,5; 5,7)
	Cohorte B VPC 20	199	133,5	(105,3; 169,3)	1923,2	(1513,8; 2443,4)	14,4	(10,9; 19,0)
	Cohorte C VPC 20	109	359,6	(250,7; 515,8)	1595,1	(1184,4; 2148,3)	4,4	(3,3; 6,0)
11A	Cohorte A VPC 20	184	532,0	(406,6; 696,0)	1348,1	(1076,8; 1687,9)	2,5	(2,0; 3,2)
	Cohorte B VPC 20	183	270,3	(209,5; 348,8)	1806,6	(1435,1; 2274,2)	6,7	(5,0; 9,0)
	Cohorte C VPC 20	91	491,1	(332,6; 725,2)	1514,1	(1074,7; 2133,2)	3,1	(2,2; 4,4)
12F	Cohorte A VPC 20	208	139,2	(104,5; 185,3)	1000,2	(772,2; 1295,4)	7,2	(5,5; 9,5)
	Cohorte B VPC 20	200	53,2	(42,6; 66,3)	1684,2	(1290,3; 2198,3)	31,7	(23,1; 43,4)
	Cohorte C VPC 20	103	358,0	(225,3; 568,9)	1367,0	(964,3; 1937,8)	3,8	(2,7; 5,5)
15B	Cohorte A VPC 20	211	145,3	(106,5; 198,2)	625,0	(470,7; 830,0)	4,3	(3,3; 5,7)
	Cohorte B VPC 20	184	74,3	(54,9; 100,5)	1401,7	(1016,7; 1932,4)	18,9	(13,0; 27,4)
	Cohorte C VPC 20	99	198,6	(126,8; 311,0)	955,9	(637,1; 1434,3)	4,8	(3,1; 7,5)
22F	Cohorte A VPC 20	207	160,6	(114,2; 225,8)	1779,1	(1347,2; 2349,5)	11,1	(8,0; 15,3)
	Cohorte B VPC 20	191	61,2	(44,4; 84,4)	4099,3	(3156,5; 5323,6)	66,9	(46,5; 96,4)
	Cohorte C VPC 20	104	266,0	(163,5; 432,8)	2616,0	(1900,2; 3601,5)	9,8	(6,2; 15,6)
33F	Cohorte A VPC 20	203	1136,7	(932,3; 1386,0)	2058,6	(1703,0; 2488,4)	1,8	(1,5; 2,2)
	Cohorte B VPC 20	196	564,3	(470,3; 677,2)	3041,1	(2453,8; 3768,8)	5,4	(4,2; 6,8)
	Cohorte C VPC 20	99	1268,8	(949,7; 1695,1)	2233,7	(1665,8; 2995,2)	1,8	(1,4; 2,2)

a N = nombre de sujets ayant des données valides et déterminées pour le sérotype.

b Les intervalles de confiance bilatéral exact sont basés sur la distribution t de Student.

Tableau 28 : Pourcentage de sujets ayant une augmentation \geq de 4 fois des titres en anticorps OPA spécifiques aux sérotypes entre avant la vaccination et 1 mois après la vaccination (population d'immunogénéicité évaluable)

	Cohorte A- VPC 20				Cohorte B- VPC 20				Cohorte C- VPC 20			
	Na	nb	%	(IC95%c)	Na	nb	%	(IC95%c)	Na	nb	%	(IC95%c)
Sérotypes inclus dans VPC 13												
1	245	56	22,	(17,8; 28,6)	243	98	40,	(34,1; 46,8)	120	25	20,8	(14,0; 29,2)
3	243	72	29,	(24,0; 35,8)	240	99	41,	(35,0; 47,8)	119	22	18,5	(12,0; 26,6)
4	231	95	41,	(34,7; 47,8)	235	97	41,	(34,9; 47,9)	115	29	25,2	(17,6; 34,2)
5	241	62	25,	(20,3; 31,7)	243	66	27,	(21,7; 33,2)	120	19	15,8	(9,8; 23,6)
6A	239	147	61,	(55,0; 67,7)	234	13	56,	(49,8; 62,9)	118	53	44,9	(35,7; 54,3)
6B	238	127	53,	(46,8; 59,8)	238	13	55,	(48,5; 61,5)	119	42	35,3	(26,8; 44,6)
7F	233	61	26,	(20,7; 32,3)	241	73	30,	(24,6; 36,5)	119	17	14,3	(8,5; 21,9)
9V	226	64	28,	(22,5; 34,7)	228	82	36,	(29,7; 42,6)	114	23	20,2	(13,2; 28,7)
14	236	37	15,	(11,3; 21,0)	237	59	24,	(19,5; 30,9)	119	19	16,0	(9,9; 23,8)
18C	245	72	29,	(23,8; 35,5)	240	92	38,	(32,2; 44,8)	119	21	17,6	(11,3; 25,7)
19A	239	71	29,	(24,0; 35,9)	239	70	29,	(23,6; 35,5)	117	18	15,4	(9,4; 23,2)
19F	243	71	29,	(23,6; 35,4)	241	79	32,	(26,9; 39,1)	118	20	16,9	(10,7; 25,0)
23F	242	120	49,	(43,1; 56,1)	242	14	58,	(52,2; 64,9)	119	51	42,9	(33,8; 52,3)
Sérotypes additionnels												
8	223	89	39,	(33,4; 46,7)	219	15	72,	(66,2; 78,4)	101	31	30,7	(21,9; 40,7)
10A	198	90	45,	(38,4; 52,7)	199	14	70,	(64,0; 77,1)	109	48	44,0	(34,5; 53,9)
11A	184	56	30,	(23,9; 37,6)	183	10	54,	(47,1; 62,0)	91	32	35,2	(25,4; 45,9)
12F	208	107	51,	(44,4; 58,4)	200	15	76,	(70,0; 82,2)	103	42	40,8	(31,2; 50,9)
15B	211	79	37,	(30,9; 44,3)	184	12	66,	(59,0; 73,1)	99	38	38,4	(28,8; 48,7)
22F	207	118	57,	(50,0; 63,8)	191	15	83,	(77,2; 88,2)	104	57	54,8	(44,7; 64,6)
33F	203	38	18,	(13,6; 24,8)	196	10	53,	(46,3; 60,7)	99	19	19,2	(12,0; 28,3)

Tableau 29 : Moyenne géométrique des titres OPA 12 mois après la vaccination pour les 13 sérotypes communs et pour les 7 sérotypes additionnels

ST		Inclusion			12 Mois après la 1ère Vaccination		
		n	MG T	IC95%	n	MGT	IC95%
1	VPC 20®	209	14	(12.4, 15.8)	200	58	(45.9, 72.7)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	208	13	(11.9, 15.2)	199	94	(74.0, 118.4)
3	VPC 20®	210	9	(7.6, 9.5)	198	16	(13.9, 18.7)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	208	9	(8.0, 10.2)	199	22	(18.7, 25.4)
4	VPC 20®	200	22	(17.2, 27.3)	189	245	(178.8, 334.4)

		Inclusion			12 Mois après la 1ère Vaccination		
ST		n	MG T	IC95%	n	MGT	IC95%
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	201	22	(17.7, 27.8)	192	334	(242.6, 459.0)
5	VPC 20®	210	17	(16.0, 18.6)	200	41	(34.0, 48.8)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	208	18	(16.5, 20.5)	199	50	(40.9, 61.3)
6A	VPC 20®	201	32	(26.5, 37.6)	195	492	(379.3, 638.3)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	200	34	(27.7, 40.8)	193	634	(490.3, 819.7)
6B	VPC 20®	201	64	(50.5, 80.0)	195	652	(499.9, 850.4)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	194	53	(42.0, 66.9)	191	798	(612.7, 1038.4)
7F	VPC 20®	198	124	(104.9, 147.0)	198	412	(344.1, 494.3)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	197	120	(102.0, 140.7)	198	497	(419.0, 589.0)
9V	VPC 20®	205	147	(123.2, 176.0)	195	663	(546.5, 805.4)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	201	157	(131.5, 187.5)	194	726	(588.0, 897.1)
14	VPC 20®	202	125	(96.5, 161.0)	199	527	(423.9, 655.1)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	202	131	(101.2, 170.2)	196	682	(544.0, 855.4)
18C	VPC 20®	206	47	(37.0, 59.2)	194	416	(319.5, 542.7)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	200	45	(35.8, 57.0)	192	540	(418.8, 696.1)
19A	VPC 20®	207	40	(32.1, 49.2)	196	257	(210.9, 314.2)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	207	37	(29.4, 46.4)	198	376	(309.2, 456.6)
19F	VPC 20®	207	39	(33.6, 44.3)	198	128	(101.7, 162.2)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	207	40	(34.4, 47.7)	197	193	(153.7, 242.6)
23F	VPC 20®	209	12	(10.0, 14.4)	200	129	(93.9, 177.6)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	206	13	(10.4, 15.3)	194	158	(116.6, 213.3)
8	VPC 20®	206	20	(16.1, 24.2)	192	113	(87.4, 145.8)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	204	21	(17.0, 26.5)	194	219	(167.5, 286.6)
10A	VPC 20®	198	54	(39.1, 73.4)	191	960	(732.2, 1257.5)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	198	57	(41.2, 79.9)	192	563	(389.6, 813.2)
11A	VPC 20®	202	288	(219.2, 378.9)	194	1752	(1400.8, 2191.4)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	183	292	(216.3, 393.2)	189	1504	(1188.7, 1902.1)
12F	VPC 20®	193	52	(42.0, 64.3)	192	748	(566.0, 987.1)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	200	60	(47.3, 75.1)	189	621	(442.2, 871.7)
15B	VPC 20®	205	32	(27.0, 38.8)	197	316	(236.8, 422.2)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	203	33	(28.0, 39.8)	195	185	(137.5, 248.4)
22F	VPC 20®	192	110	(80.5, 149.2)	188	1214	(919.8, 1602.7)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	196	164	(121.6, 221.6)	192	976	(724.4, 1314.9)

		Inclusion			12 Mois après la 1ère Vaccination		
ST		n	MG T	IC95%	n	MGT	IC95%
33F	VPC 20®	190	379	(287.9, 500.2)	185	2288	(1825.1,2867.3)
	Contrôle (VPC 13/VPP 23)	194	430	(333.1, 555.9)	181	2072	(1589.9,2700.8)

Références bibliographiques

1. Agence européenne des médicaments. Apexxnar, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (20-valent, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2022.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apexxnar-epar-product-information_fr.pdf
2. Haut conseil de la santé publique. Avis du 10 mars 2017 relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque pour les adultes. Paris: HCSP; 2017.
https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef_r=614
3. Santé publique France. Infections à pneumocoque [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2022.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque>
4. Organisation mondiale de la santé. Pneumocoque. Normes de surveillance des maladies évitables par la vaccination. Genève: OMS; 2018.
https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/who-surveillancevaccinepreventable-17-pneumococcus-french-r1.pdf
5. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol* 2018;16(6):355-67.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0001-8>
6. Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, Vecchi Brumatti L, Bavcar A, *et al.* Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One* 2012;7(4):e36226.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0036226>
7. Haute Autorité de Santé, Société de pathologie infectieuse de langue française, Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique. Otite moyenne aiguë purulente de l'enfant. Mise à jour en juillet 2021. Fiche. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283394/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-otite-moyenne-aigue-purulente-de-l-enfant-fiche-memo
8. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67(1):71-9.
<http://dx.doi.org/10.1136/thx.2009.129502>
9. Partouche H, Lepoutre A, Buffel du Vaure C, Poisson T, Toubiana L, Gilberg S. Incidence of all-cause adult community-acquired pneumonia in primary care settings in France. *Med Mal Infect* 2018;48(6):389-95.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2018.02.012>
10. Blanc E, Chaize G, Fievez S, Féger C, Herquelot E, Vainchtock A, *et al.* The impact of comorbidities and their stacking on short- and long-term prognosis of patients over 50 with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2021;21:949.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06669-5>
11. Ministère de la santé et de la prévention. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2023. Paris: Ministère de la santé et de la prévention; 2023.
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal2023.pdf
12. Centre National de Référence des pneumocoques. Activités du CNRP [En ligne]. Créteil: CNRP; 2023.
<https://cnr-pneumo.com/activites>
13. Wyplosz B, Fernandes J, Sultan A, Roche N, Roubille F, Loubet P, *et al.* Pneumococcal and influenza vaccination coverage among at-risk adults: a 5-year French national observational study. *Vaccine* 2022;40(33):4911-21.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.06.071>
14. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X, *et al.* Pivotal phase 3 randomized clinical trial of the safety, tolerability, and immunogenicity of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged ≥18 years. *Clin Infect Dis* 2022;75(3):390-8.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab990>
15. Klein NP, Peyrani P, Yacisin K, Caldwell N, Xu X, Scully IL, *et al.* A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age. *Vaccine* 2021;39(38):5428-35.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.07.004>
16. Assurance maladie. Campagne de vaccination contre la grippe saisonnière 2022-2023 [En ligne]. Paris: Assurance maladie; 2023.
<https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/vaccination-grippe-saisonniere>
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2018>
18. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccin conjugué contre le pneumocoque : ce que vous devez savoir. Fiche d'information sur la vaccination. Atlanta: CDC; 2022.
https://www.immunize.org/vis/pdf/french_pcv.pdf
19. Comité consultatif national de l'immunisation. Recommandations au niveau de la santé publique sur l'utilisation des vaccins contre le pneumocoque chez les adultes, y compris l'utilisation des vaccins conjugués 15-valent et 20-valent. Ottawa: CCNI; 2023.
<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-ccni/recommandations-niveau-sante-publique-utilisation-vaccins-contre-pneumocoque-adultes-compris-utilisation-vaccins-conjugues-15-valent-20-valent.html>

20. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Pneumococcal disease. Australian Immunisation Handbook [En ligne]. Canberra: ATAGI; 2023.

<https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccines-preventable-diseases/pneumococcal-disease>

21. Conseil supérieur de la santé. Vaccination antipneumococcique (adultes). Avis 9674. Bruxelles: CSS; 2022.

https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20220908_css-9674_pneumo_vweb.pdf

22. Statens Serum Institut. Vaccinations- og revaccinationsvejledninger, 21. marts 2023 [En ligne]. København: SSI; 2023.

<https://www.ssi.dk/vaccinationer/risikogrupper/invasiv-pneumokoksygdom/vaccinations-og-revaccinationsvejledninger>

23. Conseil supérieur des maladies infectieuses. Infections invasives à pneumocoques [En ligne]. Luxembourg: CSMI; 2022.

<https://sante.public.lu/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/infection-pneumocoques.html>

24. Folkehelseinstituttet. Pneumokokkvaksine - veileder for helsepersonell [En ligne]. Bergen: Folkehelseinstituttet; 2023.

<https://www.fhi.no/va/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/pneumokokkvaksinasjon---veileder-fo>

25. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Apexxnar ingår i högkostnadsskyddet med begränsning [En ligne]. Stockholm: TLV; 2022.

<https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2022-08-26-apexxnar-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>

26. Health Council of the Netherlands. Pneumococcal vaccination of the elderly (2023). The Hague: Health Council of the Netherlands; 2023.

<https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2023/06/20/pneumococcal-vaccination-of-the-elderly-2023>

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
EI	Evènements indésirables
GCSH	Greffe de cellules souches hématopoïétiques
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut conseil de la santé publique
IC	Intervalle de confiance
IP	Infection pneumococcique
IIP	Infection invasive pneumococcique
MGT OPA	Moyenne géométrique des titres d'anticorps opsonisants
PAC	Pneumonie aiguë communautaire
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
Tdap	Vaccin Tétanos, Diphtérie, Coqueluche
VGS	Vaccin contre la grippe saisonnière
VPC 13	Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent
VPC 20	Vaccin pneumococcique conjugué 20-valent
VPP 23	Vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent

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

