

MONOGRAPHIE

Prevnar^{*} 13

Vaccin antipneumococcique triskaïdécavalent conjugué (protéine diphtérique CRM₁₉₇)

Suspension pour injection intramusculaire

Agent d'immunisation active

* M.D. de Wyeth LLC
Pfizer Canada SRI, licencié
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'approbation initiale :
21 décembre 2009

Numéro de contrôle : 219617

Date de révision : 8 août 2019

© Pfizer Canada SRI, 2019

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|----|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 6 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 18 |
| POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION | 19 |
| SURDOSAGE | 22 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 22 |
| STABILITÉ ET CONSERVATION | 25 |
| DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 25 |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 25 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 26 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 26 |
| ESSAIS CLINIQUES | 26 |
| TOXICOLOGIE | 61 |
| BIBLIOGRAPHIE | 63 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 65 |

Prevnar^{MD} 13

Vaccin antipneumococcique triskaïdécavalent conjugué (protéine diphtérique CRM₁₉₇)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Présentation et teneur | Excipients d'importance clinique |
|---------------------------|--|--|
| Injection intramusculaire | Suspension pour injection 1 dose (seringue préremplie de 0,5 mL) contient : Polysaccharide pneumococcique de sérotype 1 2,2 µg ^a Polysaccharide pneumococcique de sérotype 3 2,2 µg ^a Polysaccharide pneumococcique de sérotype 4 2,2 µg ^a Polysaccharide pneumococcique de sérotype 5 2,2 µg ^a Polysaccharide pneumococcique de sérotype 6A 2,2 µg ^a Polysaccharide pneumococcique de sérotype 6B 4,4 µg ^a Polysaccharide pneumococcique de sérotype 7F 2,2 µg ^a Polysaccharide pneumococcique de sérotype 9V 2,2 µg ^a Polysaccharide pneumococcique de sérotype 14 2,2 µg ^a Polysaccharide pneumococcique de sérotype 18C 2,2 µg ^a Polysaccharide pneumococcique de sérotype 19A 2,2 µg ^a Polysaccharide pneumococcique de sérotype 19F 2,2 µg ^a Polysaccharide pneumococcique de sérotype 23F 2,2 µg ^a | Chlorure de sodium, acide succinique, polysorbate 80, eau pour injection |

^a Conjugué à la protéine vectrice CRM₁₉₇ et adsorbé sur du phosphate d'aluminium (0,125 mg d'aluminium).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Enfants de 6 semaines à 5 ans

Prevnar 13 est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons et des enfants de 6 semaines à 5 ans (avant le 6^e anniversaire de naissance), afin de prévenir les pneumocoques invasives (y compris la sepsie, la méningite, la pneumonie bactériémique, l'empyème pleural et la bactériémie) et l'otite moyenne aiguë causées par les sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae*.

Enfants de 6 ans à 17 ans

Prevnar 13 est indiqué pour l'immunisation active des enfants de 6 ans à 17 ans (avant le 18^e anniversaire de naissance), afin de prévenir les pneumocoques invasives (y compris la sepsie, la méningite, la pneumonie bactériémique, l'empyème pleural et la bactériémie) causées

par les sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae*.

Adultes de 18 ans ou plus

Prevnar 13 est indiqué pour l'immunisation active des adultes de 18 ans ou plus, afin de prévenir la pneumonie et les pneumocoques invasives, y compris la sepsie, la méningite, la pneumonie bactériémique, l'empyème pleural et la bactériémie, causées par les sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae*.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des ingrédients du vaccin, y compris l'anatoxine diphtérique.

(Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

- Chez les personnes immunodéprimées, la production d'anticorps en réponse au vaccin peut être réduite.
- Il n'existe pas de données sur l'innocuité et l'immunogénicité de Pevnar 13 chez certaines personnes immunodéprimées (p. ex. ayant un cancer ou le syndrome néphrotique). Leur vaccination est à envisager au cas par cas. On dispose toutefois d'un petit corpus de données sur l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin chez des personnes atteintes de drépanocytose ou d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, ou ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (VIH; voir PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES).
- Comme pour tout vaccin injectable, une surveillance et un traitement médical approprié doivent toujours être disponibles au cas où une réaction anaphylactique, si rare soit-elle, se produirait après la vaccination.
- Des maladies bénignes, comme une légère infection respiratoire accompagnée ou non d'un peu de fièvre, ne constituent généralement pas des contre-indications à la vaccination. La décision d'administrer ou de différer la vaccination à cause d'une maladie fébrile en cours ou récente dépend largement de la sévérité des symptômes et de leur étiologie. Il faut différer l'administration de Pevnar 13 aux sujets sévèrement atteints d'une maladie fébrile aiguë.
- Comme tel est le cas avec toute injection intramusculaire, Pevnar 13 doit être administré avec prudence aux nourrissons, aux enfants et aux adultes qui sont atteints de thrombocytopénie ou d'un trouble de la coagulation ou qui reçoivent un traitement anticoagulant.
- Pevnar 13 ne protège pas les sujets vaccinés contre les sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* qui ne sont pas compris dans le vaccin. Il ne les protège pas contre d'autres microorganismes qui causent une maladie invasive, la pneumonie ou l'otite moyenne. Ce vaccin n'est pas destiné à l'usage thérapeutique pour combattre une infection évolutive.

- Comme c'est le cas pour tous les vaccins, il se peut que Prevnar 13 ne protège pas toutes les personnes vaccinées contre les pneumocoques.

Nourrissons et enfants de 6 semaines à 5 ans

- L'emploi du vaccin antipneumococcique conjugué ne remplace pas celui du vaccin polysaccharidique 23-valent contre le pneumocoque (VPP23) chez les enfants de 24 mois ou plus qui sont atteints de drépanocytose, d'asplénie, d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou de maladie chronique, ou qui sont immunodéprimés pour une autre raison. Il n'existe pas de données sur la vaccination séquentielle par Prevnar 13 suivi du VPP23; les données sur la vaccination séquentielle par Prevnar heptavalent suivi du VPP23 sont limitées.
- Comme pour tous les vaccins injectables pour enfants, on doit envisager le risque d'apnée lorsque l'on administre des doses de primovaccination à des prématurés. Dans le cas des enfants très prématurés (nés à ≤ 30 semaines de gestation) qui sont encore hospitalisés au moment recommandé pour la vaccination, on doit assurer un suivi d'au moins 48 heures après l'administration du vaccin. Les avantages de la vaccination étant marqués dans ce groupe d'enfants, l'administration du vaccin ne devrait être ni interrompue ni reportée.
- L'immunisation par Prevnar 13 ne remplace pas la vaccination courante contre la diphtérie.
- Lors de l'administration concomitante d'Infanrix hexa (DCaT-VHB-VPTI/Hib) et de Prevnar 13, aucune donnée ne porte à croire que le taux de réactions fébriles serait différent de celui observé lors de l'administration concomitante d'Infanrix hexa et d'un vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué. Une fréquence plus élevée de fièvre (de $\geq 38,0$ °C à $\leq 39,0$ °C) a été signalée chez les nourrissons qui ont reçu Infanrix hexa et un vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué que chez ceux qui ont reçu le vaccin hexavalent administré seul. Des taux accrus de convulsions (accompagnées ou non de fièvre) et d'épisode d'hypotonie-hyporéactivité ont été notés lors de l'administration concomitante de Prevnar 13 et d'Infanrix hexa (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES).

Populations particulières

Femmes enceintes

Une étude sur la reproduction a été effectuée sur des lapines avec des doses de Prevnar 13 équivalentes aux doses administrées à des humains; elle n'a révélé ni altération de la fertilité ni effet embryotoxique. Par contre, il n'existe aucune étude comparative adéquate menée sur les femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire les effets chez l'humain, ce vaccin ne doit être employé durant la grossesse que s'il est manifestement nécessaire.

Femmes qui allaitent

L'innocuité du vaccin pendant l'allaitement n'est pas établie.

On ne sait pas si les antigènes vaccinaux ou les anticorps passent dans le lait maternel.

Enfants

L'innocuité et l'immunogénicité de Prevnar 13 ne sont pas établies chez les enfants de moins de 6 semaines.

Personnes âgées

Prevnar 13 a fait l'objet d'études chez les personnes âgées (*voir* PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

1. Nourrissons et enfants de 6 semaines à 5 ans

L'innocuité du vaccin a été évaluée dans le cadre de 13 essais cliniques comparatifs, durant lesquels environ 15 000 doses ont été administrées à 4 729 nourrissons en bonne santé, âgés de 6 semaines à 16 mois. Prevnar 13 était toujours administré en même temps que les vaccins pédiatriques habituels.

Son innocuité a également été évaluée dans le cadre d'une étude sur la vaccination de rattrapage, pendant laquelle 354 enfants âgés de 7 mois à 5 ans ont reçu au moins 1 dose de Prevnar 13.

Dans une étude clinique (0887X-100811) portant sur l'administration du vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué à des nourrissons âgés de 2, de 3 et de 4 mois, une fièvre ≥ 38 °C a été signalée à une fréquence plus élevée chez les enfants qui ont reçu le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué en même temps que Infanrix hexa (de 28,3 % à 42,3 %) que chez ceux qui ont reçu Infanrix hexa seul (de 15,6 % à 23,1 %). Après l'administration d'une dose de rappel à l'âge de 12 à 15 mois, une fièvre ≥ 38 °C a été signalée chez 50,0 % des nourrissons à qui l'on a administré en concomitance le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué et Infanrix hexa, et chez 33,6 % des enfants qui ont reçu Infanrix hexa seul. La fièvre était généralement modérée (≤ 39 °C) et passagère.

L'analyse des rapports de pharmacovigilance suggère, après comparaison des données sur l'emploi de Prevnar 13 en association à Infanrix hexa et de Prevnar 13 administré seul, que le risque de convulsions, accompagnées ou non de fièvre, et d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité est possiblement accru lorsque les deux vaccins sont inoculés de façon concomitante.

2. Enfants et adolescents de 5 ans à 17 ans

L'innocuité du vaccin a été évaluée auprès de 592 enfants et adolescents en bonne santé; de ce nombre, 17,4 % avaient des antécédents d'asthme. Parmi ces sujets, 294 enfants âgés de 5 à moins de 10 ans avaient déjà reçu au moins 1 dose du vaccin Prevnar heptavalent et 298 enfants et adolescents de 10 à 17 ans n'avaient jamais reçu un vaccin antipneumococcique.

3. Adultes de 18 ans ou plus

L'innocuité du vaccin a été évaluée dans le cadre de sept essais cliniques regroupant 91 593 adultes âgés de 18 à 101 ans. Prevnar 13 a été administré à 48 806 adultes : 2 616 avaient

entre 50 et 64 ans, et 45 291 avaient 65 ans ou plus. Parmi les sujets ayant reçu Prevnar 13, 1 916 avaient déjà reçu le VPP23 depuis au moins 3 ans, tandis que 46 890 ne l'avaient jamais reçu. L'un de ces sept essais comprenait une cohorte d'adultes âgés de 18 à 49 ans (n = 899) qui n'avaient jamais reçu le VPP23 et auxquels on a inoculé Prevnar 13.

Études sur l'immunogénicité

Deux des six études cliniques appuyant l'innocuité du vaccin étaient des essais cliniques à répartition aléatoire comparant l'innocuité et l'immunogénicité de Prevnar 13 à celles du VPP23 administré en dose unique chez des adultes de 50 à 64 ans n'ayant jamais reçu le VPP23 (étude 6115A1-004) et chez des adultes de 70 ans ou plus ayant déjà reçu ce vaccin au moins 5 ans avant leur admission à l'étude (étude 6115A1-3005). L'étude 6115A1-004 comprenait également une cohorte d'adultes âgés de 18 à 49 ans qui n'avaient jamais été vaccinés par le VPP23. Une autre étude à répartition aléatoire a comparé l'innocuité et l'immunogénicité d'une dose unique de Prevnar 13 à celles d'une dose unique du VPP23 chez des adultes de 60 à 64 ans n'ayant jamais été vaccinés par le VPP23 (étude 6115A1-3010). Un essai clinique sur l'innocuité de Prevnar 13 (étude 6115A1-3000) a été mené chez un groupe d'adultes de 68 ans ou plus ayant reçu le VPP23 au moins 3 ans avant leur admission. Deux autres études portant sur des sujets n'ayant jamais été vaccinés par le VPP23 ont évalué l'administration concomitante de Prevnar 13 et du vaccin trivalent inactivé (VTI) contre la grippe saisonnière chez des adultes de 50 à 59 ans aux États-Unis (étude 6115A1-3001) et chez des adultes de 65 ans ou plus en Europe (étude 6115A1-3008).

La fréquence des effets indésirables tendait à diminuer avec l'âge; en effet, les adultes de plus de 65 ans (quels que soient leurs antécédents en matière de vaccination contre le pneumocoque) ont signalé moins d'effets indésirables que les adultes de moins de 65 ans, et en général, c'est dans le groupe d'âge de 18 à 29 ans que les effets indésirables ont été les plus fréquents.

Dans l'ensemble, les fréquences d'effets indésirables observées chez les adultes âgés de 18 à 49 ans et chez les adultes ayant plus de 50 ans étaient similaires, exception faite des vomissements, qui ont été classés dans la catégorie « très fréquent » ($\geq 1/10$) chez les adultes âgés de 18 à 49 ans et dans la catégorie « fréquent » ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) chez les adultes ayant plus de 50 ans.

Étude sur l'efficacité

Menée aux Pays-Bas, l'étude 6115A1-3006, comparative avec placebo et menée à double insu après répartition aléatoire d'adultes de 65 ans ou plus, visait à comparer l'efficacité d'une seule dose de Prevnar 13 à celle d'un placebo dans la prévention d'un premier épisode de pneumonie extra-hospitalière et de pneumococcie invasive attribuables aux sérotypes du vaccin. Les sujets, au nombre de 84 496, ont reçu au hasard Prevnar 13 (42 240) ou un placebo (42 256) dans un rapport de 1:1.

Chez 1 006 sujets vaccinés par Prevnar 13, les effets indésirables sollicités ont fait l'objet d'un suivi en étant consignés dans un journal électronique des réactions au point d'injection et des réactions générales pendant les 7 jours qui ont suivi la vaccination. Les effets indésirables ont été notés pendant 28 jours après la vaccination et les effets indésirables graves, pendant 6 mois. Les

effets indésirables graves survenus chez les 41 234 autres sujets ayant reçu Prevnar 13 ont été notés pendant 28 jours après la vaccination.

Des sujets présentant une maladie préexistante (cardiopathie, pneumopathie ou asthme, diabète de type 2 nécessitant ou non un recours à l'insuline, hépatopathie et splénectomie) et des sujets ayant des antécédents de tabagisme ont été admis à l'étude, sauf s'ils présentaient un état d'immunodéficience.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

1. Nourrissons et enfants de 6 semaines à 5 ans

Les données suivantes sont tirées d'essais cliniques au cours desquels Prevnar 13 a été administré simultanément avec d'autres vaccins pédiatriques habituels. Catégories du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) pour la fréquence des effets indésirables :

Tableau 1 : Effets indésirables chez les nourrissons et les enfants de 6 semaines à 5 ans

| Système, appareil ou organe | Très fréquent ≥ 1/10 | Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10 | Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100 | Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000 |
|--|--|--|--|---|
| Troubles du système immunitaire | | | | Réaction d'hypersensibilité, y compris œdème facial, dyspnée, bronchospasme |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Perte d'appétit | | | |
| Troubles mentaux | Irritabilité | | Pleurs | |
| Troubles du système nerveux | Somnolence ou sommeil prolongé; sommeil agité ou réduit | | Convulsions (y compris des convulsions fébriles) | Épisode d'hypotonie-hyperactivité |
| Troubles digestifs | | Diarrhée, vomissements | | |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | | Éruption | Urticairique ou éruption urticarienne | |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | Fièvre; érythème, induration ou enflure, ou douleur ou sensibilité quelconque au point de vaccination; érythème, induration ou enflure au point de vaccination sur 2,5 à 7,0 cm (après l'administration à un tout-petit ou à un enfant âgé de 2 à 5 ans) | Fièvre de plus de 39 °C; érythème, induration ou enflure au point de vaccination sur 2,5 à 7,0 cm (après l'administration à un nourrisson); douleur ou sensibilité au point de vaccination qui gêne le mouvement | Érythème, induration ou enflure au point de vaccination sur plus de 7,0 cm | |

Effets indésirables graves

Au cours des 13 essais cliniques comparatifs, des effets indésirables graves que l'investigateur jugeait liés au vaccin de l'étude ont été signalés pour 11 sujets sur 7 489 (0,1 %), c'est-à-dire 6 sujets sur 4 729 (0,1 %) ayant reçu Prevnar 13 et 5 sujets sur 2 760 (0,2 %) ayant reçu Prevnar heptavalent. Sur les 11 cas, il y avait 3 cas de convulsions fébriles et 4 cas de fièvre. Concernant

ces 4 cas de fièvre, 1 sujet présentait des éruptions corporelles diffuses; 1 sujet, une détresse respiratoire et 1 sujet, une fontanelle tendue. Les autres effets indésirables graves étaient des pleurs (1), une bronchite (1), des spasmes infantiles (1) et un néphroblastome (1).

Décès

Au cours des 13 essais cliniques comparatifs, 4 nourrissons sur 7 489 sont décédés. Les 4 décès étaient attribuables au syndrome de mort subite du nourrisson. Trois décès sont survenus dans le groupe de Prevnar 13 (4 729 sujets ayant reçu 15 739 doses) et 1 décès est survenu dans le groupe de Prevnar heptavalent (2 760 sujets ayant reçu 9 030 doses). Aucun décès n'a été imputé à la vaccination par l'investigateur.

2. Enfants et adolescents de 5 à 17 ans

Les tableaux 2 et 3 présentent l'incidence et la sévérité des effets indésirables sollicités qui sont survenus dans les 7 jours suivant l'administration d'une dose de Prevnar 13 à des enfants et des adolescents de 5 à 17 ans.

Tableau 2 : Pourcentage de sujets âgés de 5 à 17 ans ayant eu des réactions sollicitées au point d'injection^a dans les 7 jours qui ont suivi la vaccination par Prevnar 13

| Réaction au point d'injection | Étude 6096A1-3011 | | | | | |
|-----------------------------------|---|----------------|------|-----------------------------|----------------|------|
| | Groupe vacciné (selon l'administration) | | | | | |
| | Prevnar 13 (de 5 à < 10 ans) | | | Prevnar 13 (de 10 à 17 ans) | | |
| | N ^b | n ^c | % | N ^b | n ^c | % |
| Sensibilité | | | | | | |
| Quelconque | 265 | 230 | 86,8 | 283 | 252 | 89,0 |
| Significative ^d | 221 | 43 | 19,5 | 242 | 106 | 43,8 |
| Enflure | | | | | | |
| Quelconque | 226 | 85 | 37,6 | 233 | 86 | 36,9 |
| Légère ^e | 220 | 48 | 21,8 | 221 | 50 | 22,6 |
| Modérée ^e | 219 | 48 | 21,9 | 226 | 48 | 21,2 |
| Sévère ^e | 211 | 7 | 3,3 | 214 | 4 | 1,9 |
| Rougeur | | | | | | |
| Quelconque | 233 | 100 | 42,9 | 232 | 70 | 30,2 |
| Légère ^e | 226 | 63 | 27,9 | 226 | 48 | 21,2 |
| Modérée ^e | 218 | 48 | 22,0 | 221 | 31 | 14,0 |
| Sévère ^e | 212 | 7 | 3,3 | 213 | 4 | 1,9 |
| L'une ou l'autre de ces réactions | 270 | 242 | 89,6 | 285 | 258 | 90,5 |

^a Toutes les réactions au point d'injection signalées, sans égard au lien de causalité.
^b N = nombre de sujets ayant signalé « oui » pour au moins 1 jour ou « non » pour tous les jours.
^c n = nombre de sujets ayant signalé la caractéristique en particulier.
^d Significative = présente et gêne le mouvement du membre.
^e Légère = 0,5-2,0 cm; modérée = 2,5-7,0 cm; sévère = > 7,0 cm.

Tableau 3 : Pourcentage de sujets âgés de 5 à 17 ans ayant eu des réactions générales indésirables sollicitées^a et ayant eu recours à un antipyrétique dans les 7 jours qui ont suivi la vaccination par Prevnar 13

| Réaction générale | Étude 6096A1-3011 | | | | | |
|--|---|----------------|------|-----------------------------|----------------|------|
| | Groupe vacciné (selon l'administration) | | | | | |
| | Prevnar 13 (de 5 à < 10 ans) | | | Prevnar 13 (de 10 à 17 ans) | | |
| | N ^b | n ^c | % | N ^b | n ^c | % |
| Fièvre ≥ 38 °C mais ≤ 39 °C | 212 | 9 | 4,2 | 214 | 11 | 5,1 |
| Fièvre > 39 °C mais ≤ 40 °C | 212 | 5 | 2,4 | 212 | 1 | 0,5 |
| Fièvre > 40 °C | 210 | 1 | 0,5 | 212 | 1 | 0,5 |
| Perte d'appétit | 227 | 52 | 22,9 | 223 | 51 | 22,9 |
| Irritabilité | 234 | 73 | 31,2 | 234 | 59 | 25,2 |
| Sommeil prolongé | 226 | 48 | 21,2 | 229 | 61 | 26,6 |
| Sommeil réduit | 212 | 12 | 5,7 | 224 | 42 | 18,8 |
| Urticaire | 213 | 4 | 1,9 | 214 | 3 | 1,4 |
| Utilisation d'un médicament pour traiter les symptômes | 232 | 88 | 37,9 | 232 | 66 | 28,4 |
| Utilisation d'un médicament pour prévenir les symptômes | 225 | 58 | 25,8 | 225 | 47 | 20,9 |
| Utilisation d'un médicament pour traiter ou prévenir les symptômes | 237 | 107 | 45,1 | 236 | 78 | 33,1 |
| Utilisation d'un médicament pour traiter et prévenir les symptômes | 220 | 35 | 15,9 | 221 | 29 | 13,1 |
| Toute réaction générale ^d | 250 | 118 | 47,2 | 253 | 130 | 51,4 |

^a Toutes les réactions générales signalées, sans égard au lien de causalité.
^b N = nombre de sujets ayant signalé « oui » pour au moins 1 jour ou « non » pour tous les jours.
^c n = nombre de sujets ayant signalé la réaction.
^d Comprend une fièvre ≥ 38 °C, une perte d'appétit, une irritabilité, un sommeil prolongé, un sommeil réduit et une urticaire.

Les effets indésirables additionnels observés au sein des autres groupes d'âge peuvent aussi s'appliquer à ce groupe; ces effets n'ont peut-être pas pu être constatés en raison de la petite taille de l'échantillon de cette étude (6096A1-3011).

Renseignements supplémentaires sur l'emploi dans des populations particulières

Lors d'une étude à un seul groupe (6096A1-3014) menée auprès de 158 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de drépanocytose (*voir* PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES), la fréquence des réactions au point d'injection survenues après la première ou la deuxième dose de Prevnar 13 dont le signalement a été sollicité était comparable à celle qu'on a relevée après l'administration d'une dose unique de Prevnar 13 à des enfants et des adolescents en bonne santé âgés de 5 à 17 ans lors de l'étude 6096A1-3011 (*voir le* tableau 2). Tous les effets généraux sollicités ont été signalés par ≥ 10 % des sujets de l'étude 6096A1-3014. Ils sont listés ci-après (fréquence après la première et après la deuxième dose de Prevnar 13) : myalgie (74,8 % et 75,5 %), fatigue (66,1 % et 62,5 %), céphalées (53,6 % et 59,3 %), arthralgie (39,8 % et 44,9 %), vomissements (15,4 % et 13,4 %) fièvre (≥ 38 °C mais ≤ 38,4 °C; 13,6 % et 9,5 %) et diarrhée (13,3 % et 25,0 %).

Lors d'une étude à un seul groupe (6115A1-3002) menée auprès de 150 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans infectés par le VIH qui n'avaient jamais reçu de vaccin antipneumococcique (*voir* PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES), les taux de réactions au point d'injection survenues

dans les 14 jours suivant la première, la deuxième ou la troisième dose de Prevnar 13 dont le signalement a été sollicité ont été les suivants (valeurs extrêmes pour les 3 doses confondues) : rougeur (8,3 à 20,7 %), enflure (18,0 à 29,9 %) et douleur au point d'injection (52,9 à 68,4 %). Les taux d'effets généraux sollicités ayant été signalés dans les 14 jours suivant l'administration de chacune des doses ont été les suivants (valeurs extrêmes pour les 3 doses confondues) : fièvre ≥ 38 °C (10,6 à 19,1 %), fatigue (25,0 à 47,7 %), céphalées (18,2 à 39,3 %), vomissements (8,2 à 18,0 %), diarrhée (4,9 à 25,5 %), myalgie (37,4 à 48,1 %) et douleur articulaire (24,2 à 34,0 %).

Lors d'une étude à un seul groupe (6115A1-3003) menée auprès de 59 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques et reçu jusqu'à 4 doses de Prevnar 13 (*voir* PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES), les taux de réactions au point d'injection survenues dans les 14 jours suivant l'administration de chacune des doses du vaccin à l'étude dont le signalement a été sollicité ont été les suivants (valeurs extrêmes pour les 4 doses confondues) : rougeur (21,1 à 71,4 %), enflure (25,0 à 66,7 %) et douleur (70,3 à 86,7 %). Les taux d'effets généraux sollicités ont été les suivants (valeurs extrêmes pour les 4 doses confondues) : fièvre ≥ 38 °C (12,8 à 27,8 %), fatigue (48,6 à 67,9 %), céphalées (32,3 à 52,4 %), vomissements (6,3 à 21,4 %), diarrhée (15,4 à 31,8 %), myalgie (44,4 à 58,3 %) et douleur articulaire (25,0 à 32,3 %).

3. Adultes de 18 ans ou plus

Effets indésirables sollicités dans les études cliniques chez l'adulte

Les tableaux 4 et 5 présentent l'incidence et la sévérité des effets indésirables sollicités qui sont survenus dans les 14 jours suivant l'administration de chacune des doses de Prevnar 13 ou du VPP23 à des adultes dans le cadre de quatre études sur l'immunogénicité (les données d'innocuité proviennent de deux études sur des sujets non vaccinés antérieurement par le VPP23 et de deux études sur des sujets ayant déjà reçu ce vaccin) et dans les 7 jours suivant l'administration de Prevnar 13 ou du placebo à des adultes non vaccinés antérieurement par le VPP23 dans le cadre de l'étude sur l'efficacité.

Tableau 4 : Pourcentage de sujets ayant eu des réactions sollicitées au point d'injection^a dans les 7^f ou 14 jours qui ont suivi la vaccination

| Groupe d'âge | Étude 6115A1-004 (adultes non vaccinés par le VPP23) | | | | Étude 6115A1-3010 (adultes non vaccinés par le VPP23) | | Étude 6115A1-3006 (adultes non vaccinés par le VPP23) | | Étude 6115A1-3005 (adultes vaccinés par le VPP23) | | Étude 6115A1-3000 ^b (adultes vaccinés par le VPP23) |
|---|---|---|--|---|--|---|--|---|--|---|--|
| | 18-49 | 50-59 | 60-64 | | 60-64 | | ≥ 65 ans | | ≥ 70 | | ≥ 68 |
| Réaction au point d'injection | Prevnar 13 ^b N ^c = 266-787 % | Prevnar 13 ^b N ^c = 152-322 % | Prevnar 13 N ^c = 193-331 % | VPP23 N ^c = 190-301 % | Prevnar 13 N ^c = 270-370 % | VPP23 N ^c = 134-175 % | Prevnar 13 N ^c = 886-914 % | Placebo N ^c = 859-865 % | Prevnar 13 N ^c = 306-362 % | VPP23 N ^c = 324-383 % | Prevnar 13 N ^c = 664-777 % |
| Rougeur ^d | | | | | | | | | | | |
| Quelconque | 30,5 | 15,8 | 20,2 | 14,2 | 12,2 | 11,2 | 4,9* | 1,2 | 10,8 | 22,2* | 14,3 |
| Légère | 26,4 | 15,2 | 15,9 | 11,2 | 8,3 | 9,7 | 3,7* | 0,8 | 9,5 | 13,5 | 12,6 |
| Modérée | 11,9 | 5,0 | 8,6 | 4,9 | 6,4 | 3,9 | 1,7* | 0,3 | 4,7 | 11,5* | 6,5 |
| Sévère | 2,8 | 0,7 | 1,7 | 0,0 | 1,2 | 0,8 | 0,5 | 0,1 | 1,7 | 4,8* | 1,1 |
| Enflure ^d | | | | | | | | | | | |
| Quelconque | 39,4 | 21,7 | 19,3 | 13,1 | 10,0 | 10,4 | 6,8* | 1,2 | 10,4 | 23,1* | 12,8 |
| Légère | 37,2 | 20,6 | 15,6 | 10,1 | 8,2 | 6,1 | 5,5* | 0,7 | 8,9 | 14,0* | 10,9 |
| Modérée | 15,1 | 4,3 | 8,2 | 4,4 | 3,8 | 7,6 | 2,6* | 0,6 | 4,0 | 13,6* | 5,5 |
| Sévère | 1,4 | 0,0 | 0,6 | 1,1 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,1 | 0,0 | 4,8* | 0,6 |
| Douleur ^e | | | | | | | | | | | |
| Quelconque | 96,7 | 88,8 | 80,1 | 73,4 | 69,2* | 58,3 | 36,1* | 6,1 | 51,7 | 58,5 | 51,0 |
| Légère | 93,2 | 85,9 | 78,6* | 68,6 | 66,1* | 52,9 | 32,9* | 5,6 | 50,1 | 54,1 | 49,4 |
| Modérée | 77,1 | 39,5 | 23,3 | 30,0 | 20,1 | 21,7 | 7,7* | 0,6 | 7,5 | 23,6* | 9,0 |
| Sévère | 16,0 | 3,6 | 1,7 | 8,6* | 2,3 | 0,8 | 0,3 | 0,1 | 1,3 | 2,3 | 0,2 |
| Diminution de l'amplitude du mouvement du bras ^f | | | | | | | | | | | |
| Quelconque | 75,2 | 40,7 | 28,5 | 30,8 | 23,5 | 28,2 | 14,1* | 3,2 | 10,5 | 27,6* | 16,2 |
| Légère | 71,5 | 38,6 | 26,9 | 29,3 | 22,7 | 26,1 | 12,4* | 2,5 | 10,3 | 25,2* | 14,8 |
| Modérée | 18,5 | 2,9 | 2,2 | 3,8 | 1,2 | 3,1 | 1,7* | 0,5 | 0,3 | 2,6* | 1,6 |
| Sévère | 15,6 | 2,9 | 1,7 | 4,3 | 1,1 | 2,3 | 1,2 | 0,7 | 0,7 | 3,0* | 1,6 |

^f Dans toutes les études présentées dans ce tableau, les réactions au point d'injection ont été signalées dans les 14 jours suivant la vaccination, sauf lors de l'étude 6115A1-3006, où elles ont été signalées dans les 7 jours après l'administration du vaccin.

* Différence statistiquement significative, $p < 0,05$.

^a Toutes les réactions au point d'injection signalées, sans égard au lien de causalité.

^b Administration sans insu de Prevnar 13.

^c Nombre de sujets dont on sait qu'ils ont eu une réaction quelconque au point d'injection.

^d Légère = 2,5-5,0 cm; modérée = 5,1-10,0 cm; sévère = > 10,0 cm.

^e Légère = le symptôme est ressenti, mais il est bien toléré; modérée = le symptôme cause suffisamment d'inconfort pour perturber les activités habituelles; sévère = le symptôme est invalidant et empêche le sujet de vaquer à ses occupations habituelles.

^f Légère = légère diminution de l'amplitude du mouvement du bras; modérée = le sujet peut lever le bras au-dessus de l'épaule, mais pas au-dessus de sa tête; sévère = le sujet ne peut lever le bras au-dessus de l'épaule.

Tableau 5 : Pourcentage de sujets ayant eu des réactions générales sollicitées^a dans les 7[†] ou 14 jours qui ont suivi la vaccination

| Groupe d'âge | Étude 6115A1-004 (adultes non vaccinés par le VPP23) | | | | Étude 6115A1-3010 (adultes non vaccinés par le VPP23) | | Étude 6115A1-3006 (adultes non vaccinés par le VPP23) | | Étude 6115A1-3005 (adultes vaccinés par le VPP23) | | Étude 6115A1-3000 ^b (adultes vaccinés par le VPP23) |
|---|---|---|--|---|--|---|--|---|--|---|---|
| | 18-49 | 50-59 | 60-64 | | 60-64 | | ≥ 65 | | ≥ 70 | | ≥ 68 |
| Réaction générale | Prevnar 13 ^b N ^c = 221-561 % | Prevnar 13 ^b N ^c = 137-248 % | Prevnar 13 N ^c = 180-277 % | VPP23 N ^c = 185-273 % | Prevnar 13 N ^c = 263-324 % | VPP23 N ^c = 127-173 % | Prevnar 13 N ^c = 881-896 % | Placebo N ^c = 859-878 % | Prevnar 13 N ^c = 299-350 % | VPP23 N ^c = 304-367 % | Prevnar 13 N ^c = 638-733 % |
| Fièvre | | | | | | | | | | | |
| Quelconque (≥ 38 °C) | 7,2 | 1,5 | 4,0 | 1,1 | 4,2 | 1,6 | 2,9* | 1,3 | 1,0 | 2,3 | 1,1 |
| ≥ 38 °C à < 38,5 °C | 4,2 | 1,5 | 4,0 | 1,1 | 3,8 | 0,8 | 1,1 | 0,6 | 1,0 | 2,0 | 0,8 |
| ≥ 38,5 °C à < 39 °C | 1,9 | 0,0 | 0,6 | 0,0 | 0,8 | 0,0 | 0,6 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| ≥ 39 °C à ≤ 40 °C | 1,4 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,4 | 0,8 | 0,7 | 0,2 | 0,0 | 0,3 | 0,3 |
| > 40 °C | 0,5 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,8 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Fatigue | 80,5 | 63,3 | 63,2 | 61,5 | 50,5 | 49,1 | 18,8* | 14,8 | 34,0 | 43,3* | 34,4 |
| Céphalée | 81,4 | 65,9 | 54,0 | 54,4 | 49,7 | 46,1 | 15,9 | 14,8 | 23,7 | 26,0 | 26,1 |
| Frissons | 38,1 | 19,6 | 23,5 | 24,1 | 19,9 | 26,9 | 9,4 | 8,4 | 7,9 | 11,2 | 7,5 |
| Éruption | 21,3 | 14,2 | 16,5 | 13,0 | 8,6 | 13,4 | 3,3* | 0,8 | 7,3 | 16,4* | 8,4 |
| Vomissements | 15,0 | 6,9 | 3,9 | 5,4 | 3,1 | 3,1 | 0,3 | 0,9 | 1,7 | 1,3 | 0,9 |
| Diarrhée | S.O. | S.O. | S.O. | S.O. | S.O. | S.O. | 5,7 | 8,7 | S.O. | S.O. | 14,5 |
| Perte d'appétit | 55,6 | 25,3 | 21,3 | 21,7 | 14,7 | 23,0* | 5,3 | 3,7 | 10,4 | 11,5 | 11,2 |
| Apparition de douleurs musculaires généralisées | 82,0 | 61,8 | 56,2 | 57,8 | 46,9 | 51,5 | 18,4* | 8,4 | 36,8 | 44,7* | 25,3 |
| Aggravation de douleurs musculaires généralisées | 55,9 | 39,9 | 32,6 | 37,3 | 22,0 | 32,5* | 9,1* | 4,4 | 20,6 | 27,5* | 12,3 |
| Apparition de douleurs articulaires généralisées | 41,7 | 31,5 | 24,4 | 30,1 | 15,5 | 23,8* | 7,4 | 5,4 | 12,6 | 14,9 | 12,8 |
| Aggravation de douleurs articulaires généralisées | 28,6 | 25,6 | 24,9 | 21,4 | 14,0 | 21,1 | 5,2 | 4,2 | 11,6 | 16,5 | 9,7 |

[†] Dans toutes les études présentées dans ce tableau, les réactions au point d'injection ont été signalées dans les 14 jours suivant la vaccination, sauf lors de l'étude 6115A1-3006, où elles ont été signalées dans les 7 jours après l'administration du vaccin.

* Différence statistiquement significative, $p < 0,05$.

^a Toutes les réactions générales signalées, sans égard au lien de causalité.

^b Administration sans insu de Prevnar 13.

^c Nombre de sujets dont on sait qu'ils ont eu une réaction générale quelconque.

S.O. = sans objet

Effets indésirables sollicités dans les études sur Prevnar 13 et le vaccin trivalent inactivé contre la grippe saisonnière chez l'adulte

L'innocuité de l'administration concomitante de Prevnar 13 et du vaccin trivalent inactivé (VTI) contre la grippe saisonnière a été évaluée dans le cadre de deux études menées chez des adultes n'ayant jamais été vaccinés par le VPP23. Les tableaux 6 et 7 présentent, respectivement, les taux d'incidence des réactions indésirables au point d'injection et des réactions indésirables générales qui sont survenues dans les 14 jours suivant l'administration concomitante de Prevnar 13 et du VTI, comparativement à celle de ces vaccins seuls.

Tableau 6 : Pourcentage de sujets* ayant eu des réactions au point d'injection^a dans les 14 jours qui ont suivi l'administration concomitante de Prevnar 13 et du VTI, comparativement à celle de Prevnar 13 seul

| Réaction au point d'injection | Adultes de 50 à 59 ans (étude 6115A1-3001) | | Adultes de 65 ans ou plus (étude 6115A1-3008) | |
|---|---|--|---|--|
| | Prevnar 13 + VTI N ^c = 262-469 % | Prevnar 13 ^b N ^c = 241-453 % | Prevnar 13 + VTI N ^c = 428-480 % | Prevnar 13 ^b N ^c = 420-470 % |
| Rougeur^d | | | | |
| Quelconque | 16,3 | 12,1 | 16,6 | 12,3 |
| Légère | 15,7 | 10,2 | 14,4* | 9,7 |
| Modérée | 4,2 | 5,6 | 6,0 | 6,1 |
| Sévère | 0,4 | 1,2 | 0,7 | 1,0 |
| Enflure^d | | | | |
| Quelconque | 18,4 | 14,7 | 13,8 | 10,2 |
| Légère | 17,0 | 12,3 | 11,8 | 8,1 |
| Modérée | 5,7 | 6,4 | 4,2 | 5,0 |
| Sévère | 0,4 | 0,4 | 0,2 | 0,0 |
| Douleur^e | | | | |
| Quelconque | 86,8 | 84,5 | 40,0 | 43,4 |
| Légère | 82,8 | 82,1 | 34,3 | 37,9 |
| Modérée | 39,2 | 41,1 | 14,8 | 19,7 |
| Sévère | 4,1 | 4,8 | 1,4 | 2,6 |
| Diminution de l'amplitude du mouvement du bras^f | | | | |
| Quelconque | 35,6 | 42,5 | 13,9 | 14,8 |
| Légère | 32,6* | 41,1 | 13,1 | 13,4 |
| Modérée | 5,2 | 5,2 | 1,4 | 1,0 |
| Sévère | 3,4 | 2,9 | 1,9 | 1,4 |

* Différence statistiquement significative, $p < 0,05$ – Prevnar 13 + VTI vs Prevnar 13.

^a Toutes les réactions au point d'injection signalées, sans égard au lien de causalité.

^b Le VTI et le placebo ont été administrés un mois avant Prevnar 13.

^c Nombre de sujets dont on sait qu'ils ont eu une réaction quelconque au point d'injection.

^d Légère = 2,5-5,0 cm; modérée = 5,1-10,0 cm; sévère = > 10,0 cm.

^e Légère = le symptôme est ressenti, mais il est bien toléré; modérée = le symptôme cause suffisamment d'inconfort pour perturber les activités habituelles; sévère = le symptôme est invalidant et empêche le sujet de vaquer à ses occupations habituelles.

^f Légère = légère diminution de l'amplitude du mouvement du bras; modérée = le sujet peut lever le bras au-dessus de l'épaule, mais pas au-dessus de sa tête; sévère = le sujet ne peut lever le bras au-dessus de l'épaule.

Tableau 7 : Pourcentage de sujets* ayant eu des réactions générales^a dans les 14 jours qui ont suivi l'administration concomitante de Pevnar 13 et du VTI, comparativement à celle de Pevnar 13 et du VTI seuls

| Réaction générale | Adultes de 50 à 59 ans (étude 6115A1-3001) | | | Adultes de 65 ans ou plus (étude 6115A1-3008) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pevnar 13 + VTI N ^d = 261-399 % | Pevnar 13 ^c N ^d = 240- 350 % | VTI ^b N ^d = 257-382 % | Pevnar 13 + VTI N ^d = 428-476 % | Pevnar 13 ^c N ^d = 420-456 % | VTI ^b N ^d = 431- 483 % |
| Fièvre | | | | | | |
| Quelconque (≥ 38 °C) | 3,4 | 2,5 | 1,2 | 4,2 | 3,6 | 3,2 |
| ≥ 38 °C à < 38,5 °C | 1,5 | 1,2 | 1,2 | 3,0 | 3,1 | 1,9 |
| ≥ 38,5 °C à < 39 °C | 1,5 [†] | 0,8 | 0,0 | 1,4 | 1,0 | 1,2 |
| ≥ 39 °C à < 40 °C | 0,4 | 0,4 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,2 |
| > 40 °C | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Fatigue | 58,1 | 51,8 | 52,4 | 37,4 [*] | 28,5 | 31,9 |
| Céphalée | 65,9 ^{*,†} | 50,9 | 56,5 | 32,6 [*] | 24,7 | 29,7 |
| Frissons | 31,4 [†] | 24,6 | 21,0 | 13,8 ^{*,†} | 9,1 | 9,1 |
| Éruption | 12,6 [†] | 9,5 | 4,9 | 6,9 [†] | 6,8 | 3,4 |
| Vomissements | 5,3 | 6,1 | 3,4 | 3,0 | 1,7 | 3,4 |
| Perte d'appétit | 30,2 [†] | 25,8 | 22,6 | 16,9 [*] | 11,3 | 14,6 |
| Apparition de douleurs musculaires généralisées | 65,5 [†] | 59,1 | 37,7 | 26,9 [†] | 23,4 | 16,7 |
| Aggravation de douleurs musculaires généralisées | 34,7 [†] | 36,7 | 24,1 | 18,7 | 15,0 | 14,0 |
| Apparition de douleurs articulaires généralisées | 33,0 [†] | 27,4 | 24,7 | 16,2 [*] | 11,5 | 13,1 |
| Aggravation de douleurs articulaires généralisées | 21,2 | 23,8 | 18,0 | 15,7 [*] | 8,6 | 13,0 |

* Différence statistiquement significative, $p < 0,05$ – Pevnar 13 + VTI vs Pevnar 13.
† Différence statistiquement significative, $p < 0,05$ – Pevnar 13 + VTI vs VTI.
^a Toutes les réactions générales signalées, sans égard au lien de causalité.
^b Le VTI a été administré avec un placebo.
^c Le VTI et le placebo ont été administrés un mois avant Pevnar 13.
^d Nombre de sujets dont on sait qu'ils ont eu une réaction générale quelconque.

Renseignements supplémentaires sur l'emploi dans des populations particulières

Lors d'une étude à un seul groupe (6115A1-3017) menée auprès de 329 adultes (≥ 18 ans) infectés par le VIH qui avaient déjà reçu le VPP23 et d'une autre étude à un seul groupe (6115A1-3002) menée auprès de 151 adultes (≥ 18 ans) infectés par VIH qui n'avaient jamais reçu le VPP23 (voir PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES), la fréquence des réactions au point d'injection et des effets indésirables généraux survenus après la première, la deuxième ou la troisième dose de Pevnar 13 dont le signalement a été sollicité était comparable à celle qu'on a relevée après l'administration d'une dose unique de Pevnar 13 à des adultes (≥ 18 ans) en bonne santé lors de l'étude 6115A1-004 (voir les tableaux 4 et 5), sauf pour ce qui est de la fièvre, qui était très fréquente (11,0 à 17,9 % pour les 3 doses confondues) dans l'étude 6115A1-3002.

Lors d'une étude à un seul groupe (6115A1-3003) menée auprès de 188 adultes (≥ 18 ans) ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques et reçu jusqu'à quatre doses de Pevnar 13 (voir PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES), la fréquence des réactions au point d'injection et des effets généraux survenus après la première, la deuxième, la troisième ou la quatrième dose de

Prevnar 13 dont le signalement a été sollicité était comparable à celle qu'on a relevée après l'administration d'une dose unique de Prevnar 13 à des adultes (≥ 18 ans) en bonne santé lors de l'étude 6115A1-004 (voir les tableaux 4 et 5), sauf pour ce qui est de la fièvre, qui était très fréquente (4,3 à 15,4 % pour les 4 doses confondues) dans l'étude 6115A1-3003.

Effets indésirables graves

Études sur l'immunogénicité : adultes de 50 ans ou plus

Dans les six études, le taux d'effets indésirables graves à 1 mois variait de 0,2 % à 1,7 % chez les 5 667 sujets vaccinés à un moment ou à un autre par Prevnar 13, et de 0,4 % à 1,7 % chez les 1 391 sujets vaccinés à un moment ou à un autre par le VPP23. De 1 à 6 mois après la vaccination, des effets indésirables graves ont été signalés chez 1,2 % à 5,8 % des sujets vaccinés à un moment ou à un autre par Prevnar 13, contre 2,4 % à 5,5 % des sujets vaccinés à un moment ou à un autre par le VPP23.

Douze (0,21 %) des 5 667 sujets vaccinés par Prevnar 13 et quatre (0,29 %) des 1 391 sujets vaccinés par le VPP23 sont décédés, mais aucun de ces décès n'a été associé à la vaccination. Les décès sont survenus entre 3 et 309 jours après la vaccination par Prevnar 13 ou le VPP23. Deux de ces douze sujets sont décédés dans les 30 jours suivant la vaccination et avaient plus de 65 ans. Un de ces décès, imputé à une insuffisance cardiaque, s'est produit 3 jours après l'administration du placebo. Le sujet en question avait reçu Prevnar 13 et le VTI 1 mois plus tôt. L'autre décès, imputé à une péritonite, s'est produit 20 jours après l'administration de Prevnar 13 seul. Les 10 autres décès, qui sont survenus plus de 30 jours après l'administration de Prevnar 13, ont été attribués aux causes suivantes : trouble cardiaque (4 cas), néoplasme (4 cas), infection pulmonaire à *Mycobacterium avium* (1 cas) et choc septique (1 cas).

Étude sur l'immunogénicité : adultes de 18 à 49 ans

Le taux d'effets indésirables graves qui sont survenus durant le mois qui a suivi la vaccination et qui ont été considérés comme ayant un lien possible avec cette dernière s'est établi à 0,1 % chez les 899 sujets vaccinés. On n'a enregistré aucun décès ni aucun abandon pour cause d'effet indésirable.

Étude sur l'efficacité : adultes de 65 ou plus

Dans le mois suivant la vaccination, des effets indésirables graves ont été signalés chez 0,8 % des 42 237 sujets ayant reçu Prevnar 13 et chez 0,7 % des 42 225 sujets ayant reçu le placebo qui composaient la population retenue aux fins d'analyse de l'innocuité. Dans le sous-groupe de sujets chez lequel les effets indésirables graves ont été recensés pendant 6 mois, 7 % des 1 006 sujets vaccinés par Prevnar 13 et 6 % des 1 005 sujets ayant reçu le placebo ont signalés des effets indésirables graves.

Effets indésirables observés depuis la commercialisation de Prevnar 13

Même si les effets indésirables qui suivent n'ont pas été observés pendant les essais cliniques, ils sont considérés comme des effets indésirables de Prevnar 13, car ils ont fait l'objet de rapports de postcommercialisation. Comme ils ont été relevés dans le cadre de déclarations spontanées d'effets indésirables, leur fréquence est inconnue.

Tableau 8 : Effets indésirables observés depuis la commercialisation de Prevnar 13

| Système, appareil ou organe | Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)* |
|--|--|
| Troubles du sang et du système lymphatique | Lymphadénopathie localisée autour du point de vaccination |
| Troubles du système immunitaire | Réaction anaphylactique ou anaphylactoïde, y compris état de choc |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | Œdème de Quincke; érythème polymorphe |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | Dermatite au point de vaccination; urticaire au point de vaccination; prurit au point de vaccination |

* Effet indésirable observé depuis la commercialisation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Des vaccins injectables différents doivent toujours être injectés à des endroits différents.

Nourrissons et enfants de 6 semaines à 5 ans

Prevnar 13 peut être administré à un point de vaccination différent avec n'importe lequel des antigènes vaccinaux suivants, qu'il s'agisse d'un vaccin monovalent ou d'association : anatoxine diphtérique, anatoxine tétanique, vaccin anticoquelucheux acellulaire, *Haemophilus influenzae* de type b, poliovirus inactivé, virus de l'hépatite B, méningocoque du sérotype C ainsi que les virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle.

Dans le cadre des essais cliniques, certains nourrissons et certains enfants ont reçu un vaccin contre le rotavirus (par voie orale) ou l'hépatite A (à un point d'injection différent) en même temps que Prevnar 13. Les marges d'innocuité étaient comparables pour ces enfants, mais aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible.

Prevnar 13 peut également être administré en concomitance avec le vaccin polysaccharidique conjugué à une anatoxine tétanique contre le méningocoque des sérogroupes A, C, W et Y aux enfants de 12 à 23 mois qui ont déjà reçu la primovaccination des nourrissons par Prevnar 13 (voir PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES).

Selon les données issues d'une étude clinique menée après la commercialisation de Prevnar 13, qui visait à évaluer l'incidence de l'emploi prophylactique d'antipyrétiques (ibuprofène et acétaminophène) sur la réponse immunitaire au vaccin, l'administration prophylactique d'acétaminophène pourrait réduire la réponse immunitaire à Prevnar 13 après la

primovaccination chez le nourrisson. Elle n'a toutefois pas affecté la réponse à la dose de rappel administrée à l'âge de 12 mois. La portée clinique de cette observation est inconnue.

Enfants et adolescents de 6 à 17 ans

En ce qui concerne les enfants et les adolescents, les données sont insuffisantes pour évaluer l'injection de Prevnar 13 en concomitance avec les autres vaccins habituellement administrés à ce groupe d'âge, notamment le vaccin contre le virus du papillome humain (VPH), le vaccin conjugué contre le méningocoque (MCV4), le vaccin antigrippal et le vaccin contre la diphtérie, la coqueluche et le tétanos (dcaT).

Adultes de 18 à 49 ans

Pour l'instant, on ne dispose d'aucune donnée sur l'administration concomitante de Prevnar 13 et d'autres vaccins chez cette population de patients.

Adultes de 50 ans ou plus

L'administration concomitante de Prevnar 13 et d'un vaccin antigrippal trivalent inactivé (VTI) a été étudiée chez des adultes de 50 ans ou plus. L'administration concomitante de Prevnar 13 et d'un vaccin antigrippal quadrivalent inactivé (VQI) a été étudiée chez des adultes de 50 ans ou plus qui avaient reçu le vaccin polysaccharidique 23-valent contre le pneumocoque (VPP23) au moins un an plus tôt (*voir* PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES).

Effets du médicament sur le style de vie

Certains des effets mentionnés dans la section EFFETS INDÉSIRABLES peuvent influencer temporairement sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Ce vaccin est réservé à la voie intramusculaire.

On doit administrer la dose de 0,5 mL par voie intramusculaire, en prenant soin d'éviter de l'injecter dans un nerf ou un vaisseau sanguin ou à proximité. Les points d'injection privilégiés sont la face antérolatérale de la cuisse pour les nourrissons et le muscle deltoïde au haut du bras pour les enfants plus vieux et les adultes. Ne pas injecter le vaccin dans la région fessière. **Ne pas administrer Prevnar 13 dans un vaisseau sanguin.**

Ce vaccin ne doit pas être administré par voie intradermique, sous-cutanée ou intraveineuse, son innocuité et son immunogénicité par ces voies n'ayant pas été évaluées.

Les produits pour usage parentéral doivent faire l'objet, avant leur administration, d'une inspection visuelle pour s'assurer de l'absence de particules et de tout changement de couleur.

Ne pas mélanger ce vaccin avec un autre vaccin ou produit dans la même seringue.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'interchangeabilité de Prevnar 13 avec d'autres vaccins antipneumococciques conjugués contenant une protéine vectrice différente de CRM₁₉₇.

1. Nourrissons et enfants de 6 semaines à 5 ans (avant le 6^e anniversaire)

Il est recommandé que tout nourrisson ayant reçu une dose de Prevnar 13 termine la série complète avec Prevnar 13.

Calendrier de vaccination

Primovaccination

Pour les nourrissons, le calendrier de vaccination recommandé de Prevnar 13 consiste en 3 doses de 0,5 mL chacune, à environ 2 mois d'intervalle, suivies d'une quatrième dose (dose de rappel) de 0,5 mL à l'âge de 12 à 15 mois (calendrier dit 3 + 1). La première dose est habituellement administrée à l'âge de 2 mois, mais le vaccin peut être administré dès l'âge de 6 semaines. L'intervalle posologique recommandé est de 4 à 8 semaines. La quatrième dose doit être administrée au moins 2 mois après la troisième dose, vers l'âge de 12 à 15 mois.

Tableau 9 : Calendrier de vaccination systématique de Prevnar 13 pour les nourrissons et les tout-petits

| Dose | 1 ^{re} dose ^a | 2 ^e dose ^b | 3 ^e dose ^b | 4 ^e dose ^c |
|-------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Âge | 2 mois | 4 mois | 6 mois | 12-15 mois |

a. La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines.
b. L'intervalle posologique recommandé est de 4 à 8 semaines.
c. La quatrième dose doit être administrée au moins 2 mois après la troisième dose, vers l'âge de 12 à 15 mois.

Calendrier de vaccination de Prevnar 13 pour les nourrissons prématurés (< 37 semaines de gestation) :

Les nourrissons prématurés dont l'état est stable doivent recevoir Prevnar 13 au même âge chronologique et suivant le même calendrier que les bébés nés à terme (*voir le tableau 9, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Nourrissons et enfants de 6 semaines à 5 ans et PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES – Nourrissons prématurés*).

Nourrissons et enfants non vaccinés antérieurement âgés de 7 mois à 5 ans

Passé l'âge du calendrier de vaccination systématique des nourrissons, appliquer le calendrier suivant :

Tableau 10 : Calendrier de Prevnar 13 pour les enfants non vaccinés antérieurement, âgés de 7 mois à 5 ans (avant le 6^e anniversaire)

| Âge à la 1 ^{re} dose | Nombre total de doses de 0,5 mL |
|--|---------------------------------|
| 7-11 mois | 3 ^a |
| 12-23 mois | 2 ^b |
| ≥ 24 mois jusqu'à 5 ans | 1 |
| a. Deux doses à au moins 4 semaines d'intervalle; troisième dose après le premier anniversaire, au moins 2 mois après la deuxième dose. b. Deux doses à au moins 2 mois d'intervalle. | |

Quand Prevnar 13 est administré dans le cadre du calendrier de vaccination systématique pour les nourrissons, un calendrier comportant 3 doses (2 + 1) peut également être envisagé. La première dose peut être administrée dès l'âge de 2 mois; la seconde, 2 mois plus tard et la dose de rappel est recommandée à l'âge de 11 à 12 mois. Des réponses immunogènes plus faibles aux sérotypes 6B et 23F ont été observées chez des nourrissons de 6 mois ou moins quand le calendrier de primovaccination de Prevnar 13 comportait 2 doses (p. ex. à l'âge de 2 et 4 mois ou de 3 et 5 mois). Après la dose de rappel, la réponse immunitaire à tous les sérotypes du vaccin était adéquate avec ce calendrier à 2 doses (*voir* PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES).

Nourrissons et enfants ayant reçu Prevnar heptavalent (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae*)

Prevnar 13 contient les sept sérotypes de Prevnar heptavalent et est fabriqué avec la même technologie de conjugaison et la même protéine vectrice, CRM₁₉₇. L'administration d'une dose de rappel de Prevnar 13 à 100 enfants qui avaient été vaccinés avec 3 doses de Prevnar heptavalent a produit des titres d'anticorps anticapsulaires (moyennes géométriques) pour chacun des sept sérotypes en commun qui étaient comparables à ceux constatés après l'administration de 4 doses de Prevnar heptavalent (*voir* PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES, tableau 15).

Les nourrissons qui ont terminé la primovaccination par Prevnar heptavalent peuvent recevoir une seule dose de Prevnar 13 pendant la deuxième année de vie. L'administration d'une seule dose de Prevnar 13 aux enfants âgés de 1 an ou plus produit des réponses immunitaires aux 6 sérotypes additionnels qui sont comparables à celles produites par 3 doses de primovaccination par Prevnar 13 chez les nourrissons, mais qui sont généralement inférieures à celles observées après l'administration de la quatrième dose aux tout-petits.

2. Enfants et adolescents de 6 à 17 ans (avant le 18^e anniversaire)

Les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans peuvent recevoir une seule dose de Prevnar 13. Si Prevnar heptavalent a déjà été administré auparavant, il faut alors compter 8 semaines avant l'injection de Prevnar 13.

3. Adultes de 18 ans ou plus

Prevnar 13 est administré en une dose unique de 0,5 mL chez les adultes de 18 ans ou plus, y compris les patients ayant reçu le vaccin antipneumococcique polysaccharidique.

Peu importe les antécédents en matière de vaccination contre le pneumocoque, si l'on envisage la vaccination séquentielle par Prevnar 13 et par le vaccin antipneumococcique polysaccharidique, Prevnar 13 devrait être administré en premier.

La nécessité d'administrer une dose de rappel de Prevnar 13 n'a pas encore été établie.

4. Populations particulières

(Voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités et PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES – Réponse immunitaire chez des populations particulières).

Les personnes qui sont exposées à un risque accru d'infection à pneumocoque (p. ex., celles qui sont atteintes de drépanocytose ou d'infection par le VIH), y compris celles qui ont reçu 1 ou plusieurs doses du vaccin antipneumococcique polysaccharidique 23-valent (VPP23), peuvent recevoir 1 dose de Prevnar 13.

Pour les personnes ≥ 2 ans qui ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le calendrier de vaccination recommandé de Prevnar 13 consiste en 4 doses de 0,5 mL chacune. La primovaccination consiste en 3 doses, dont la première est administrée de 3 à 6 mois après la GCSH, et il faut prévoir un délai d'au moins 1 mois entre chaque dose. Il est recommandé d'administrer une dose de rappel 6 mois après la troisième dose.

D'après les recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), si l'on envisage la vaccination séquentielle par Prevnar 13 et par le vaccin antipneumococcique polysaccharidique, Prevnar 13 devrait être administré en premier¹¹.

SURDOSAGE

Une surdose de Prevnar 13 est peu probable à cause de sa présentation en seringues préremplies. Des rapports ont toutefois fait état de surdoses définies comme l'administration d'une dose trop rapprochée de la dose précédente chez des nourrissons et des enfants. En général, les effets indésirables signalés dans les cas de surdosage concordent avec ceux qui ont été signalés pour les doses administrées conformément aux calendriers de Prevnar 13 recommandés chez les enfants.

| |
|---|
| En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région. |
|---|

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Prevnar 13 contient les 7 polysaccharides capsulaires de pneumocoque présents dans Prevnar heptavalent (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) de même que 6 autres polysaccharides (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), tous conjugués à la protéine vectrice CRM₁₉₇. Les cellules B produisent des anticorps en réponse à la stimulation antigénique par des mécanismes qui dépendent des cellules T et par des mécanismes indépendants de ces cellules. La réponse immunitaire à la plupart des antigènes dépend des cellules T et repose sur la collaboration entre des cellules T CD4+ et des cellules B,

qui reconnaissent l'antigène après sa liaison. Les cellules T CD4+ (cellules T auxiliaires) envoient des signaux aux cellules B directement en interagissant avec des protéines membranaires et indirectement en libérant des cytokines. Ces signaux donnent lieu à la prolifération et à la différenciation des cellules B, et à la production d'anticorps de haute affinité. Les signaux des cellules T CD4+ sont essentiels à la différenciation des cellules B en plasmocytes ayant une longue durée de vie, qui produisent continuellement des anticorps de plusieurs isotypes (y compris de classe IgG), et en cellules B mémoire, qui se mobilisent rapidement et sécrètent des anticorps après une nouvelle exposition au même antigène.

Les polysaccharides capsulaires bactériens n'ont pas tous la même structure chimique, mais ils ont une propriété immunologique en commun, celle d'être des antigènes très indépendants des cellules T. En l'absence de l'aide des cellules T, les cellules B stimulées par des polysaccharides sécrètent principalement des anticorps de classe IgM; en général, il n'y a aucune maturation de l'affinité des anticorps, et aucune cellule B mémoire n'est produite. L'administration de polysaccharides comme vaccins est associée à une immunogénicité médiocre, voire nulle, chez les nourrissons de moins de 24 mois et à l'absence de mémoire immunitaire chez les personnes de tout âge. La conjugaison des polysaccharides à un support protéique surmonte l'indépendance de ces antigènes à l'égard des cellules T. Des cellules T spécifiques du support protéique envoient les signaux nécessaires à la maturation des cellules B et à la production de cellules B mémoire. La transformation des polysaccharides de *Streptococcus pneumoniae* en antigènes dépendant des cellules T par un lien covalent avec la CRM₁₉₇, une protéine vectrice immunogène, rehausse la réponse humorale et déclenche une mémoire immunitaire. Il a été démontré que cela provoque des réponses de rappel chez les nourrissons et les jeunes enfants qui sont exposés de nouveau aux polysaccharides du pneumocoque.

Fardeau de la maladie

Nourrissons et enfants

Avant l'homologation du vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué (Prevnar) au Canada en 2001, les taux d'incidence observés de pneumococcie invasive chez les enfants de moins de 2 ans et de moins de 5 ans étaient respectivement de 58,8-112,2 pour 100 000 et de 35,0-63,8 pour 100 000 par année. Le taux de létalité global était de 2,0 %. Quant à la méningite à pneumocoque chez les enfants de moins de 2 ans, le taux d'incidence était de 9,0 pour 100 000 par année et le taux de létalité, de 5,9 %.

Depuis le lancement de Prevnar heptavalent au Canada en 2001, l'incidence des pneumococcies invasives causées par les sérotypes présents dans ce vaccin a diminué de 92 % à Vancouver, de 94 % à Calgary et de 72 % au Québec.

Si l'effet de l'administration systématique de Prevnar heptavalent aux nourrissons et aux jeunes enfants a été spectaculaire, étant donné l'élimination quasi totale des pneumococcies invasives dues aux sérotypes contenus dans le vaccin, une augmentation des pneumococcies invasives dues à d'autres sérotypes a été observée (vu leur pourcentage croissant). Les données des systèmes de surveillance canadiens (National Centre for Streptococcus [NCS], Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins [IMPACT] et Institut national de santé publique du Québec [INSPQ]) montrent que les sérotypes 19A, 6A et 3 sont devenus les

principaux sérotypes de pneumocoque causant des pneumococcies invasives chez les enfants du Canada, étant responsables d'environ un tiers de ces infections en 2007 chez les enfants de moins de 5 ans. Ce qui complique l'importance récente du sérotype 19A est le fait qu'il résiste de plus en plus souvent aux antimicrobiens de première intention couramment employés.

En 2010, le laboratoire national de microbiologie a mis en place un projet de surveillance des sérotypes qui causent des infections invasives à *S. pneumoniae* lors du lancement de Prevnar 13, afin de dresser un tableau initial de la distribution de ces sérotypes au Canada. Ce projet a révélé que les sérotypes les plus fréquents chez les enfants étaient les sérotypes 19A, 7F et 3, qui ont été identifiés dans 57 %, 62 % et 45 % des isolats prélevés respectivement chez les enfants de moins de 2 ans, chez les enfants de 2 à 4 ans et chez les enfants de 5 à 14 ans ayant contracté une pneumococcie invasive. En outre, les sérotypes contenus dans Prevnar 13 représentaient 65 % des sérotypes isolés chez les enfants de moins de 2 ans, 71 % des sérotypes isolés chez les enfants de 2 à 4 ans et 61 % des sérotypes isolés chez les enfants de 5 à 14 ans.

Depuis l'arrivée de Prevnar 13 dans la région de Calgary, au milieu de 2010, le taux global de colonisation rhinopharyngée par le pneumocoque chez les enfants en santé est passé de 19 % entre 2003 et 2006 à 13 % entre 2010 et 2012 ($p < 0,001$). Quant au sérotype 19A, il est passé de 18 % des colonisations par tous les sérotypes en 2010 à 4 % en 2012. Chez les enfants qui ont reçu 2 doses ou plus de Prevnar heptavalent ou de Prevnar 13, une réduction du risque de colonisation par n'importe quel pneumocoque a été constatée lors d'une analyse de régression logistique ajustée (risque relatif : 0,75; IC à 95 % : 0,63-0,9).

Adultes

Avant l'ajout de Prevnar heptavalent au Programme national de vaccination, l'incidence des pneumococcies invasives chez les Canadiens âgés de 65 ans ou plus variait de 16 à 31 pour 100 000. Une étude de surveillance épidémiologique de tous les cas de pneumococcie invasive menée pendant une période de dix ans dans la région sanitaire de Calgary a permis de constater, entre les années 1998-2001 et l'année 2007, une réduction de 92 % des pneumococcies invasives causées par les sérotypes de Prevnar heptavalent chez les adultes de 65 ans ou plus, ce qui évoque une immunité collective, un phénomène qui est associé à l'arrêt de la transmission de la maladie à une fraction réceptive de la population. Néanmoins, l'incidence des pneumococcies invasives est demeurée élevée chez les adultes, particulièrement les personnes âgées, variant de 23 à 29,4 pour 100 000. Bien que les estimations de l'incidence soient plus élevées chez les adultes de plus de 65 ans que chez ceux de moins de 65 ans, les pneumococcies invasives représentent également un fardeau important en matière de santé publique chez ces derniers.

Le projet de surveillance des sérotypes de pneumocoque circulant au Canada mis en place en 2010 par le laboratoire national de microbiologie a révélé que les sérotypes les plus fréquents chez les adultes étaient les sérotypes 19A, 7F et 3, qui ont été identifiés dans 44 %, 41 % et 36 % des isolats prélevés respectivement chez les adultes de 15 à 49 ans, chez les adultes de 50 à 64 ans et chez les adultes de 65 ans ou plus ayant contracté une pneumococcie invasive. Par ailleurs, les sérotypes contenus dans Prevnar 13 représentaient 60 % des sérotypes isolés chez les adultes de 15 à 49 ans, 53 % des sérotypes isolés chez les adultes de 50 à 64 ans et 49 % des sérotypes isolés chez les adultes de 65 ans ou plus.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver le vaccin au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Jeter le vaccin s'il a gelé.

Conserver le vaccin dans son emballage original.

Prevnar 13 s'est avéré stable pendant 4 jours à des températures atteignant 25 °C. Des expositions répétées à une température variant de 8 °C à 25 °C sont acceptables, pourvu que leur durée totale ne dépasse pas 4 jours (96 heures). De telles conditions ne sont pas recommandées pour l'expédition et l'entreposage du produit, mais ces données peuvent faciliter la prise de décision en cas d'écarts de température temporaires.

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Prevnar 13 est une suspension contenant un adjuvant. Il faut bien agiter le vaccin pour obtenir une suspension blanche homogène avant d'expulser l'air de la seringue, et il faut l'inspecter visuellement pour s'assurer de l'absence de particules ou de changement d'aspect physique avant de l'administrer. Si le contenu semble différent, ne pas utiliser le produit.

Ne pas mélanger ce vaccin avec un autre vaccin ou produit dans la même seringue.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque dose de 0,5 mL est formulée de manière à contenir environ 2,2 µg de saccharide pour chacun des sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae*, 4,4 µg de saccharide pour le sérotype 6B, 34 µg de protéine vectrice CRM₁₉₇, 4,25 mg de chlorure de sodium, 100 µg de polysorbate 80, 295 µg d'acide succinique et 125 µg d'aluminium sous forme de phosphate, à titre d'adjuvant.

Le vaccin est une suspension blanche pour injection, fournie en seringues préremplies unidoses (0,5 mL); aiguilles non fournies. Il se présente en boîtes de 1 seringue et de 10 seringues. Le capuchon et le piston de caoutchouc de la seringue préremplie ne contiennent pas de latex.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : vaccin antipneumococcique triskaïdécavalent conjugué
(protéine diphtérique CRM₁₉₇)

Caractéristiques du produit

Le vaccin antipneumococcique triskaïdécavalent conjugué est une solution stérile de saccharides des antigènes capsulaires des sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae*, chaque saccharide étant conjugué séparément, par amination réductive, à la protéine diphtérique atoxique CRM₁₉₇. Les polysaccharides sont activés chimiquement, puis liés de manière covalente à la protéine vectrice, CRM₁₉₇, pour former le glycoconjugué.

Le vaccin se compose de glycoconjugués auxquels du polysorbate 80 et du phosphate d'aluminium sont ajoutés. La puissance du vaccin est déterminée en fonction de la quantité d'antigènes saccharidiques et du rapport saccharide/protéine pour chaque glycoconjugué. Chaque dose de 0,5 mL est formulée de manière à contenir 2,2 µg de saccharide pour chacun des sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F, 4,4 µg de saccharide pour le sérotype 6B, chacun étant conjugué à la protéine vectrice CRM₁₉₇, et 0,125 mg d'aluminium sous forme de phosphate, à titre d'adjuvant.

ESSAIS CLINIQUES

1. Essais cliniques menés chez les nourrissons et les enfants de 6 semaines à 5 ans

Tableau 11 : Aperçu des études cliniques menées sur 13vPnC chez les nourrissons et les enfants de 6 semaines à 5 ans

| Étude | Méthodologie de l'étude | Principaux objectifs | Vaccin à l'étude et calendrier (mois) | Vaccin concomitant et calendrier (mois) | N ^{bre} de sujets vaccinés par groupe (selon la randomisation) |
|--------------------------|--|--|---------------------------------------|--|---|
| Études pivots | | | | | |
| 6096A1-004 ¹⁶ | Étude multicentrique, comparative, à double insu, avec répartition aléatoire | Démontrer que les taux de réponse spécifique des sérotypes du PnC (proportion de sujets ayant des concentrations d'IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$) produits par le 13vPnC ne sont pas inférieurs à ceux produits par le 7vPnC ou la valeur de référence ^a 1 mois après la primovaccination des nourrissons. Démontrer que la moyenne géométrique des concentrations d'IgG spécifiques de sérotypes produites par le 13vPnC n'est pas inférieure à celle produite par le 7vPnC ou la valeur de référence ^a 1 mois après la dose de rappel. Évaluer la non-infériorité de la réponse spécifique d'antigène (AD, AC, FHA, PRN, Hib) 1 mois après la 3 ^e dose de PnC et de vaccins concomitants dans le groupe du 13vPnC par rapport au groupe sous 7vPnC. | 13vPnC ou 7vPnC (2, 4, 6, 12-15) | Pediarix (2, 4, 6) Act-HIB (2, 4, 6) PedvaxHIB (12-15) ProQuad (12-15) VAQTA (12-15) | 13vPnC : 332 7vPnC : 331 |
| 6096A1-006 ¹⁰ | Étude multicentrique, comparative, à double insu, avec répartition aléatoire | Démontrer que les taux de réponse spécifique des sérotypes du PnC produits par le 13vPnC ne sont pas inférieurs à ceux produits par le 7vPnC ou la valeur de référence ^a 1 mois après la primovaccination des nourrissons. Évaluer la non-infériorité de la réponse spécifique d'antigène (AD, HBV, Hib) 1 mois après la 3 ^e dose de PnC et de vaccins concomitants dans le groupe du 13vPnC par rapport au groupe sous 7vPnC. | 13vPnC ou 7vPnC (2, 3, 4, 11-12) | Infanrix hexa (2, 3, 4, 11-12) | 13vPnC : 300 7vPnC : 303 |

Tableau 11 : Aperçu des études cliniques menées sur 13vPnC chez les nourrissons et les enfants de 6 semaines à 5 ans (suite)

| Étude | Méthodologie de l'étude | Principaux objectifs | Vaccin à l'étude et calendrier (mois) | Vaccin concomitant et calendrier (mois) | N ^{bre} de sujets vaccinés par groupe (selon la randomisation) |
|--|--|--|---------------------------------------|--|---|
| Études sur d'autres calendriers de vaccination et l'immunogénicité des vaccins concomitants | | | | | |
| 6096A1-007 | Étude multicentrique, comparative, à double insu, avec répartition aléatoire | <p>Évaluer la réponse immunitaire (d'après le titre d'anticorps bactéricides sériques contre le MnC) après l'administration de NeisVac-C et du 13vPnC comparativement à NeisVac-C et le 7vPnC 1 mois après la primovaccination.</p> <p>Évaluer la réponse immunitaire (d'après les antigènes suivants : AC, FHA, PRN, FIM, Hib) après l'administration de Pediacel et du 13vPnC comparativement à Pediacel et au 7vPnC 1 mois après la primovaccination.</p> <p>Évaluer la réponse immunitaire (IgG) au 13vPnC 1 mois après la primovaccination ainsi qu'avant et 1 mois après la dose de rappel.</p> | 13vPnC ou 7vPnC (2, 4, 12) | NeisVac-C (2, 4) Pediacel (2, 3, 4) Menitorix (12) | 13vPnC : 139 7vPnC : 139 |
| 6096A1-008 ⁵ | Étude multicentrique, comparative, à double insu, avec répartition aléatoire | <p>Démontrer que les réponses immunitaires (d'après les antigènes suivants : AC, FHA, Hib, AD, AT, poliovirus de types 1, 2, 3) observées avec Pentavac et le 13vPnC ne sont pas inférieures à celles observées avec Pentavac et le 7vPnC, 1 mois après la primovaccination.</p> <p>Évaluer les réponses immunitaires au 13vPnC 1 mois après la primovaccination.</p> <p>Évaluer, 1 mois après la dose de rappel, les réponses immunitaires aux séquences (primovaccination/rappel) suivantes : 13vPnC/13vPnC et 7vPnC/13vPnC comparativement à 7vPnC/7vPnC. Les réponses immunitaires produites par 13vPnC/13vPnC ont aussi été comparées à celles de 7vPnC/13vPnC.</p> | 13vPnC ou 7vPnC (2, 3, 4, 12) | Pentavac (2, 3, 4, 12) | 13vPnC : 302 7vPnC : 309 |

Tableau 11 : Aperçu des études cliniques menées sur 13vPnC chez les nourrissons et les enfants de 6 semaines à 5 ans (suite)

| Étude | Méthodologie de l'étude | Principaux objectifs | Vaccin à l'étude et calendrier (mois) | Vaccin concomitant et calendrier (mois) | N ^{bre} de sujets vaccinés par groupe (selon la randomisation) |
|------------|--|--|---|--|---|
| 6096A1-011 | Étude multicentrique, comparative, à double insu, avec répartition aléatoire | Évaluer la réponse immunitaire antipneumococcique 1 mois après la primovaccination par le 13vPnC ou le 7vPnC. Évaluer la réponse immunitaire 1 mois après la primovaccination par Easyfive, c'est-à-dire le vaccin DCT-Hib-HB (d'après les antigènes AC, FHA, PRN) et le 13vPnC comparativement à DCT-Hib-HB et le 7vPnC. | 13vPnC ou 7vPnC (6, 10, 14 semaines, 12 mois) | Easyfive (6, 10, 14 semaines) Biopolio (6, 10, 14 semaines) | 13vPnC : 178 7vPnC : 175 |
| 6096A1-500 | Étude multicentrique, comparative, à double insu, avec répartition aléatoire | Démontrer que la réponse immunitaire (d'après l'antigène HBV) mesurée 1 mois après la dose de rappel d'Infanrix hexa et du 13vPnC n'est pas inférieure à celle mesurée après l'administration d'Infanrix hexa et du 7vPnC. Évaluer la réponse immunitaire au 13vPnC 1 mois après la primovaccination et juste avant la dose de rappel. Évaluer les réponses immunitaires produites par le 13vPnC comparativement au 7vPnC 1 mois après la dose de rappel. | 13vPnC or 7vPnC (3, 5, 11) | Infanrix hexa (3, 5, 11) | 13vPnC : 302 7vPnC : 302 |
| 6096A1-501 | Étude multicentrique, comparative, à double insu, avec répartition aléatoire | Démontrer que la réponse immunitaire (d'après le titre d'anticorps bactéricides sériques contre le MnC) produite par Meningitec et le 13vPnC n'est pas inférieure à celle produite par Meningitec et le 7vPnC 1 mois après les 2 premières doses de Meningitec. Évaluer la non-infériorité de la réponse spécifique des antigènes AC, FHA, PRN, AD, AT et poliovirus de types 1, 2, 3 après l'administration d'Infanrix hexa et du 13vPnC par rapport à Infanrix hexa et le 7vPnC. Évaluer les réponses immunitaires au 13vPnC 1 mois après la 2 ^e dose, 1 mois après la 3 ^e dose et 1 mois après la dose de rappel. | 13vPnC ou 7vPnC (2, 4, 6, 15) | Infanrix hexa (2, 4, 6) Meningitec (2, 4, 15) Infanrix-IPV+Hib (15) RRO II (12) | 13vPnC : 314 7vPnC : 302 |

Tableau 11 : Aperçu des études cliniques menées sur 13vPnC chez les nourrissons et les enfants de 6 semaines à 5 ans (suite)

| Étude | Méthodologie de l'étude | Principaux objectifs | Vaccin à l'étude et calendrier (mois) | Vaccin concomitant et calendrier (mois) | N ^{bre} de sujets vaccinés par groupe (selon la randomisation) |
|--|--|---|--|--|---|
| 6096A1-3007 | Étude multicentrique, comparative, à double insu, avec répartition aléatoire | Démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire (d'après le titre d'anticorps bactéricides sériques contre le MnC) observée avec NeisVac-C et le 13vPnC par rapport à NeisVac-C et au 7vPnC 1 mois après les 2 premières doses de NeisVac-C. Démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire (d'après les antigènes suivants : AD, AT) observée avec Infanrix hexa et le 13vPnC par rapport à Infanrix hexa et au 7vPnC 1 mois après les 3 doses de primovaccination. Évaluer les réponses immunitaires au 13vPnC 1 mois après la 2 ^e dose et 1 mois après la 3 ^e dose de primovaccination. | 13vPnC ou 7vPnC (2, 4, 6, 15) | Infanrix hexa (2, 4, 6) NeisVac-C (2, 4, 15) Priorix (12) Infanrix-IPV+Hib (15) | 13vPnC : 218 7vPnC : 226 |
| Autres études cliniques | | | | | |
| 6096A1-3005 | Étude multicentrique, comparative, à double insu, avec répartition aléatoire | Démontrer que les réponses immunitaires produites par 3 lots de 13vPnC étaient équivalentes 1 mois après la primovaccination. Démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire produite par Pediarix administré avec le 13vPnC comparativement à celle produite par Pediarix administré avec le 7vPnC, 1 mois après la primovaccination (d'après les antigènes suivants : AT; poliovirus de types 1, 2, 3; HBV). | Lot pilote 1 de 13vPnC, lot pilote 2 de 13vPnC, lot industriel de 13vPnC ou 7vPnC (2, 4, 6, 12) | Pediarix (2,4,6) Act-HIB (2,4,6) RRO II et Varivax (12) Havrix (12) | Lot pilote 1 : 486 Lot pilote 2 : 484 Lot industriel : 485 7vPnC : 244 |
| Essais menés chez les nourrissons plus âgés et les jeunes enfants | | | | | |
| 6096A1-3002 | Étude multicentrique, ouverte, non comparative, sans répartition aléatoire | Évaluer la réponse antipneumococcique produite par le 13vPnC 1 mois après la dernière dose prévue dans chaque groupe d'âge. | 13vPnC : Groupe 1 (3 doses) : 7 à < 12 mois, 1 mois plus tard et 12-16 mois Groupe 2 (2 doses) : 12 à < 24 mois et 56 à 70 jours plus tard Groupe 3 (1 dose) : 24 à < 72 mois | S.O. | Groupe 1 : 90 Groupe 2 : 112 Groupe 3 : 152 |

a. Dans le cadre des études 004 et 006, les valeurs obtenues pour les sérotypes additionnels dans le groupe sous 13vPnC ont été comparées à une valeur de référence définie comme la valeur la plus faible obtenue pour les sept sérotypes en commun dans le groupe sous 7vPnC.

Abréviations : AC = anatoxine coquelucheuse; AD = anatoxine diphtérique; AT = anatoxine tétanique; FHA = hémagglutinine filamenteuse; FIM = fimbriæ; HBV = virus de l'hépatite B; Hib = *Haemophilus influenzae* type b; MnC = méningocoque C; PnC = vaccin antipneumococcique conjugué; PRN = pertactine; S.O. = sans objet.

Composantes des vaccins selon la marque de commerce : Act-HIB = Hib; Biopolio = VPO; Easyfive = DCT (anticoquelucheux à germes entiers)-Hib-HB; Havrix = HA;

Infanrix hexa = DCaT-VPI-Hib-HB; Infanrix-IPV+Hib = DCaT-VPI-Hib; Meningitec = Men-C; Menitorix = Hib-Men-C; RRO II = RRO; NeisVac-C = Men-C; Pediacel = DCaT-VPI-Hib;

Pediarix = DCaT-VPI-HB; PedvaxHIB = Hib; Pentavac = DCaT-VPI-Hib; Priorix = RRO; ProQuad = RRO-Var; Varivax = Var; VAQTA = HA.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande que la présence dans le sérum de 0,35 µg/mL d'anticorps antipolysaccharides capsulaires 1 mois après la primovaccination soit considérée comme la concentration minimale de chaque anticorps pour estimer l'efficacité des nouveaux vaccins antipneumococciques conjugués contre la pneumococcie invasive. Cette recommandation repose sur la corrélation observée entre l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins contre la pneumococcie invasive dans le cadre de 3 essais comparatifs avec placebo portant sur Prevnar heptavalent ou le vaccin polysaccharidique ennéavalent expérimental conjugué à CRM₁₉₇. Cette concentration de référence ne s'applique qu'à une population et ne peut pas servir à prédire la protection conférée à une personne donnée contre la pneumococcie invasive.

L'OMS exige également une démonstration de la qualité fonctionnelle des anticorps produits. L'opsonophagocytose (phagocytose des bactéries après leur opsonisation par les anticorps) est reconnue comme le principal mécanisme de protection contre les pneumococcies et peut être mesurée par une épreuve d'activité opsonophagocytaire. Le pourcentage des sujets qui ont un titre $\geq 1:8$ à cette épreuve permet de comparer les vaccins, même si les données en faveur de ce seuil de protection sont insuffisantes à l'heure actuelle.

En dernier lieu, la capacité d'induire une mémoire immunologique est aussi nécessaire.

Conformément aux recommandations de l'OMS, des études seront entreprises après la commercialisation de Prevnar 13 pour en confirmer l'efficacité réelle.

Réponses immunitaires après la primovaccination à 3 doses des nourrissons

On a comparé Prevnar 13 et Prevnar heptavalent sur le plan immunologique dans le cadre de 2 études pivots (l'étude 6096A1-004¹⁶ aux États-Unis et l'étude 6096A1-006¹⁰ en Allemagne), puis a posteriori dans l'étude 6096A1-3005 menée aux États-Unis. Le pourcentage de nourrissons dont la concentration d'anticorps IgG antipolysaccharides capsulaires pneumococciques était $\geq 0,35$ µg/mL 1 mois après la primovaccination à 3 doses des nourrissons pour les sept sérotypes en commun est présenté dans le [Tableau 12](#). La non-infériorité immunologique était établie quand la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les groupes (Prevnar 13 moins Prevnar heptavalent) relativement au pourcentage de sujets ayant une concentration d'anticorps $\geq 0,35$ µg/mL était au-dessus de -10 %.

Comme le montre le Tableau 12, la non-infériorité de Prevnar 13 a été démontrée par l'épreuve ELISA pour tous les sérotypes dans l'étude 6096A1-3005, tous les sérotypes sauf 6B dans l'étude 6096A1-006 et tous les sérotypes sauf 6B et 9V dans l'étude 6096A1-004. Le cas échéant, la différence entre les groupes ratait de peu le seuil de non-infériorité pour la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %. La pertinence clinique de ces différences est inconnue.

Tableau 12 : Pourcentage de sujets dont la concentration d'anticorps IgG antipolysaccharides capsulaires pneumococciques était $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ 1 mois après la primovaccination à 3 doses pour les sept sérotypes en commun

| Anticorps | Pevnar 13 | | Pevnar heptavalent | | Différence dans le % de sujets ayant $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ (Pevnar 13 moins Pevnar heptavalent) | |
|---|-----------|------|--------------------|------|--|--------------|
| | N | % | N | % | % | IC à 95 % |
| Étude 6096A1-004 aux États-Unis (1 mois après la primovaccination à 3 doses, à l'âge de 2, 4 et 6 mois) | | | | | | |
| Anti-4 | 252 | 94,4 | 251 | 98,0 | -3,6 | -7,3; -0,1 |
| Anti-6B | 252 | 87,3 | 250 | 92,8 | -5,5 | -10,9; -0,1 |
| Anti-9V | 252 | 90,5 | 252 | 98,4 | -7,9 | -12,4; -4,0 |
| Anti-14 | 251 | 97,6 | 252 | 97,2 | 0,4 | -2,7; 3,5 |
| Anti-18C | 252 | 96,8 | 252 | 98,4 | -1,6 | -4,7; 1,2 |
| Anti-19F | 252 | 98,0 | 251 | 97,6 | 0,4 | -2,4; 3,4 |
| Anti-23F | 252 | 90,5 | 252 | 94,0 | -3,6 | -8,5; 1,2 |
| Étude 6096A1-006 en Allemagne (1 mois après la primovaccination à 3 doses, à l'âge de 2, 3 et 4 mois) | | | | | | |
| Anti-4 | 285 | 98,2 | 279 | 98,2 | 0,0 | -2,5; 2,6 |
| Anti-6B | 284 | 77,5 | 278 | 87,1 | -9,6 | -16,0; -3,3 |
| Anti-9V | 285 | 98,6 | 279 | 96,4 | 2,2 | -0,4; 5,2 |
| Anti-14 | 284 | 98,9 | 279 | 97,5 | 1,5 | -0,9; 4,1 |
| Anti-18C | 285 | 97,2 | 277 | 98,6 | -1,4 | -4,2; 1,2 |
| Anti-19F | 284 | 95,8 | 277 | 96,0 | -0,3 | -3,8; 3,3 |
| Anti-23F | 284 | 88,7 | 277 | 89,5 | -0,8 | -6,0; 4,5 |
| Étude 6096A1-3005 aux États-Unis (1 mois après la primovaccination à 3 doses, à l'âge de 2, 4 et 6 mois) – analyse a posteriori | | | | | | |
| Anti-4 | 1216 | 97,2 | 165 | 98,8 | -1,6 | (-3,2; 1,4) |
| Anti-6B | 1209 | 93,0 | 165 | 97,0 | -4,0 | (-6,6; -0,1) |
| Anti-9V | 1212 | 95,8 | 158 | 98,7 | -2,9 | (-4,7; 0,2) |
| Anti-14 | 1175 | 98,8 | 163 | 99,4 | -0,6 | (-1,7; 2,1) |
| Anti-18C | 1214 | 97,2 | 165 | 98,8 | -1,6 | (-3,2; 1,4) |
| Anti-19F | 1208 | 98,2 | 165 | 97,6 | 0,6 | (-1,3; 4,0) |
| Anti-23F | 1214 | 88,9 | 165 | 95,2 | -6,3 | (-9,5; -1,8) |

Le pourcentage de sujets qui ont reçu Pevnar 13 et qui ont atteint le seuil de $0,35 \mu\text{g/mL}$ pour les sérotypes 1, 5, 6A, 7F et 19A variait de 89,7 % à 99,5 %; le critère de non-infériorité était rempli comparativement à la réponse la plus faible des sujets sous Pevnar heptavalent pour les sept sérotypes en commun. Pour le sérotype 3, le pourcentage de sujets qui ont reçu Pevnar 13 et qui ont atteint le seuil était de 63,5 % et de 73,3 % pour les études américaines, et le critère de non-infériorité n'était pas rempli par comparaison avec la réponse à Pevnar heptavalent pour le sérotype 6B (92,8 % dans l'étude 6096A1-004) et le sérotype 23F (95,2 % dans l'étude 6096A1-3005) respectivement. Dans l'étude allemande, 98,2 % des sujets ont répondu au sérotype 3, et la non-infériorité était établie comparativement au sérotype 6B (87,1 % dans l'étude 6096A1-006).

La moyenne géométrique de la concentration (MGC) d'anticorps IgG antipolysaccharides capsulaires pneumococciques pour les sept sérotypes en commun après la primovaccination est présentée dans le tableau 11. Le rapport des moyennes géométriques (Pevnar 13/Pevnar heptavalent) a été calculé, et le critère de non-infériorité était rempli si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % était supérieure à 0,5, ce qui correspond à une valeur 2 fois plus élevée pour Pevnar heptavalent. Le critère de non-infériorité était rempli pour tous les sérotypes dans les 3 études, même si les MGC produites par Pevnar 13 pour les sept sérotypes en commun étaient en général plus faibles que celles observées avec Pevnar heptavalent après la primovaccination.

Tableau 13 : MGC d'anticorps IgG antipolysaccharides capsulaires pneumococciques (µg/mL) 1 mois après la primovaccination

| Anticorps | Pevnar 13 | | Pevnar heptavalent | | Rapport des moyennes géométriques (Pevnar 13/Pevnar heptavalent) | |
|--|-----------|-------------------|--------------------|-------------------|--|--------------|
| | N | MGC (IC à 95 %) | N | MGC (IC à 95 %) | Rapport | IC à 95 % |
| Étude 6096A1-004 aux États-Unis (2, 4, 6 mois) | | | | | | |
| Anti-4 | 252 | 1,31 (1,19; 1,45) | 251 | 1,93 (1,75; 2,13) | 0,68 | (0,59; 0,78) |
| Anti-6B | 252 | 2,10 (1,77; 2,49) | 250 | 3,14 (2,64; 3,74) | 0,67 | (0,52; 0,85) |
| Anti-9V | 252 | 0,98 (0,89; 1,08) | 252 | 1,40 (1,27; 1,55) | 0,70 | (0,61; 0,80) |
| Anti-14 | 251 | 4,74 (4,18; 5,39) | 252 | 5,67 (5,02; 6,40) | 0,84 | (0,70; 1,00) |
| Anti-18C | 252 | 1,37 (1,24; 1,52) | 252 | 1,79 (1,63; 1,96) | 0,77 | (0,67; 0,88) |
| Anti-19F | 252 | 1,85 (1,69; 2,04) | 251 | 2,24 (2,01; 2,50) | 0,83 | (0,72; 0,96) |
| Anti-23F | 252 | 1,33 (1,17; 1,51) | 252 | 1,90 (1,68; 2,15) | 0,70 | (0,59; 0,84) |
| Étude 6096A1-006 en Allemagne (2, 3, 4 mois) | | | | | | |
| Anti-4 | 285 | 2,18 (1,98; 2,40) | 279 | 2,99 (2,68; 3,33) | 0,73 | (0,63; 0,84) |
| Anti-6B | 284 | 0,98 (0,84; 1,14) | 278 | 1,49 (1,27; 1,75) | 0,65 | (0,52; 0,82) |
| Anti-9V | 285 | 1,65 (1,51; 1,80) | 279 | 1,96 (1,77; 2,17) | 0,84 | (0,74; 0,96) |
| Anti-14 | 284 | 4,14 (3,68; 4,66) | 279 | 4,61 (4,07; 5,23) | 0,90 | (0,76; 1,07) |
| Anti-18C | 285 | 1,94 (1,76; 2,14) | 277 | 2,25 (2,04; 2,49) | 0,86 | (0,75; 0,99) |
| Anti-19F | 284 | 1,73 (1,56; 1,92) | 277 | 2,86 (2,53; 3,24) | 0,60 | (0,51; 0,71) |
| Anti-23F | 284 | 1,26 (1,11; 1,43) | 277 | 1,44 (1,25; 1,65) | 0,88 | (0,73; 1,06) |
| Étude 6096A1-3005 aux États-Unis (2, 4, 6 mois) – analyse a posteriori | | | | | | |
| Anti-4 | 1216 | 1,46 (1,40; 1,52) | 165 | 1,95 (1,73; 2,19) | 0,75 | (0,66; 0,85) |
| Anti-6B | 1209 | 2,52 (2,36; 2,69) | 165 | 2,93 (2,47; 3,48) | 0,86 | (0,71; 1,04) |
| Anti-9V | 1212 | 1,09 (1,05; 1,14) | 158 | 1,35 (1,23; 1,49) | 0,81 | (0,72; 0,90) |
| Anti-14 | 1175 | 5,10 (4,85; 5,36) | 163 | 6,21 (5,40; 7,14) | 0,82 | (0,71; 0,95) |
| Anti-18C | 1214 | 1,37 (1,32; 1,43) | 165 | 1,61 (1,44; 1,80) | 0,85 | (0,76; 0,95) |
| Anti-19F | 1208 | 2,15 (2,06; 2,25) | 165 | 2,30 (2,02; 2,61) | 0,94 | (0,83; 1,07) |
| Anti-23F | 1214 | 1,18 (1,11; 1,25) | 165 | 1,71 (1,48; 1,97) | 0,69 | (0,59; 0,81) |

L'activité opsonophagocytaire (OPA) a été mesurée dans le cadre de 2 études (004 et 006), dans un sous-ensemble d'une centaine de sujets choisis au hasard, par groupe de traitement, pour chaque étude. Pevnar 13 a déclenché la formation d'anticorps fonctionnels pour tous les sérotypes du vaccin. Pour chacun des sept sérotypes en commun, de 90,4 % à 100 % des

vaccinés ayant reçu Prevnar 13 et de 92,6 % à 100 % des vaccinés ayant reçu Prevnar heptavalent présentaient un titre d'OPA $\geq 1:8$ un mois après la primovaccination à 3 doses. Pour les six sérotypes additionnels, au moins 91,4 % des vaccinés ayant reçu Prevnar 13 présentaient un titre d'OPA $\geq 1:8$ un mois après la primovaccination à 3 doses.

La moyenne géométrique des titres d'OPA était en général plus faible chez les vaccinés ayant reçu Prevnar 13 que chez ceux ayant reçu Prevnar heptavalent (autrement dit, le rapport des moyennes géométriques entre Prevnar 13 et Prevnar heptavalent était inférieur à 1) pour les sept sérotypes en commun, mais la valeur de Prevnar heptavalent était inférieure au double dans la plupart des cas.

Réponses immunitaires après la primovaccination à 2 doses

L'immunogénicité du vaccin après l'administration de 2 doses à des nourrissons a été mise en évidence par 4 études. La proportion des nourrissons dont la concentration d'IgG dirigées contre les polysaccharides capsulaires de pneumocoque était $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ 1 mois après la seconde dose variait de 79,6 % à 98,5 % pour 11 des 13 sérotypes du vaccin. Une proportion plus faible des nourrissons présentaient cette concentration minimale d'anticorps pour les sérotypes 6B (de 27,9 % à 57,3 %) et 23F (de 55,8 % à 68,1 %) dans le cadre des études sur la vaccination à 2 et 4 mois; de même, ce pourcentage était de 58,4 % pour le sérotype 6B et de 68,6 % pour le sérotype 23F dans l'étude sur la vaccination à 3 et 5 mois (étude 6096A1-500 en Italie). Après la dose de rappel, la proportion de nourrissons qui atteignaient ce seuil de concentration avait augmenté pour tous les sérotypes du vaccin, y compris 6B et 23F, et variait de 88,2 % à 100 % dans l'étude 6096A1-007 et de 93,9 % à 100 % dans l'étude 6096A1-500. Dans l'étude 6096A1-007 menée au Royaume-Uni, l'analyse faite a posteriori a révélé que les réponses en anticorps fonctionnels (OPA) étaient comparables pour les sept sérotypes en commun, y compris 6B et 23F, dans les groupes sous Prevnar heptavalent (n = 45-60) et Prevnar 13 (n = 64-77) après la primovaccination à 2 et 4 mois et après la dose de rappel administrée à l'âge de 12 mois.

Réponses à une dose de rappel après la primovaccination à 2 ou 3 doses

Les réponses humorales aux doses de rappel administrées après 2 ou 3 doses de primovaccination des nourrissons étaient comparables pour les 13 sérotypes du vaccin dans le cadre de diverses études.

Les concentrations d'anticorps mesurées après une dose de rappel étaient plus élevées que celles atteintes après la primovaccination des nourrissons pour 12 sérotypes, ce qui concorde avec une sensibilisation adéquate (l'induction d'une mémoire immunologique). Pour le sérotype 3, la concentration d'anticorps a diminué après la primovaccination; la concentration d'anticorps mesurée après la dose de rappel était inférieure à celle mesurée après la primovaccination dans certaines études et supérieure dans d'autres. (Voir le tableau qui suit. Dans le cadre de toutes les études où l'activité opsonophagocytaire a été évaluée, y compris les 2 études pivots de non-infériorité, l'activité opsonophagocytaire des anticorps produits par le 13vPnC contre le sérotype 3 a été démontrée clairement. Le pourcentage de sujets présentant un titre d'OPA $\geq 1:8$ variait de 96,8 % à 100 % après la primovaccination et de 97,8 % à 100 % après la dose de rappel. La moyenne géométrique des titres d'anticorps fonctionnels [OPA] était plus élevée après la dose de rappel qu'après la primovaccination pour 3 études sur 4.)

La moyenne géométrique des concentrations sériques d'IgG contre le sérotype 3 produites par seulement 1 dose de rappel de Prevnar 13 était un peu plus élevée que celle produite par 3 doses de primovaccination plus 1 dose de rappel de Prevnar 13. Toutefois, l'estimation ponctuelle du pourcentage de répondeurs selon la concentration ($\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) dépassait 93 % dans les 2 groupes et était un peu plus élevée dans le groupe 13vPnC/13vPnC (94,8 %) que dans le groupe 7vPnC/13vPnC (93,8 %). Le pourcentage de répondeurs selon l'activité opsonophagocytaire (titre $\geq 1:8$) était élevé dans les 2 groupes (97,8 et 100 %), mais la moyenne géométrique des titres d'OPA était plus élevée chez les sujets qui avaient reçu uniquement 1 dose de rappel de Prevnar 13 (428,88; IC à 95 % : 346,69 à 530,56) que chez ceux qui avaient reçu 3 doses de primovaccination plus 1 dose de rappel de Prevnar 13 (345,33; IC à 95 % : 296,06 à 402,80). La moyenne géométrique des titres d'OPA était encore plus élevée chez les sujets ayant reçu 2 doses de primovaccination plus 1 dose de rappel de Prevnar 13 (2 + 1) dans le cadre de l'étude 6096A1-500 (504,66; IC à 95 % : 435,71 à 584,53) comparativement aux sujets ayant reçu seulement 1 dose de rappel de Prevnar 13 (7vPnC/13vPnC) dans le cadre de l'étude 6096A1-008⁵ (voir tableau 14). La pertinence clinique de ces constatations est inconnue.

Tableau 14 : Moyenne géométrique des concentrations (MGC) d'anticorps IgG antipolysaccharides capsulaires pneumococciques ($\mu\text{g}/\text{mL}$), pourcentage de sujets ayant un titre d'OPA $\geq 1:8$ et moyenne géométrique des titres (MGT) d'OPA pour le sérotype 3

| Étude | Groupe | MGC (IC à 95 %) pour le sérotype 3 | | | N | OPA $\geq 1:8$ | MGT OPA | N | OPA $\geq 1:8$ | MGT OPA |
|-------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----|----------------|---------|----|----------------|---------|
| | | Après la primo-vaccination | Avant la dose de rappel | Après la dose de rappel | | | | | | |
| 6096A1-004 ^a | 13vPnC | 0,49 (0,43; 0,55) | 0,15 (0,13; 0,17) | 0,94 (0,83; 1,05) | 94 | 96,8 | 120,67 | 91 | 97,8 | 380,41 |
| 6096A1-006 ^a | 13vPnC | 1,55 (1,41; 1,72) | 0,25 (0,23; 0,28) | 1,02 (0,92; 1,13) | 100 | 99,0 | 250,73 | 98 | 98,0 | 187,54 |
| 6096A1-009 ^a | 13vPnC | 1,50 (1,38; 1,63) | 0,14 (0,13; 0,16) | 1,09 (0,99; 1,20) | | | | | | |
| | 13vPnC | 1,62 (1,49; 1,75) | 0,18 (0,16; 0,20) | 1,16 (1,05; 1,29) | | | | | | |
| 6096A1-007 ^d | 13vPnC | 0,63 (0,56; 0,71) | 0,14 (0,10; 0,18) | 0,98 (0,78; 1,22) | 70 | 100,0 | 109,25 | 77 | 100,0 | 306,50 |
| 6096A1-008 ^a | 13vPnC/ 13vPnC ^c | 1,25 (1,13; 1,37) | 0,2 (0,2; 0,2) | 1,0 (0,9; 1,1) | | | | 88 | 100,0 | 345,33 |
| | 7vPnC/ 13vPnC ^b | - | 0,1 (0,1; 0,1) | 1,32 (1,1; 1,5) | | | | 90 | 97,8 | 428,88 |
| 6096A1-500 ^d | 13vPnC | 1,15 (1,04; 1,28) | 0,25 (0,22; 0,27) | 1,22 (1,09; 1,35) | 100 | 99,0 | 176,07 | 96 | 100,0 | 504,66 |
| 6096A1-501 ^a | 13vPnC | 0,97 (0,88; 1,08) | - | 1,07 (0,95; 1,20) | | | | | | |

- a. Les sujets ont reçu 3 doses de primovaccination plus 1 dose de rappel.
b. 7vPnC/13vPnC : 3 doses de primovaccination de 7vPnC plus 1 dose de rappel de 13vPnC.
c. 13vPnC/13vPnC : 3 doses de primovaccination plus 1 dose de rappel de 13vPnC.
d. Les sujets ont reçu 2 doses de primovaccination plus 1 dose de rappel.

Réponses à une dose de rappel de Prevnar 13 après la primovaccination des nourrissons par 3 doses de Prevnar heptavalent ou de Prevnar 13

Dans le cadre d'une étude comparative avec un vaccin actif, à répartition aléatoire et à double insu, menée en France (6096A1-008), des nourrissons ont été randomisés dans le rapport 2:1:1 entre les 3 groupes suivants : (1) Prevnar 13 à l'âge de 2, 3, 4 et 12 mois, (2) Prevnar heptavalent à l'âge de 2, 3 et 4 mois et Prevnar 13 à 12 mois et (3) Prevnar heptavalent à l'âge de 2, 3, 4 et 12 mois⁵. La moyenne géométrique de la concentration d'anticorps IgG antipolysaccharides capsulaires dirigés contre chacun des 13 sérotypes pour les 3 groupes est présentée dans le tableau 15.

Tableau 15 : Moyennes géométriques des concentrations d'anticorps IgG antipolysaccharides capsulaires pneumococciques ($\mu\text{g/mL}$), pourcentage de sujets ayant un titre d'OPA $\geq 1:8$ et moyenne géométrique des titres (MGT) d'OPA 1 mois après la dose de rappel

| Sérotype | 13v/13v | 7v/13v | 7v/7v | 13v/13v | | | 7v/13v | | |
|----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|------------|--------------------|-------------------|------------|
| | Après le rappel | Après le rappel | Après le rappel | Après le rappel | | | Après le rappel | | |
| | N = 233-236 | N = 108-113 | N = 111-127 | N | OPA $\geq 1:8$ | MGT OPA | N | OPA $\geq 1:8$ | MGT OPA |
| 4 | 4,20 | 4,04 | 4,85 | - | - | - | - | - | - |
| 6B | 8,99 | 10,33 | 9,63 | - | - | - | - | - | - |
| 9V | 2,59 | 2,29 | 3,24 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 9,52 | 7,81 | 10,83 | - | - | - | - | - | - |
| 18C | 2,30 | 2,43 | 2,81 | - | - | - | - | - | - |
| 19F | 5,18 | 3,73 | 4,11 | - | - | - | - | - | - |
| 23F | 3,01 | 3,12 | 3,69 | - | - | - | - | - | - |
| 1 | 4,08 | 1,83 | 0,04 | 88 | 100,0 | 126,00 | 90 | 98,9 | 61,58 |
| 3 | 0,99 | 1,32 | 0,10 | 88 | 100,0 | 345,33 | 90 | 97,8 | 428,88 |
| 5 | 3,30 | 1,14 | 0,53 | 88 | 100,0 | 244,18 | 90 | 97,8 | 130,99 |
| 6A | 6,14 | 2,60 | 1,54 | 86 | 100,0 | 1 346,83 | 90 | 98,9 | 891,44 |
| 7F | 4,52 | 3,71 | 0,05 | 86 | 100,0 | 8 126,24 | 89 | 100,0 | 17 034,59 |
| 19A | 9,50 | 5,33 | 3,98 | 86 | 98,8 | 8 040,06 | 90 | 97,8 | 1 072,43 |

Le tableau 15 montre que les moyennes géométriques des concentrations des anticorps pour les sept sérotypes de Prevnar heptavalent ne différaient pas selon le groupe. Même si les moyennes géométriques des concentrations des anticorps pour les six sérotypes additionnels qui ont été observées dans le groupe recevant Prevnar heptavalent et Prevnar 13 étaient inférieures à celles observées dans le groupe ayant reçu 4 doses de Prevnar 13 (exception faite du sérotype 3), elles étaient au moins comparables à celles constatées après la primovaccination des nourrissons avec 3 doses de Prevnar 13. Dans les 2 groupes qui ont reçu Prevnar 13, au moins 98,7 % des sujets ont présenté des titres d'OPA $\geq 1:8$, et la moyenne géométrique des titres d'OPA était comparable dans les 2 groupes.

Nourrissons prématurés (étude 6096A1-4001 [B1851037])

On a comparé l'innocuité et l'immunogénicité de Prevnar 13, administré à 2, à 3, à 4 et à 12 mois, chez 100 nourrissons prématurés (âge gestationnel estimé moyen de 31 semaines; min.-max. : 26 et 36 semaines) et 100 nourrissons nés à terme (âge gestationnel estimé moyen, 39 semaines; min.-max. : 37 et 42 semaines). Plus de 85 % des bébés prématurés chez qui on a évalué l'immunogénicité ont affiché une concentration d'anticorps IgG antipolysaccharides $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ un mois après la primovaccination pour tous les sérotypes sauf les sérotypes 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) et 6B (72,7 %). Le taux de réponse à ces 3 sérotypes a été significativement plus faible chez les nourrissons prématurés que chez les bébés nés à terme. Un mois après la dose de rappel, plus de 97 % des sujets de chacun des groupes de tout-petits chez qui on a évalué l'immunogénicité présentaient cette même concentration d'anticorps, sauf pour le sérotype 3 (70,6 % dans le groupe prématuré et 79,3 % dans le groupe né à terme). Dans

l'ensemble, les MGC d'IgG pour des sérotypes spécifiques ont été plus faibles chez les nourrissons prématurés que chez les bébés nés à terme.

Nourrissons plus âgés et enfants non vaccinés antérieurement

Dans le cadre d'une étude ouverte sur Prevnar 13, effectuée en Pologne (6096A1-3002), des enfants âgés de 7 à 11 mois, de 12 à 23 mois et de 24 mois à 5 ans (avant le 6^e anniversaire) qui n'avaient jamais reçu un vaccin antipneumococcique conjugué, ont reçu 1, 2 ou 3 doses de Prevnar 13 en fonction du calendrier de vaccination propre à leur âge à la première dose (*voir* tableau 10). Le tableau 16 présente les concentrations sériques d'IgG qui ont été mesurées 1 mois après la dernière dose dans chaque groupe d'âge.

Ces calendriers de vaccination de rattrapage en fonction de l'âge produisent des titres d'anticorps IgG antipolysaccharides capsulaires à chacun des 13 sérotypes qui sont au moins comparables à ceux produits par une primovaccination à 3 doses chez les nourrissons.

Tableau 16 : Moyennes géométriques des concentrations d'anticorps IgG antipolysaccharides capsulaires pneumococciques (µg/mL) 1 mois après la dernière dose selon le groupe d'âge dans l'étude 6096A1-3002, comparativement à 1 mois après 3 doses de primovaccination dans les études 6096A1-004 et 6096A1-3005

| Sérotype | Enfants de 7 à 11 mois | Enfants de 12 à 23 mois | Enfants de 24 mois à 5 ans | Après la primo-vaccination (étude 6096A1-004) | Après la primo-vaccination (étude 6096A1-3005) |
|----------|------------------------|-------------------------|----------------------------|---|--|
| | (N = 83-84) | (N = 104-110) | (N = 135-152) | (N = 249-252) | (N = 1172-1213) |
| 1 | 2,88 | 2,74 | 1,78 | 2,03 | 1,78 |
| 3 | 1,94 | 1,86 | 1,42 | 0,49 | 0,56 |
| 4 | 3,63 | 4,28 | 3,37 | 1,31 | 1,46 |
| 5 | 2,85 | 2,16 | 2,33 | 1,33 | 1,24 |
| 6A | 3,72 | 2,62 | 2,96 | 2,19 | 2,21 |
| 6B | 4,77 | 3,38 | 3,41 | 2,10 | 2,51 |
| 7F | 5,30 | 5,99 | 4,92 | 2,57 | 2,57 |
| 9V | 2,56 | 3,08 | 2,67 | 0,98 | 1,09 |
| 14 | 8,04 | 6,45 | 2,24 | 4,74 | 5,09 |
| 18C | 2,77 | 3,71 | 2,56 | 1,37 | 1,37 |
| 19A | 4,77 | 4,94 | 6,03 | 2,07 | 1,91 |
| 19F | 2,88 | 3,07 | 2,53 | 1,85 | 2,15 |
| 23F | 2,16 | 1,98 | 1,55 | 1,33 | 1,18 |

Administration simultanée d'autres vaccins

Au cours des études 6096A1-004, 6096A1-3005 et 6096A1-3008¹⁵, les vaccins pédiatriques habituels ont été administrés pendant la même visite que Prevnar 13. Les réponses immunitaires à certains antigènes des vaccins concomitants ont été comparées chez des nourrissons recevant Prevnar heptavalent ou Prevnar 13. Le tableau 17 énumère le taux de réponse en fonction de seuils d'anticorps prédéterminés. Dans le groupe de sujets vaccinés par Prevnar 13, la réponse à

tous les antigènes était similaire à celle du groupe ayant reçu Prevnar heptavalent et répondait aux critères formels de non-infériorité. La réponse au virus de la varicelle, qui était mesurée avec une trousse ELISA commerciale à cellules entières et qui visait à détecter l'immunité après une infection naturelle, était faible dans les 2 groupes, mais il n'y avait pas lieu de croire que la réponse immunitaire était altérée par l'administration concomitante de Prevnar 13.

Tableau 17 : Sujets atteignant un titre prédéterminé d'anticorps pour des antigènes de vaccins concomitants (études 6096A1-004, 6096A1-3005 et 6096A1-3008)

| Nom du vaccin concomitant/ Antigène vaccinal (titre d'anticorps prédéterminé) | % de répondeurs dans le groupe de Prevnar 13 (n ^a /N ^b) | % de répondeurs dans le groupe de Prevnar heptavalent (n ^a /N ^b) |
|---|--|---|
| Réponse à Pediarix (DCaT-VPI-HB) après la primovaccination à 3 doses | | |
| Anatoxine diphtérique (≥ 0,1 UI/mL) | 95,7 (223/233) | 96,1 (221/230) |
| Anatoxine tétanique (≥ 0,1 UI/mL) | 98,4 (181/184) | 98,5 (193/196) |
| Anatoxine coquelucheuse ≥ 16,5 UE/mL | 94,1 (225/239) | 95,0 (228/240) |
| Hémagglutinine filamenteuse ≥ 40,5 UE/mL | 96,7 (231/239) | 95,0 (228/240) |
| Pertactine ≥ 26 UE/mL | 93,7 (224/239) | 95,8 (230/240) |
| Poliovirus de type 1 (titre ≥ 1:8) | 100,0 (183/183) | 100,0 (187/187) |
| Poliovirus de type 2 (titre ≥ 1:8) | 98,9 (181/183) | 99,5 (186/187) |
| Poliovirus de type 3 (titre ≥ 1:8) | 100,0 (182/182) | 99,5 (186/187) |
| Virus de l'hépatite B ≥ 10,0 mUI/mL | 100,0 (153/153) | 100,0 (173/173) |
| Réponse à Act-HIB (PRP-T) après la primovaccination | | |
| Hib (PRP) (≥ 0,15 µg/mL) | 97,9 (232/237) | 97,8 (225/230) |
| Hib (PRP) (≥ 1,0 µg/mL) | 77,6 (184/237) | 78,3 (180/230) |
| Réponse à Pentacel (DCaT-VPI-Hib) après la primovaccination | | |
| Hib (PRP) (≥ 0,15 µg/mL) | 97,8 (266/272) | 99,6 (265/266) |
| Hib (PRP) (≥ 1,0 µg/mL) | 81,6 (222/272) | 84,6 (225/266) |
| Anatoxine coquelucheuse ≥ 12,00 UE/mL | 98,6 (278/282) | 96,0 (266/277) |
| Hémagglutinine filamenteuse ≥ 20,00 UE/mL | 99,3 (281/283) | 95,7 (266/278) |
| Pertactine ≥ 7,00 UE/mL | 96,8 (274/283) | 96,0 (266/277) |
| Fimbriæ ≥ 4,00 UE/mL | 93,6 (264/282) | 95,3 (262/275) |

Tableau 17 : Sujets atteignant un titre prédéterminé d'anticorps pour des antigènes de vaccins concomitants (études 6096A1-004, 6096A1-3005 et 6096A1-3008)

| Nom du vaccin concomitant/ Antigène vaccinal (titre d'anticorps prédéterminé) | % de répondeurs dans le groupe de Pevnar 13 (n ^a /N ^b) | % de répondeurs dans le groupe de Pevnar heptavalent (n ^a /N ^b) |
|---|---|--|
| Réponse à PedvaxHIB (PRP-OMP) administré entre 12 et 15 mois, après la primovaccination par Act-HIB | | |
| Hib (PRP) (≥ 0,15 µg/mL) | 100,0 (230/230) | 100,0 (214/214) |
| Hib (PRP) (≥ 1,0 µg/mL) | 90,4 (208/230) | 92,1 (197/214) |
| Réponse à ProQuad (RRO-Var) administré entre 12 et 15 mois | | |
| Virus de la rougeole (≥ 1,10 I.V.) | 96,4 (213/221) | 97,1 (204/210) |
| Virus des oreillons (≥ 1,10 I.V.) | 76,5 (169/221) | 72,9 (153/210) |
| Virus de la rubéole (≥ 15 UI/mL) | 91,9 (192/209) | 90,7 (185/204) |
| Réponse à Varivax (Var) administré entre 12 et 15 mois | | |
| Virus de la varicelle (≥ 1,25 unités gpELISA/mL) | 100 (163/163) | 100 (173/173) |
| Virus de la varicelle (≥ 5,00 unités gpELISA/mL) | 98,8 (161/163) | 97,7 (169/173) |

- a. Nombre de sujets atteignant le titre d'anticorps prédéterminé
b. Nombre de sujets dans la population évaluable pour l'immunogénicité

Dans l'étude 104, l'immunogénicité de Pevnar 13 administré en concomitance avec le vaccin polysaccharidique quadrivalent contre le méningocoque (conjugué à l'anatoxine tétanique; MenACWY-TT) en comparaison de l'immunogénicité de Pevnar 13 ou de MenACWY-TT administrés seuls a été étudiée auprès de tout-petits de 12 à 14 mois qui avaient auparavant reçu la primovaccination des nourrissons par Pevnar 13. La réponse immunitaire a été déterminée en comparant la MGC de chacun des 13 sérotypes pneumococciques et en évaluant les pourcentages de sujets affichant un titre d'anticorps bactéricides utilisant le sérum de lapin comme source de complément (rSBA) ≥ 1:8 pour chacun des 4 sérogroupes méningococciques un mois après l'administration d'une seule dose de l'un ou l'autre ou des deux vaccins. La non-infériorité de la réponse immunitaire à Pevnar 13 administré en concomitance avec MenACWY-TT par rapport à la réponse obtenue avec Pevnar 13 administré seul a été démontrée pour chacun des sérotypes pneumococciques pris séparément (borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % du rapport des MGC > 0,5). De plus, la non-infériorité de la réponse immunitaire à MenACWY-TT administré en concomitance avec Pevnar 13 comparativement à la réponse obtenue avec MenACWY-TT administré seul a été démontrée pour chacun des sérotypes méningococciques pris séparément (la borne inférieure de l'IC à 95 % pour la différence entre les groupes du pourcentage de sujets affichant un titre de rSBA ≥ 1:8 était ≥ -10 % pour chacun des sérogroupes).

Effet sur le portage rhinopharyngé

L'effet de la vaccination par le vaccin antipneumococcique conjugué sur le portage rhinopharyngé a fait l'objet d'une étude (6096A1-3006) à double insu menée après répartition

aléatoire chez des enfants qui ont reçu Prevnar 13 (N = 930) ou Prevnar heptavalent (N = 933) à l'âge de 2, 4, 6 et 12 mois, en Israël. Les valeurs obtenues ont été significativement moins élevées dans le groupe Prevnar 13 si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % du rapport des taux (nouvelle acquisition) ou du risque relatif (prévalence; groupes Prevnar 13 et Prevnar heptavalent) était inférieure à 1. Prevnar 13 a significativement réduit le nombre de nouvelles acquisitions rhinopharyngées des 6 sérotypes additionnels (et du sérotype 6C) combinés (21,8 % vs 38,4 %) et des sérotypes individuels 1 (0,0 % vs 0,9 %), 6A (7,7 % vs 13,2 %), 6C (2,7 % vs 6,0 %), 7F (0,3 % vs 1,3 %) et 19 A (12,6 % vs 22,9 %) comparativement à Prevnar heptavalent. On n'a pas constaté de diminution de la colonisation par le sérotype 3, et la colonisation par le sérotype 5 était trop rare pour en évaluer l'effet. Pour 6 des 7 sérotypes communs restants, des taux de portage (acquisition) rhinopharyngés similaires ont été notés dans les deux groupes; pour ce qui est du sérotype 19F, une diminution significative a été observée dans le groupe Prevnar 13 (7,9 % vs 12,2 %).

Dans le cadre d'une étude de surveillance menée en France auprès d'enfants atteints d'une otite moyenne aiguë, les changements relatifs au portage rhinopharyngé des sérotypes pneumococciques ont été évalués après l'arrivée de Prevnar heptavalent et ensuite de Prevnar 13². Dans l'ensemble, on a constaté une diminution significative du portage des sérotypes pneumococciques chez les enfants qui ont reçu au moins 1 dose de Prevnar 13 comparativement à ceux qui ont reçu Prevnar heptavalent (53,9 % vs 64,6 %; $p = 0,002$). De plus, Prevnar 13 a réduit de façon significative le portage rhinopharyngé des 6 sérotypes additionnels combinés (9,5 % vs 20,7 %; $p < 0,001$) et des sérotypes individuels 19A (7,5 % vs 15,4 %; $p < 0,001$), 7F (0,5 % vs 2,8 %; $p = 0,002$) et 6C (3,7 % vs 8,4 %; $p = 0,003$) comparativement à Prevnar heptavalent. Une diminution du portage a aussi été observée pour le sérotype 3 (1,1 % vs 2,5 %; $p = 0,1$). Aucun portage n'a été noté pour les sérotypes 1 et 5. Cette étude comporte des limites en raison de la courte période d'observation et du fait qu'il ne s'agit pas d'une étude comparative avec répartition aléatoire. Par ailleurs, comme l'étude n'a porté que sur des enfants présentant une otite moyenne aiguë et que la flore rhinopharyngée des enfants en santé peut être très différente, d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'effet de Prevnar 13 dans cette population.

Efficacité contre l'otite moyenne aiguë et la pneumonie

Aucun essai comparatif avec placebo et répartition aléatoire n'a évalué l'efficacité de Prevnar 13 contre l'otite moyenne aiguë et la pneumonie. En revanche, l'efficacité dans le cadre d'essais cliniques de même que l'efficacité en contexte réel de Prevnar heptavalent ont été établies pour les pneumocoques invasives, la pneumonie et l'otite moyenne.

L'efficacité réelle de la vaccination par Prevnar heptavalent à raison de 4 doses (3 doses durant la première année de vie et une dose de rappel pendant la deuxième année) a également été observée contre l'otite moyenne aiguë et la pneumonie depuis son intégration à un programme d'immunisation national. D'après une évaluation rétrospective d'une vaste base de données d'une compagnie d'assurance américaine, le nombre de consultations pour otite moyenne aiguë a diminué de 42,7 % (IC à 95 % : 42,4-43,1 %) et le nombre d'ordonnances pour otite moyenne aiguë a baissé de 41,9 % chez les enfants de moins de 2 ans, par rapport à la période précédant l'homologation du vaccin (c'est-à-dire entre les années 1997-99 et l'année 2004). Selon une

analyse similaire, le nombre d'hospitalisations et le nombre de consultations externes pour la pneumonie de toutes causes ont diminué respectivement de 52,4 % et de 41,1 %. Quant aux événements attribués précisément à une pneumonie à pneumocoque, la réduction observée s'est élevée à 57,6 % pour le nombre d'hospitalisations et à 46,9 % pour le nombre de consultations externes chez les enfants de moins de 2 ans, par rapport à la période précédant l'homologation du vaccin (c'est-à-dire entre les années 1997-99 et l'année 2004).

De plus, l'efficacité réelle de Prevnar heptavalent contre l'otite moyenne aiguë et la pneumonie a été observée au Québec après la mise en œuvre d'un programme de vaccination financé par la province pour l'ensemble des enfants, selon un calendrier à 3 doses (2 doses durant la première année de vie et une dose de rappel pendant la deuxième année). Au cours des 3 années qui ont suivi la mise en œuvre de ce programme, il y a eu une réduction de 13,2 % du nombre de réclamations liées à l'otite moyenne qui était attribuable à Prevnar heptavalent, et on estime que 100 000 consultations pour l'otite moyenne avaient été évitées chez des enfants de moins de 5 ans. De même, une diminution de 13 % du nombre d'hospitalisations pour la pneumonie de toutes causes a été observée sans que le nombre de cas d'empyème n'augmente.

Bien qu'on ne puisse pas conclure à un lien direct de cause à effet à partir d'analyses de données épidémiologiques de ce genre, ces constatations permettent de penser que Prevnar heptavalent contribue de manière importante à réduire le fardeau de l'otite moyenne aiguë et de la pneumonie dans la population cible.

L'efficacité en contexte réel de Prevnar 13 contre l'otite moyenne aiguë attribuable aux six sérotypes additionnels de *S. pneumoniae* contenus dans Prevnar 13 (c.-à-d. les sérotypes 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A) a été observée dans le cadre d'une étude prospective de pharmacovigilance menée sans répartition aléatoire auprès d'enfants dans un seul centre aux États-Unis (calendrier à 4 doses).

L'étude B1851018, qui a évalué l'efficacité en contexte réel de Prevnar 13 contre l'otite moyenne aiguë chez des enfants ayant reçu 3 doses de Prevnar 13 au cours de leur première année de vie, a été réalisée dans un seul centre des États-Unis qui procédait de façon presque systématique à une paracentèse du tympan dans tous les cas d'otite moyenne aiguë. Sur les 239 enfants de moins de 30 mois qui ont été admis à l'étude, 162 (67,8 %) ont terminé l'étude (suivi effectué jusqu'à l'âge d'environ 30 à 36 mois) et 77 (32,2 %) en ont été retirés de l'étude. À des fins de comparaison, une analyse des données historiques recueillies au même centre avant l'autorisation de mise en marché de Prevnar 13 et concernant 348 enfants qui avaient reçu 3 doses de Prevnar heptavalent a été réalisée.

Les tableaux 18 et 19 ci-dessous présentent les détails de la distribution des sujets dans les cohortes Prevnar 13 et Prevnar de même que la distribution des échantillons de sérosités de l'oreille moyenne prélevés lors de consultations pour cause d'otite moyenne aiguë dans chacune des cohortes. Parmi les échantillons de sérosités de l'oreille moyenne positifs à l'égard de *S. pneumoniae*, la proportion d'échantillons dans lesquels un des 6 sérotypes additionnels contenus dans Prevnar 13 a été identifié était de 46/89 (51,7 %) pendant la période où Prevnar était utilisé (de 2007 à 2009) et de 4/53 (7,5 %) pendant la période où Prevnar 13 était utilisé (de 2010 à 2015). Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence, étant donné les

limitations de cette étude d'observation sans répartition aléatoire qui est essentiellement basée sur une comparaison avec des données historiques.

Tableau 18 : Sommaire de la distribution des sujets (étude B1851018)

| | Prevnar 13 | Prevnar |
|--|------------|---------|
| Nombre total d'enfants admis à l'étude | 239 | 348 |
| Enfants atteints d'une OMA qui se sont présentés à la clinique, n | 103 | 169 |
| Enfants chez qui au moins un échantillon de sérosités de l'oreille moyenne a été prélevé lors d'une consultation pour cause d'OMA, n | 90 | 166 |
| Nombre total d'échantillons de sérosités de l'oreille moyenne prélevés lors d'une consultation pour cause d'OMA | 255 | 426 |
| Nombre total d'échantillons de sérosités de l'oreille moyenne positifs à l'égard de toute bactérie pathogène | 223 | 284 |
| Abréviation : OMA : otite moyenne aiguë | | |

Tableau 19 : Résumé des résultats (étude B1851018)

| | Prevnar 13 | Prevnar |
|---|------------|-------------|
| Nombre total d'échantillons de sérosités de l'oreille moyenne positifs à l'égard de tout sérotype de <i>S. pneumoniae</i> prélevés lors d'une consultation pour cause d'OMA ^a | 53 | 89 |
| Nombre total (%) d'échantillons de sérosités de l'oreille moyenne positifs à l'égard : | | |
| Du sérotype 3 | 2 (3,8 %) | 4 (4,5 %) |
| Du sérotype 6A | 0 (0,0 %) | 6 (6,7 %) |
| Du sérotype 19A | 2 (3,8 %) | 36 (40,4 %) |
| De l'un ou l'autre des 6 sérotypes additionnels contenus dans Prevnar 13 (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) ^b | 4 (7,5 %) | 46 (51,7 %) |
| Abréviation : OMA : otite moyenne aiguë | | |
| ^a Chez 41/90 (45,6 %) et 70/166 (42,2 %) enfants, au moins 1 échantillon positif à l'égard d'un sérotype de <i>S. pneumoniae</i> a été prélevé (lors d'une consultation pour cause d'OMA). | | |
| ^b Aucun échantillon positif à l'égard des sérotypes 1, 5 ou 7F n'a été prélevé lors d'une consultation pour cause d'OMA. | | |

2. Essais cliniques menés auprès d'enfants et d'adolescents de 5 à 17 ans

Une étude ouverte menée aux États-Unis (étude 6096A1-3011) a évalué l'immunogénicité, l'innocuité et la tolérabilité de Prevnar 13 auprès de 592 enfants et adolescents en bonne santé âgés de 5 à 17 ans; de ce nombre, 17,4 % avaient des antécédents d'asthme⁴. Une seule dose de Prevnar 13 a été administrée aux enfants de 5 à moins de 10 ans ayant déjà été vaccinés par au moins une dose de Prevnar heptavalent de même qu'aux enfants et adolescents de 10 à 17 ans n'ayant jamais reçu un vaccin antipneumococcique.

Chez les enfants de 5 à moins de 10 ans ayant déjà été vaccinés par au moins une dose de Prevnar heptavalent, comme chez les enfants et adolescents de 10 à 17 ans n'ayant jamais reçu un vaccin antipneumococcique, une dose de Prevnar 13 a permis d'obtenir une réponse immunitaire pour les 13 sérotypes.

Chez les enfants de 5 à moins de 10 ans, un mois après l'administration d'une dose unique de Prevnar 13 (étude 6096A1-3011), les concentrations sériques d'IgG pour les sept sérotypes en

commun étaient non inférieures (autrement dit, la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le rapport des moyennes géométriques [RMG] était plus élevée que 0,5) à celles obtenues avec la quatrième dose de Prevnar heptavalent chez les nourrissons de 12 à 15 mois (étude 6096A1-3005). De plus, pour les six sérotypes additionnels, les concentrations d'IgG obtenues toujours avec une seule dose de Prevnar 13 chez les enfants de 5 à moins de 10 ans étaient également non inférieures à celles obtenues avec la quatrième dose de Prevnar 13 chez les nourrissons de 12 à 15 mois (étude 6096A1-3005). Ces résultats sont présentés dans les tableaux 20 et 21.

Tableau 20 : Comparaison des MGC d'anticorps IgG antipneumococciques ($\mu\text{g/mL}$) pour les 7 sérotypes en commun après l'administration d'une seule dose de Prevnar 13 (étude 6096A1-3011) et de la quatrième dose de Prevnar heptavalent (étude 6096A1-3005)^a

| Sérotype (en commun) | Groupe vacciné (selon l'admission / la randomisation) | | | | | | Rapport ^e | (IC à 95 % ^f) |
|-------------------------|---|------------------|---------------------------|---|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|
| | Prevnar 13 de 5 à < 10 ans (étude 6096A1-3011) | | | Prevnar heptavalent de 12 à 15 mois (étude 6096A1-3005) | | | | |
| | n ^b | MGC ^c | (IC à 95 % ^d) | n ^b | MGC ^c | (IC à 95 % ^d) | | |
| 4 | 169 | 8,45 | (7,24; 9,87) | 173 | 2,79 | (2,45; 3,18) | 3,03 | (2,48; 3,71) |
| 6B | 171 | 53,56 | (45,48; 63,07) | 173 | 9,47 | (8,26; 10,86) | 5,66 | (4,57; 6,99) |
| 9V | 171 | 9,51 | (8,38; 10,78) | 172 | 1,97 | (1,77; 2,19) | 4,83 | (4,10; 5,70) |
| 14 | 169 | 29,36 | (24,78; 34,78) | 173 | 8,19 | (7,31; 9,18) | 3,58 | (2,93; 4,39) |
| 18C | 171 | 8,23 | (7,13; 9,51) | 173 | 2,33 | (2,05; 2,65) | 3,53 | (2,91; 4,29) |
| 19F | 171 | 17,58 | (14,95; 20,67) | 173 | 3,31 | (2,87; 3,81) | 5,31 | (4,29; 6,58) |
| 23F | 169 | 11,26 | (9,79; 12,95) | 173 | 4,49 | (3,86; 5,23) | 2,51 | (2,04; 3,08) |

^a Population évaluable en regard de l'immunogénicité : les sujets admissibles à l'étude devaient être âgés dans l'intervalle déterminé par les groupes d'âge le jour de la vaccination, avoir des résultats d'analyses valides et précis, avoir subi un prélèvement sanguin avant et après la vaccination selon les délais impartis et ne présenter aucun écart majeur par rapport au protocole.

^b n = nombre de sujets ayant une concentration précise d'anticorps contre le sérotype spécifié.

^c Les moyennes géométriques des concentrations (MGC) ont été calculées en se servant de toutes les données disponibles recueillies auprès des sujets ayant subi le prélèvement sanguin spécifié. MGC après la quatrième dose de Prevnar heptavalent (étude 6096A1-3005).

^d Les intervalles de confiance (IC) sont des rétrotransformations d'un intervalle de confiance reposant sur la loi de Student pour la moyenne du logarithme des concentrations.

^e Rapport des MGC : Prevnar 13 (étude 6096A1-3011) par rapport à Prevnar heptavalent (étude 6096A1-3005).

^f Les IC pour le rapport sont des rétrotransformations d'un intervalle de confiance reposant sur la loi de Student pour la différence moyenne des logarithmes des mesures (Prevnar 13 [étude 6096A1-3011] – Prevnar (7-valent) [étude 6096A1-3005]).

Tableau 21 : Comparaison des MGC d'anticorps IgG antipneumococciques ($\mu\text{g}/\text{mL}$) pour les 6 sérotypes additionnels après l'administration d'une seule dose de Prevnar 13 (étude 6096A1-3011) et de la quatrième dose de Prevnar 13 (étude 6096A1-3005)^a

| Sérotype (additionnel) | Groupe vacciné (selon l'inscription / la randomisation) | | | | | | Rapport ^e | (IC à 95 % ^f) |
|------------------------|---|------------------|---------------------------|--|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|
| | Prevnar 13 (de 5 à < 10 ans) (étude 6096A1-3011) | | | Prevnar 13 (de 12 à 15 mois) (étude 6096A1-3005) | | | | |
| | n ^b | MGC ^c | (IC à 95 % ^d) | n ^b | MGC ^c | (IC à 95 % ^d) | | |
| 1 | 171 | 3,57 | (3,05; 4,18) | 1068 | 2,90 | (2,75; 3,05) | 1,23 | (1,07; 1,42) |
| 3 | 171 | 2,38 | (2,07; 2,74) | 1065 | 0,75 | (0,72; 0,79) | 3,17 | (2,78; 3,62) |
| 5 | 171 | 5,52 | (4,82; 6,32) | 1068 | 2,85 | (2,72; 2,98) | 1,94 | (1,71; 2,20) |
| 6A | 169 | 21,51 | (18,15; 25,51) | 1063 | 7,11 | (6,78; 7,46) | 3,03 | (2,64; 3,47) |
| 7F | 170 | 6,24 | (5,49; 7,08) | 1067 | 4,39 | (4,18; 4,61) | 1,42 | (1,24; 1,62) |
| 19A | 170 | 17,18 | (15,01; 19,67) | 1056 | 8,44 | (8,05; 8,86) | 2,03 | (1,78; 2,32) |

^a Population évaluable en regard de l'immunogénicité : les sujets admissibles à l'étude devaient être âgés dans l'intervalle déterminé par les groupes d'âge le jour de la vaccination, avoir des résultats d'analyses valides et précis, avoir subi un prélèvement sanguin avant et après la vaccination selon les délais impartis et ne présenter aucun écart majeur par rapport au protocole.

^b n = nombre de sujets ayant une concentration précise d'anticorps contre le sérotype spécifié.

^c Les moyennes géométriques des concentrations (MGC) ont été calculées en se servant de toutes les données disponibles recueillies auprès des sujets ayant subi le prélèvement sanguin spécifié. MGC après la quatrième dose de Prevnar 13 (étude 6096A1-3005).

^d Les intervalles de confiance (IC) sont des rétrotransformations d'un intervalle de confiance reposant sur la loi de Student pour la moyenne du logarithme des concentrations.

^e Rapport des MGC : Prevnar 13 (étude 6096A1-3011) par rapport à Prevnar 13 (étude 6096A1-3005).

^f Les IC pour le rapport sont des rétrotransformations d'un intervalle de confiance reposant sur la loi de Student pour la différence moyenne des logarithmes des mesures (Prevnar 13 [étude 6096A1-3011] – Prevnar 13 [étude 6096A1-3005]).

Chez les enfants et les adolescents de 10 à 17 ans, les MGT d'OPA un mois après la vaccination étaient non inférieures (autrement dit, la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG était plus élevée que 0,5) aux MGT d'OPA du groupe âgé de 5 à moins de 10 ans pour 12 des 13 sérotypes (à l'exception du sérotype 3). Ces résultats sont présentés dans le tableau 22.

Tableau 22 : Comparaison des MGT d'anticorps antipneumococciques mesurés par OPA après la vaccination par Prevnar 13 chez deux groupes d'âges (de 10 à 17 ans et de 5 à < 10 ans) dans l'étude 6096A1-3011^a

| Sérotype | Groupe vacciné | | | | | | Rapport ^e | (IC à 95 % ^f) |
|------------------|-----------------------------|------------------|---------------------------|------------------------------|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|
| | Prevnar 13 (de 10 à 17 ans) | | | Prevnar 13 (de 5 à < 10 ans) | | | | |
| | n ^b | MGT ^c | (IC à 95 % ^d) | n ^b | MGT ^c | (IC à 95 % ^d) | | |
| en commun | | | | | | | | |
| 4 | 188 | 6 912 | (6 101,2; 7 831,4) | 181 | 4 629 | (4 017,2; 5 334,3) | 1,5 | (1,24; 1,80) |
| 6B | 183 | 14 224 | (12 316,4; 16 427,3) | 178 | 14 996 | (13 164,1; 17 083,1) | 0,9 | (0,78; 1,15) |
| 9V | 186 | 4 485 | (4 001,1; 5 027,5) | 180 | 4 733 | (4 203,3; 5 328,4) | 0,9 | (0,80; 1,12) |
| 14 | 187 | 6 894 | (6 028,3; 7 884,0) | 176 | 4 759 | (4 120,4; 5 497,0) | 1,4 | (1,19; 1,76) |
| 18C | 182 | 6 263 | (5 436,4; 7 215,1) | 175 | 8 815 | (7 738,2; 10 041,0) | 0,7 | (0,59; 0,86) |
| 19F | 184 | 2 280 | (1 949,4; 2 667,6) | 178 | 1 559 | (1 293,3; 1 878,9) | 1,5 | (1,15; 1,86) |
| 23F | 187 | 3 808 | (3 354,7; 4 322,6) | 176 | 3 245 | (2 818,8; 3 735,5) | 1,2 | (0,97; 1,42) |

Tableau 22 : Comparaison des MGT d'anticorps antipneumococciques mesurés par OPA après la vaccination par Prevnar 13 chez deux groupes d'âges (de 10 à 17 ans et de 5 à < 10 ans) dans l'étude 6096A1-3011^a

| Sérotype | Groupe vacciné | | | | | | Rapport ^e | (IC à 95 % ^f) |
|--------------------|-----------------------------|------------------|---------------------------|------------------------------|------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|
| | Prevnar 13 (de 10 à 17 ans) | | | Prevnar 13 (de 5 à < 10 ans) | | | | |
| | n ^b | MGT ^c | (IC à 95 % ^d) | n ^b | MGT ^c | (IC à 95 % ^d) | | |
| additionnel | | | | | | | | |
| 1 | 189 | 319 | (271,2; 376,0) | 179 | 187 | (160,4; 218,6) | 1,7 | (1,36; 2,13) |
| 3 | 181 | 114 | (100,4; 129,4) | 178 | 202 | (180,9; 226,3) | 0,6 | (0,48; 0,67) |
| 5 | 183 | 336 | (270,3; 417,6) | 178 | 491 | (426,3; 565,3) | 0,7 | (0,53; 0,89) |
| 6A | 182 | 9 928 | (8 457,0; 11 654,8) | 178 | 7 514 | (6 350,8; 8 890,7) | 1,3 | (1,05; 1,67) |
| 7F | 185 | 6 584 | (5 829,4; 7 435,5) | 178 | 10 334 | (9 099,0; 11 736,8) | 0,6 | (0,53; 0,76) |
| 19A | 187 | 1 276 | (1 131,7; 1 439,0) | 180 | 1 180 | (1 047,5; 1 329,4) | 1,1 | (0,91; 1,28) |

^a Population évaluable en regard de l'immunogénicité : les sujets admissibles à l'étude devaient être âgés dans l'intervalle déterminé par les groupes d'âge le jour de la vaccination, avoir des résultats d'analyses valides et précis, avoir subi un prélèvement sanguin avant et après la vaccination selon les délais impartis et ne présenter aucun écart majeur par rapport au protocole.

^b n = nombre de sujets ayant un titre précis d'anticorps contre le sérotype spécifié.

^c Les moyennes géométriques des titres (MGT) ont été calculées en se servant de toutes les données disponibles recueillies auprès des sujets ayant subi le prélèvement sanguin spécifié.

^d Les intervalles de confiance (IC) sont des rétrotransformations d'un intervalle de confiance reposant sur la loi de Student pour la moyenne du logarithme des titres.

^e Rapport des MGT : Prevnar 13 (de 10 à 17 ans) par rapport à Prevnar 13 (de 5 à < 10 ans).

^f Les IC pour le rapport sont des rétrotransformations d'un intervalle de confiance reposant sur la loi de Student pour la différence moyenne des logarithmes des mesures (Prevnar 13 [de 10 à 17 ans] – Prevnar 13 [de 5 à < 10 ans]).

3. Essais cliniques chez l'adulte

Sur les 48 806 adultes qui ont reçu Prevnar 13 dans le cadre de sept études (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3000, 6115A1-3001, 6115A1-3008, 6115A1-3006) du programme de développement clinique, 899 (1,8 %) avaient entre 18 et 49 ans, 2 616 (5,4 %) avaient entre 50 et 64 ans, 30 793 (63,1 %) avaient entre 65 et 74 ans et 14 498 (29,7 %) avaient 75 ans ou plus.

Tableau 23 : Aperçu des essais cliniques chez les adultes

| N° de l'étude | Méthodologie de l'étude | Sujets | N ^{bre} de sujets vaccinés | Schéma posologique |
|---------------------------|--|--|--|---|
| 6115A1-004 ^{8,9} | <u>Cohorte 1</u> Étude multicentrique, comparative avec vaccin actif, à double insu modifié ^a , avec répartition aléatoire | <u>Cohorte 1</u> Hommes et femmes de 60 à 64 ans; non vaccinés par le VPP23. | <u>Cohorte 1</u> 13vPnC : 417; VPP23 : 414 | <u>Cohorte 1</u> Une dose i.m. du vaccin à l'étude (13vPnC ou VPP23) |
| | <u>Cohorte 2</u> Étude multicentrique ouverte | <u>Cohorte 2</u> Hommes et femmes de 50 à 59 ans; non vaccinés par le VPP23. | <u>Cohorte 2</u> 404 | <u>Cohorte 2</u> Une dose i.m. du 13vPnC |
| | <u>Cohorte 3</u> Étude multicentrique ouverte | <u>Cohorte 3</u> Hommes et femmes de 18 à 49 ans; non vaccinés par le VPP23. | <u>Cohorte 3</u> 18-49 ans : 899 (18-29 ans : 300; 30-39 ans : 298; 40-49 ans : 301) | <u>Cohorte 3</u> Une dose i.m. du 13vPnC |
| 6115A1-3005 ⁷ | Étude multicentrique, comparative avec vaccin actif, à double insu modifié, avec répartition aléatoire | Hommes et femmes de 70 ans ou plus; vaccinés par le VPP23 depuis au moins 5 ans. | 13vPnC : 463; VPP23 : 473 | Année 0 : Une dose i.m. du vaccin à l'étude (13vPnC ou VPP23) |
| 6115A1-3010 | Étude comparative avec vaccin actif, à double insu modifié, avec répartition aléatoire | Hommes et femmes de 60 à 64 ans ; non vaccinés par le VPP23. | 13vPnC : 478; VPP23 : 237 | Année 0 : Une dose i.m. du vaccin à l'étude (13vPnC ou VPP23) |
| 6115A1-3000 | Étude multicentrique ouverte à un seul volet | Hommes et femmes de 68 ans ou plus; vaccinés par le VPP23 depuis au moins 3 ans. | 1 049 | Une dose i.m. du 13vPnC |

Tableau 23 : Aperçu des essais cliniques chez les adultes

| N° de l'étude | Méthodologie de l'étude | Sujets | N ^{bre} de sujets vaccinés | Schéma posologique |
|---------------------------|--|--|---|---|
| 6115A1-3001 ³ | Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire | Hommes et femmes de 50 à 59 ans; non vaccinés par le VPP23. | <u>Groupe 1</u> : 551 | <u>Groupe 1</u> Une dose i.m. du VTI + du 13vPnC, suivie d'une dose i.m. d'un placebo 1 mois plus tard |
| | | | <u>Groupe 2</u> : 560 | <u>Groupe 2</u> Une dose i.m. du VTI + d'un placebo, suivie d'une dose i.m. du 13vPnC 1 mois plus tard |
| 6115A1-3008 ¹⁴ | Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire | Hommes et femmes de 65 ans ou plus; non vaccinés par le VPP23. | <u>Groupe 1</u> : 577 | <u>Groupe 1</u> Une dose i.m. du VTI + du 13vPnC, suivie d'une dose i.m. d'un placebo 1 mois plus tard |
| | | | <u>Groupe 2</u> : 575 | <u>Groupe 2</u> Une dose i.m. du VTI + d'un placebo, suivie d'une dose i.m. du 13vPnC 1 mois plus tard |
| 6115A1-3006 ¹ | Étude unicentrique avec centres sentinelles, comparative avec placebo, à double insu, avec répartition aléatoire | Hommes et femmes de 65 ans ou plus; non vaccinés par le VPP23. | <u>13vPnC</u> : 42 240 <u>Placebo</u> : 42 256 | Une dose i.m. du 13vPnC ou d'un placebo |

Abréviations : 13vPnC : Prevnar 13; VPP23 : vaccin antipneumococcique polysaccharidique 23-valent; VTI : vaccin trivalent inactivé contre la grippe saisonnière

^a « À double insu modifié » signifie que l'étude était sans insu pour le personnel du centre qui préparait et qui administrait le vaccin; cependant, tous les autres membres du personnel de l'étude, y compris l'investigateur principal et les sujets, ignoraient quel traitement était administré.

Essai clinique sur l'efficacité de Prevnar 13 chez des adultes de 65 ans ou plus

L'efficacité de Prevnar 13 dans la prévention de la pneumonie pneumococcique extra-hospitalière et de la pneumococcie invasive attribuables aux sérotypes du vaccin a été évaluée dans le cadre d'une vaste étude comparative avec placebo menée à double insu après répartition aléatoire qui s'est poursuivie pendant environ 4 ans aux Pays-Bas (étude CaPiTA [*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*; étude 6115A1-3006])¹. Au total, 84 496 sujets de 65 ans ou plus ont reçu au hasard une dose unique du vaccin Prevnar 13 ou du placebo dans un rapport de 1:1; 42 240 sujets ont été vaccinés par Prevnar 13 et 42 256 sujets ont reçu le placebo. Pour la déclaration des cas de pneumonie et de pneumococcie invasive

soupçonnés, l'étude reposait sur un système de surveillance. La surveillance ayant pour objectif de déceler les cas évoquant une pneumonie ou une pneumococcie invasive a été exercée de septembre 2008 à août 2013 et a pris fin après l'obtention d'un nombre prédéterminé de premiers épisodes de pneumonie extra-hospitalière attribuable à l'un des sérotypes du vaccin. La méthode statistique utilisée pour analyser les données ne tenait pas compte de la durée du suivi propre à chaque sujet.

Parmi les 84 496 sujets, 58 072 (68,7%) avaient entre 65 ans ou plus et moins de 75 ans, 23 481 (27,8 %) avaient entre 75 ans ou plus et moins de 85 ans et 2 943 (3,5 %) avaient 85 ans ou plus; 56,0 % des sujets étaient de sexe masculin. Les patients immunodéprimés ou recevant un traitement immunodépresseur ont été exclus; toutefois, ceux qui présentaient une maladie préexistante étaient admissibles à l'étude. Parmi la population retenue aux fins d'analyse de l'innocuité (n = 84 492), 42,3 % des sujets présentaient une maladie préexistante, notamment : cardiopathie (25,4 %), diabète de type 2 nécessitant ou non un recours à l'insuline (12,5 %), pneumopathie (10,2 %) et asthme (4,9 %). Au début de l'étude, 12,3 % des sujets ont signalé faire usage de tabac.

Le principal paramètre d'évaluation était la prévention d'un premier épisode de pneumonie extra-hospitalière confirmée attribuable à l'un des sérotypes du vaccin (définie par la présence de ≥ 2 critères cliniques prédéfinis, une radiographie pulmonaire corroborant une pneumonie extra-hospitalière confirmée par un comité central de radiologistes et un test positif de détection des antigènes urinaires (DAU) spécifiques des sérotypes^{6,12} ou l'isolement de sérotypes de *S. pneumoniae* dans le sang ou un autre site stérile). Les paramètres d'évaluation secondaires étaient la prévention d'un premier épisode 1) de pneumonie extra-hospitalière non bactériémique/non invasive confirmée attribuable aux sérotypes du vaccin (épisode pour lequel les résultats d'une hémoculture et des cultures de tout autre site stérile étaient négatifs à l'égard de *S. pneumoniae*) et 2) de pneumococcie invasive attribuable aux sérotypes du vaccin (présence de *S. pneumoniae* dans un site stérile). La population traitée selon le protocole était composée de la population principale pour l'analyse de l'ensemble des paramètres d'évaluation de l'efficacité (principal et secondaires). Elle comprenait tous les sujets qui étaient admissibles à l'étude, qui avaient reçu le vaccin et pour lesquels aucune dérogation majeure à l'égard du protocole n'avait été constatée. De plus, les sujets associés à des cas établis de pneumonie extra-hospitalière et de pneumococcie invasive n'étaient pas immunodéficients ni immunodéprimés au moment de l'hospitalisation motivée par ces affections. Les symptômes étaient apparus au moins 14 jours après la vaccination.

Dans la population traitée selon le protocole, l'efficacité du vaccin (EV) Prevnar 13 a été statistiquement significative en ce qui a trait à la prévention d'un premier épisode de pneumonie pneumococcique extra-hospitalière attribuable aux sérotypes du vaccin (EV de 45,56 %; IC à 95,2 % : de 21,82 à 62,49; $p = 0,0006$), principal paramètre de l'étude, 49 et 90 épisodes ayant été observés dans les groupes ayant reçu Prevnar 13 ou le placebo, respectivement.

Les deux paramètres d'évaluation secondaires dans la population traitée selon le protocole ont aussi révélé une efficacité statistiquement significative. En ce qui a trait aux premiers épisodes de pneumonie pneumococcique extra-hospitalière non bactériémique/non invasive attribuable aux sérotypes du vaccin, l'efficacité a été de 45,00 % (IC à 95,2 % : de 14,21 à 65,31; $p =$

0,0067), le nombre d'épisodes ayant été de 33 et de 60 dans le groupe sous Prevnar 13 et celui sous placebo, respectivement. Au regard des premiers épisodes de pneumococcie invasive attribuable aux sérotypes du vaccin, l'efficacité a été de 75,00 % (IC à 95,2 % : de 41,06 à 90,87; $p = 0,0005$; IC a posteriori corrigé pour tenir compte de la multiplicité), le nombre d'épisodes ayant été de 7 et de 28 dans le groupe sous Prevnar 13 et celui sous placebo, respectivement.

Essais cliniques sur l'immunogénicité de Prevnar 13 chez les adultes

La concentration d'anticorps IgG antipolysaccharides nécessaire pour prédire l'immunité contre les pneumococcies invasives ou la pneumonie non bactériémique n'a pas été établie chez l'adulte. Cependant, des données cliniques et non cliniques indiquent que l'activité des anticorps fonctionnels, mesurée par une épreuve d'activité opsonophagocytaire (OPA), constitue un mécanisme de protection contre les pneumococcies. L'OPA fournit une mesure *in vitro* de la capacité des anticorps sériques d'éliminer les pneumocoques en favorisant la phagocytose médiée par le complément et reflèterait les mécanismes *in vitro* pertinents de protection contre les pneumococcies. Les titres d'OPA sont exprimés par l'inverse de la dilution sérique la plus élevée permettant de réduire d'au moins 50 % la survie des pneumocoques. Les études déterminantes sur Prevnar 13 ont été conçues pour montrer que la production d'anticorps fonctionnels, mesurée par l'activité OPA, pour les 13 sérotypes de Prevnar 13 est non inférieure à celle qui est observée pour ces mêmes sérotypes dans le vaccin antipneumococcique polysaccharidique (VPP23) actuellement homologué, et même supérieure pour certains d'entre eux.

La moyenne géométrique des titres (MGT) d'OPA propre à chaque sérotype a été calculée 1 mois après chaque vaccination. La non-infériorité entre les vaccins était définie par une borne inférieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % du rapport des MGT (RMG) $> 0,5$ (valeur 2 fois plus élevée); les réponses significativement plus importantes sur le plan statistique étaient définies par une borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG > 1 .

Une évaluation de la réponse au sérotype additionnel 6A, qui est unique à Prevnar 13 et qui n'est pas compris dans le VPP23, a révélé une multiplication par 4 du titre d'OPA qui lui est propre par rapport aux résultats obtenus avant l'immunisation. La supériorité de la réponse à Prevnar 13 était définie par une borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % de la différence entre les groupes relativement au pourcentage d'adultes ayant obtenu une multiplication par 4 des titres d'OPA plus élevée que 0. Aux fins de comparaison de la MGT d'OPA (paramètre secondaire), une réponse significativement plus importante sur le plan statistique pour le sérotype 6A était définie par une borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG > 2 .

Cinq essais de phase III (6115A1-004^{8,9}, 6115A1-3005⁷, 6115A1-3010, 6115A1-3001³, 6115A1-3008¹⁴) ont été menés aux États-Unis et en Europe en vue d'évaluer l'immunogénicité de Prevnar 13 dans différents groupes d'âge et chez des personnes qui n'avaient jamais reçu le VPP23 (non vaccinées par le VPP23) ou qui en avaient reçu 1 ou plusieurs doses (vaccinées par le VPP23). Ces essais sont résumés dans le tableau 23.

Chaque étude comprenait des adultes en bonne santé et des adultes immunocompétents atteints d'affections sous-jacentes stables, dont une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire chronique, un trouble rénal, le diabète, une maladie hépatique chronique, y compris une maladie hépatique

alcoolique, ou l'alcoolisme, étant donné que ce sont des affections répandues chez l'adulte qui augmentent le risque de pneumonie pneumococcique extra-hospitalière grave et de pneumococcie invasive.

Deux études de non-infériorité déterminantes ont été menées en vue de comparer les réponses immunitaires à Prevnar 13 et au VPP23. Une des études portait sur des adultes de 50 à 64 ans non vaccinés par le VPP23 (étude 6115A1-004) et l'autre, sur des adultes de 70 ans ou plus ayant déjà reçu ce vaccin (6115A1-3005). Dans une étude (6115A1-3000) menée chez des adultes vaccinés antérieurement par le VPP23, seules les données d'innocuité ont été recueillies. Deux autres études (6115A1-3001 et 6115A1-3008) ont évalué l'administration concomitante de Prevnar 13 et du vaccin trivalent inactivé (VTI) contre la grippe saisonnière.

Essais cliniques menés chez des adultes non vaccinés antérieurement par le VPP23

Dans le cadre d'un essai comparatif avec vaccin actif, à double insu modifié¹, avec répartition aléatoire (6115A1-004) mené sur Prevnar 13 aux États-Unis, des adultes non vaccinés par le VPP23, âgés de 60 à 64 ans, ont été randomisés dans le rapport 1:1 en vue de recevoir Prevnar 13 ou le VPP23. De plus, des adultes âgés de 18 à 49 ans (divisés en trois sous-groupes d'âge : de 18 à 29 ans, de 30 à 39 ans et de 40 à 49 ans) et des adultes âgés de 50 à 59 ans ont été admis à l'étude et ont reçu 1 dose de Prevnar 13 sans avoir été randomisés et sans insu^{8,9}.

Selon la mesure de l'activité OPA, la production d'anticorps déclenchée par Prevnar 13 était non inférieure à celle obtenue avec le VPP23 pour les 12 sérotypes communs aux deux vaccins. D'après l'analyse prédéterminée effectuée conformément au protocole et non corrigée pour tenir compte de la multiplicité ($p < 0,05$), huit des sérotypes communs ont produit une réponse immunitaire significativement plus importante sur le plan statistique avec Prevnar 13 qu'avec le VPP23. Selon une analyse a posteriori corrigée pour tenir compte de la multiplicité ($p < 0,004$), sept des sérotypes communs ont produit une réponse immunitaire significativement plus importante sur le plan statistique après l'administration de Prevnar 13 qu'après celle du VPP23.

Chez les adultes de 60 à 64 ans non vaccinés antérieurement par le VPP23, le sérotype 6A, qu'on retrouve uniquement dans Prevnar 13, a multiplié la réponse immunitaire par 4 chez une proportion significativement plus importante de sujets ayant reçu Prevnar 13 (88,5 %) que de sujets ayant reçu le VPP23 (49,3 %) (un des paramètres d'évaluation principaux).

Les titres d'OPA obtenus après l'administration de Prevnar 13 chez les adultes de 50 à 59 ans étaient non inférieurs à ceux observés chez les sujets de 60 à 64 ans, et ce, pour les 13 sérotypes. De plus, neuf des treize sérotypes ont produit une réponse immunitaire significativement plus importante chez les adultes de 50 à 59 ans que chez ceux de 60 à 64 ans (*voir* tableau 24).

Cet essai clinique a démontré que Prevnar 13 permet d'obtenir une réponse immunitaire qui est non seulement non inférieure à celle qui est produite avec le VPP23, mais aussi significativement

¹ « À double insu modifié » signifie que l'étude était sans insu pour le personnel du centre qui préparait et qui administrait le vaccin; cependant, tous les autres membres du personnel de l'étude, y compris l'investigateur principal et les sujets, ignoraient quel traitement était administré.

plus importante sur le plan statistique pour la plupart des sérotypes. De plus, les réponses immunitaires chez les adultes de 50 à 59 ans étaient non inférieures à celles qui ont été obtenues chez les adultes de 60 à 64 ans et même significativement plus importantes sur le plan statistique pour la plupart des sérotypes. Cependant, on ne connaît pas la pertinence clinique de la réponse immunitaire significativement plus importante sur le plan statistique ayant été obtenue pour certains de ces sérotypes.

Tableau 24 : MGT d'OPA chez les adultes de 50 à 59 ans non vaccinés par le VPP23 ayant reçu Prevnar 13, et chez les adultes de 60 à 64 ans ayant reçu Prevnar 13 ou le VPP23 (étude 6115A1-004)^a

| Sérotype | Prevnar 13 50-59 ans ^b N = 350-384 | Prevnar 13 60-64 ans N = 359-404 | VPP23 60-64 ans N = 367-402 | Prevnar 13, 50-59 ans par rapport à 60-64 ans | | Prevnar 13 par rapport au VPP23, 60-64 ans | |
|-----------------|---|--|-----------------------------------|--|--------------|--|---------------|
| | MGT | MGT | MGT | RMG | (IC à 95 %) | RMG | (IC à 95 %) |
| 1 | 200 | 146 | 104 | 1,4 | (1,08; 1,73) | 1,4 | (1,10; 1,78) |
| 3 | 91 | 93 | 85 | 1,0 | (0,81; 1,19) | 1,1 | (0,90; 1,32) |
| 4 | 2 833 | 2 062 | 1 295 | 1,4 | (1,07; 1,77) | 1,6 | (1,19; 2,13) |
| 5 | 269 | 199 | 162 | 1,4 | (1,01; 1,80) | 1,2 | (0,93; 1,62) |
| 6B | 3 212 | 1 984 | 788 | 1,6 | (1,24; 2,12) | 2,5 | (1,82; 3,48) |
| 7F | 1 520 | 1 120 | 405 | 1,4 | (1,03; 1,79) | 2,8 | (1,98; 3,87) |
| 9V | 1 726 | 1 164 | 407 | 1,5 | (1,11; 1,98) | 2,9 | (2,00; 4,08) |
| 14 | 957 | 612 | 692 | 1,6 | (1,16; 2,12) | 0,9 | (0,64; 1,21) |
| 18C | 1 939 | 1 726 | 925 | 1,1 | (0,86; 1,47) | 1,9 | (1,39; 2,51) |
| 19A | 956 | 682 | 352 | 1,4 | (1,16; 1,69) | 1,9 | (1,56; 2,41) |
| 19F | 599 | 517 | 539 | 1,2 | (0,87; 1,54) | 1,0 | (0,72; 1,28) |
| 23F | 494 | 375 | 72 | 1,3 | (0,94; 1,84) | 5,2 | (3,67; 7,33) |
| 6A [†] | 4 328 | 2 593 | 213 | 1,7 ^c | (1,30; 2,15) | 12,1 ^d | (8,63; 17,08) |

MGT = moyenne géométrique des titres
RMG = rapport des moyennes géométriques
[†] Le sérotype 6A, qui est unique à Prevnar 13, n'est pas présent dans le VPP23.
^a La non-infériorité était définie par une borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG plus élevée que 0,5. Les réponses étaient considérées comme significativement plus importantes sur le plan statistique quand la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG était plus élevée que 1.
^b Cette cohorte n'a pas été randomisée et a reçu Prevnar 13 sans insu.
^c La comparaison des MGT d'OPA obtenues pour le sérotype 6A était un paramètre principal visant à évaluer la réponse à Prevnar 13 selon le groupe d'âge.
^d La comparaison entre les MGT d'OPA obtenues pour le sérotype 6A, qui est unique à Prevnar 13, et celles observées avec le VPP23 était un paramètre secondaire. La réponse était considérée comme significativement plus importante sur le plan statistique quand la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG était plus élevée que 2.

Le tableau 25 présente les MGT d'OPA calculées 1 mois après l'administration d'une dose unique de Prevnar 13 à des sujets âgés de 18 à 29 ans, de 30 à 39 ans et de 40 à 49 ans. Il permet en outre de comparer entre elles les MGT d'OPA calculées chez les sujets âgés de 18 à 49 ans et chez les sujets âgés de 60 à 64 ans.

Tableau 25 : MGT d'OPA chez les adultes de 18 à 49 ans et chez les adultes de 60 à 64 ans ayant reçu Prevnar 13 (étude 6115A1-004)^{a,b}

| Sérotype | 18-29 ans | 30-39 ans | 40-49 ans | 18-49 ans | 60-64 ans | 18-49 ans vs 60-64 ans | |
|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------------|---------------------------|
| | N = 276-290 | N = 276-288 | N = 279-290 | N = 836-866 | N = 359-404 | RMG | (IC à 95 % ^c) |
| 1 | 409 | 353 | 305 | 353 | 146 | 2,4 | (2,03; 2,87) |
| 3 | 112 | 93 | 72 | 91 | 93 | 1,0 | (0,84; 1,13) |
| 4 | 7 152 | 4 589 | 3 229 | 4 747 | 2 062 | 2,3 | (1,92; 2,76) |
| 5 | 567 | 375 | 271 | 386 | 199 | 1,9 | (1,55; 2,42) |
| 6A | 8 476 | 6 131 | 3 626 | 5 746 | 2 593 | 2,2 | (1,84; 2,67) |
| 6B | 14 134 | 10 180 | 6 571 | 9 813 | 1 984 | 4,9 | (4,13; 5,93) |
| 7F | 3 741 | 3 276 | 2 792 | 3 249 | 1 120 | 2,9 | (2,41; 3,49) |
| 9V | 5 086 | 3 208 | 2 292 | 3 339 | 1 164 | 2,9 | (2,34; 3,52) |
| 14 | 4 452 | 2 919 | 2 049 | 2 983 | 612 | 4,9 | (4,01; 5,93) |
| 18C | 5 240 | 3 841 | 3 171 | 3 989 | 1 726 | 2,3 | (1,91; 2,79) |
| 19A | 2 162 | 1 504 | 1 209 | 1 580 | 682 | 2,3 | (2,02; 2,66) |
| 19F | 2 251 | 1 507 | 1 076 | 1 533 | 517 | 3,0 | (2,44; 3,60) |
| 23F | 2 954 | 1 606 | 814 | 1 570 | 375 | 4,2 | (3,31; 5,31) |

MGT = moyenne géométrique des titres
 RMG = rapport des moyennes géométriques

^a La non-infériorité était définie par une borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG plus élevée que 0,5.
^b Les réponses étaient considérées comme significativement plus importantes sur le plan statistique quand la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG était plus élevée que 1.
^c Les IC pour le rapport sont des rétrotransformations d'un intervalle de confiance reposant sur la loi de Student pour la différence moyenne des logarithmes des mesures.

Chez les adultes âgés de 18 à 49 ans, les MGT d'OPA pour les 13 sérotypes de Prevnar 13 étaient non inférieures à celles qui ont été calculées chez les adultes âgés de 60 à 64 ans. Les réponses immunitaires déclenchées par 12 des 13 sérotypes (l'exception étant le sérotype 3) étaient fonction de l'âge : elles étaient plus marquées chez les adultes âgés de 18 à 49 ans que chez les adultes âgés de 60 à 64 ans (différence statistiquement significative). De même, dans les trois sous-groupes de 18 à 29 ans, de 30 à 39 ans et de 40 à 49 ans, les réponses immunitaires à ces 12 sérotypes étaient plus marquées que celles observées chez les adultes âgés de 60 à 64 ans (différence statistiquement significative). Les MGT d'OPA les plus élevées ont été enregistrées chez les adultes âgés de 18 à 29 ans, et les plus faibles, chez les adultes de 60 à 64 ans.

Un an après la vaccination par Prevnar 13, les titres d'OPA mesurés chez les adultes âgés de 18 à 49 ans étaient plus faibles que ceux que l'on a mesurés 1 mois après la vaccination (ils variaient entre 23 et 2 948). Cela dit, les titres d'OPA mesurés pour tous les sérotypes après un an sont demeurés supérieurs aux titres d'OPA initiaux (ils variaient de 5 à 186).

Essais cliniques menés chez des adultes vaccinés antérieurement par le VPP23

Un essai de phase III, comparatif avec vaccin actif et à double insu modifié (6115A1-3005) sur Prevnar 13 a été mené aux États-Unis et en Suède auprès d'adultes de 70 ans ou plus qui avaient déjà reçu 1 dose du VPP23 depuis au moins 5 ans et qui ont été randomisés dans le rapport 1:1 pour recevoir Prevnar 13 ou le VPP23⁷.

Selon la mesure de l'activité OPA, la production d'anticorps déclenchée par Prevnar 13 était non inférieure à celle obtenue avec le VPP23 pour les 12 sérotypes communs aux deux vaccins quand ceux-ci étaient administrés au moins 5 ans après le VPP23. D'après l'analyse prédéterminée effectuée conformément au protocole et non corrigée pour tenir compte de la multiplicité ($p < 0,05$), dix des sérotypes communs ont produit une réponse immunitaire significativement plus importante sur le plan statistique avec Prevnar 13 qu'avec le VPP23. Selon une analyse a posteriori corrigée pour tenir compte de la multiplicité ($p < 0,004$), neuf des sérotypes communs ont produit une réponse immunitaire significativement plus importante sur le plan statistique après l'administration de Prevnar 13 qu'après celle du VPP23.

En ce qui concerne les adultes de 70 ans ou plus vaccinés antérieurement par le VPP23, le sérotype 6A, qu'on retrouve uniquement dans Prevnar 13, a multiplié la réponse immunitaire par 4 chez une proportion significativement plus importante de sujets ayant reçu Prevnar 13 (71,1 %) que de sujets ayant reçu le VPP23 (27,3 %) (un des paramètres d'évaluation principaux).

Cet essai clinique a démontré que la vaccination par Prevnar 13 permet d'obtenir une meilleure réponse immunitaire que la revaccination par le VPP23 chez les adultes de 70 ans ou plus ayant reçu le VPP23 depuis au moins 5 ans.

Tableau 26 : MGT d'OPA chez les adultes de 70 ans ou plus vaccinés antérieurement par le VPP23 (étude 6115A1-3005) qui ont reçu Prevnar 13 ou le VPP23^a

| Sérotype | Prevnar 13 N = 400-426 MGT | VPP23 N = 395-445 MGT | Prevnar 13 par rapport au VPP23 | |
|-----------------|----------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|---------------|
| | | | Rapport | (IC à 95 %) |
| 1 | 81 | 55 | 1,5 | (1,17; 1,88) |
| 3 | 55 | 49 | 1,1 | (0,91; 1,35) |
| 4 | 545 | 203 | 2,7 | (1,93; 3,74) |
| 5 | 72 | 36 | 2,0 | (1,55; 2,63) |
| 6B | 1 261 | 417 | 3,0 | (2,21; 4,13) |
| 7F | 245 | 160 | 1,5 | (1,07; 2,18) |
| 9V | 181 | 90 | 2,0 | (1,36; 2,97) |
| 14 | 280 | 285 | 1,0 | (0,73; 1,33) |
| 18C | 907 | 481 | 1,9 | (1,42; 2,50) |
| 19A | 354 | 200 | 1,8 | (1,43; 2,20) |
| 19F | 333 | 214 | 1,6 | (1,17; 2,06) |
| 23F | 158 | 43 | 3,7 | (2,69; 5,09) |
| 6A [†] | 903 | 94 | 9,6 ^b | (7,00; 13,26) |

MGT = moyenne géométrique des titres

[†] Le sérotype 6A, qui est unique à Prevnar 13, n'est pas présent dans le VPP23.

^a La non-infériorité était définie par une borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG plus élevée que 0,5. Les réponses étaient considérées comme significativement plus importantes sur le plan statistique quand la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG était plus élevée que 1.

^b La comparaison entre les MGT d'OPA obtenues pour le sérotype 6A, qui est unique à Prevnar 13, et celles observées avec le VPP23 était un paramètre secondaire. La réponse était considérée comme significativement plus importante sur le plan statistique quand la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG était plus élevée que 2.

Essais cliniques menés en vue d'évaluer Prevnar 13 lorsqu'il est administré en concomitance avec le vaccin trivalent inactivé (VTI) contre la grippe saisonnière chez l'adulte

Deux essais (6115A1-3001 et 6115A1-3008) cliniques à double insu avec répartition aléatoire ont été menés en vue d'évaluer l'immunogénicité de Prevnar 13 lorsque ce vaccin est administré

en concomitance avec le VTI contre la grippe saisonnière (souches A/H1N1, A/H3N2 et B) chez des adultes de 50 à 59 ans et des adultes de 65 ans ou plus n'ayant jamais reçu le VPP23.

Chaque essai clinique a comparé l'administration concomitante de Prevnar 13 et du VTI (pas dans le même bras) à celle du VTI et d'un placebo ou à l'administration de Prevnar 13 seul. L'un des groupes a reçu Prevnar 13 et le VTI en concomitance, puis un placebo environ 1 mois plus tard; tandis que l'autre groupe a reçu le VTI et un placebo en concomitance, puis Prevnar 13 environ 1 mois plus tard.

Un essai clinique de phase III à double insu avec répartition aléatoire (6115A1-3001) sur l'administration concomitante de Prevnar 13 et du VTI a été mené aux États-Unis chez des adultes de 50 à 59 ans non vaccinés par le VPP23 en vue d'évaluer la réponse immunitaire au VTI lorsque celui-ci est administré avec Prevnar 13, par rapport à son administration avec un placebo (ou VTI seul, ci-après)³.

Un essai clinique de phase III à double insu avec répartition aléatoire (6115A1-3008) sur l'administration concomitante de Prevnar 13 et du VTI a été mené en Europe chez des adultes de 65 ans ou plus non vaccinés par le VPP23 en vue d'évaluer la réponse immunitaire au VTI lorsque celui-ci est administré avec Prevnar 13, par rapport à son administration avec un placebo¹⁴.

Un mois après la vaccination par le VTI, les réponses immunitaires déclenchées par ce vaccin ont été évaluées par des tests d'inhibition de l'hémagglutination (HAI). On a mesuré la proportion d'adultes ayant obtenu une augmentation ≥ 4 fois des titres d'HAI (critère de réponse) pour chacune des souches du VTI.

Ces études ont également évalué les réponses immunitaires de Prevnar 13 lorsque ce vaccin est administré avec le VTI, par rapport à son administration seul. Les réponses immunitaires provoquées par Prevnar 13 ont été mesurées d'après la MGC d'IgG (épreuve ELISA) 1 mois après son administration.

Le VTI et Prevnar 13 étaient considérés comme compatibles uniquement si la borne inférieure des IC bilatéraux à 95 % de la différence entre les groupes pour les trois sous-types d'influenza était plus élevée que -0,10 et que le rapport des MGC pour les 13 sérotypes pneumococciques était plus élevé que 0,5.

Réponses immunitaires au VTI chez les sujets de 50 à 59 ans : La non-infériorité a été établie pour les trois souches de VTI après l'administration concomitante de Prevnar 13 et du VTI, comparativement à celle du VTI seul (tableau 27).

Réponses immunitaires au VTI chez les sujets de 65 ans ou plus : La non-infériorité a été établie pour les souches A/H1N1 et B, mais pas pour la souche A/H3N2, la borne inférieure de l'IC à 95 % étant de -10,4 % (tableau 28).

Tableau 27 : Proportion de participants de 50 à 59 ans ayant obtenu une augmentation ≥ 4 fois des titres d'HAI après avoir reçu le vaccin trivalent inactivé (VTI) contre la grippe saisonnière en concomitance avec Pevnar 13 ou un placebo (étude 6115A1-3001)

| HAI VTI | VTI + Pevnar 13 | | VTI + placebo | | Différence % (IC à 95 %) |
|------------|-----------------|-------------------|---------------|-------------------|-----------------------------|
| | n/N | % (IC à 95 %) | n/N | % (IC à 95 %) | |
| A/H1N1 | 445/530 | 84,0 (80,6; 87,0) | 431/531 | 81,2 (77,6; 84,4) | 2,8 (-1,8; 7,4) |
| A/H3N2 | 377/530 | 71,1 (67,1; 75,0) | 369/531 | 69,5 (65,4; 73,4) | 1,6 (-3,9; 7,2) |
| B | 321/530 | 60,6 (56,3; 64,8) | 320/531 | 60,3 (56,0; 64,5) | 0,3 (-5,6; 6,2) |

HAI = épreuve d'inhibition de l'hémagglutination

Tableau 28 : Proportion de participants de 65 ans ou plus ayant obtenu une augmentation ≥ 4 fois des titres d'HAI après avoir reçu le vaccin trivalent inactivé (VTI) contre la grippe saisonnière en concomitance avec Pevnar 13 ou un placebo (étude 6115A1-3008)

| HAI VTI | VTI + Pevnar 13 | | VTI + placebo | | Différence % (IC à 95 %) |
|------------|-----------------|-------------------|---------------|-------------------|-----------------------------|
| | n/N | % (IC à 95 %) | n/N | % (IC à 95 %) | |
| A/H1N1 | 440/548 | 80,3 (76,7; 83,5) | 429/546 | 78,6 (74,9; 81,9) | 1,7 (-3,1; 6,5) |
| A/H3N2 | 316/545 | 58,0 (53,7; 62,2) | 341/545 | 62,6 (58,4; 66,6) | -4,6 (-10,4; 1,3) |
| B | 286/548 | 52,2 (47,9; 56,4) | 295/546 | 54,0 (49,7; 58,3) | -1,8 (-7,8; 4,1) |

HAI = épreuve d'inhibition de l'hémagglutination

Réponses immunitaires à Pevnar 13 chez les sujets de 50 à 59 ans : La non-infériorité a été établie pour tous les sérotypes (tableau 29).

Réponses immunitaires à Pevnar 13 chez les sujets de 65 ans ou plus : La non-infériorité a été établie pour tous les sérotypes, à l'exception du sérotype 19F. La borne inférieure de l'IC à 95 % du RMG pour le sérotype 19F était de 0,49 [valeur requise : 0,5] (tableau 30).

Toutes les estimations ponctuelles du rapport des MGC étaient inférieures à 1. Pour certains des sérotypes, la réponse immunitaire était significativement inférieure sur le plan statistique comparativement à la réponse obtenue après l'administration de Pevnar 13 seul, et ce, dans les deux groupes d'âge.

Tableau 29 : MGC d'anticorps IgG antipneumococciques 1 mois après l'administration de Prevnar 13 et du vaccin trivalent inactivé (VTI) contre la grippe saisonnière; et 1 mois après l'administration de Prevnar 13 (1 mois après le placebo et le VTI) chez les participants de 50 à 59 ans (étude 6115A1-3001)^a

| Sérotype | Après la 1 ^{re} dose | Après la 2 ^e dose | Comparaison des vaccins |
|----------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| | Prevnar 13 + VTI (N = 247-294) | Prevnar 13* (N = 247-289) | |
| | MGC, µg/mL | MGC, µg/mL | Rapport (IC à 95 %) |
| 1 | 4,05 | 5,45 | 0,74 (0,58; 0,95) |
| 3 | 1,15 | 1,46 | 0,79 (0,66; 0,93) |
| 4 | 2,35 | 3,41 | 0,69 (0,55; 0,87) |
| 5 | 6,03 | 7,18 | 0,84 (0,67; 1,05) |
| 6A | 5,78 | 6,70 | 0,86 (0,70; 1,06) |
| 6B | 7,58 | 10,09 | 0,75 (0,60; 0,93) |
| 7F | 8,14 | 10,57 | 0,77 (0,63; 0,95) |
| 9V | 4,96 | 6,97 | 0,71 (0,59; 0,86) |
| 14 | 10,77 | 14,05 | 0,77 (0,60; 0,98) |
| 18C | 9,65 | 13,49 | 0,72 (0,58; 0,88) |
| 19A | 16,80 | 18,84 | 0,89 (0,74; 1,08) |
| 19F | 6,13 | 7,13 | 0,86 (0,67; 1,10) |
| 23F | 7,17 | 8,54 | 0,84 (0,66; 1,08) |

MGC = moyenne géométrique de la concentration
* Administré 4 semaines après le placebo et le VTI
^a Anticorps mesurés par une épreuve ELISA standardisée

Tableau 30 : MGC d'anticorps IgG antipneumococciques 1 mois après l'administration de Prevnar 13 et du vaccin trivalent inactivé (VTI) contre la grippe saisonnière; et 1 mois après l'administration de Prevnar 13 (1 mois après le placebo et le VTI) chez les participants de 65 ans ou plus (étude 6115A1-3008)^a

| | Après la 1 ^{re} dose | Après la 2 ^e dose | Comparaison des vaccins |
|----------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| | Prevnar 13 + VTI (N = 247-294) | Prevnar 13* (N = 247-289) | |
| Sérotype | MGC, µg/mL | MGC, µg/mL | Rapport (IC à 95 %) |
| 1 | 2,52 | 3,20 | 0,79 (0,60; 1,04) |
| 3 | 1,08 | 1,15 | 0,94 (0,78; 1,13) |
| 4 | 2,15 | 3,24 | 0,66 (0,51; 0,87) |
| 5 | 4,74 | 6,90 | 0,69 (0,55; 0,86) |
| 6A | 4,61 | 6,10 | 0,76 (0,61; 0,94) |
| 6B | 6,24 | 6,43 | 0,97 (0,75; 1,25) |
| 7F | 7,63 | 9,04 | 0,84 (0,67; 1,07) |
| 9V | 4,97 | 6,21 | 0,80 (0,63; 1,02) |
| 14 | 8,95 | 12,44 | 0,72 (0,53; 0,97) |
| 18C | 8,88 | 11,07 | 0,80 (0,64; 1,01) |
| 19A | 11,93 | 17,10 | 0,70 (0,56; 0,87) |
| 19F | 4,78 | 7,39 | 0,65 (0,49; 0,85) |
| 23F | 5,82 | 6,11 | 0,95 (0,71; 1,27) |

MGC = moyenne géométrique de la concentration
* Administré 4 semaines après le placebo et le VTI
^a Anticorps mesurés par une épreuve ELISA standardisée

Selon une analyse a posteriori non corrigée pour tenir compte de la multiplicité, la non-infériorité des réponses immunitaires d'après les MGT d'OPA n'a pas été établie pour certains des sérotypes chez les sujets âgés de 50 à 59 ans et de 65 ans ou plus qui ont reçu Prevnar 13 en concomitance avec le VTI, comparativement aux sujets ayant reçu uniquement Prevnar 13.

Essai clinique sur l'administration concomitante de Prevnar 13 et du VQI contre la grippe saisonnière chez des adultes

Une étude menée à double insu avec répartition aléatoire aux États-Unis après la commercialisation de Prevnar 13 a évalué l'immunogénicité de Prevnar 13 lorsqu'il est administré en concomitance avec un vaccin quadrivalent inactivé (VQI; version du vaccin Fluzone utilisée à l'automne 2014/printemps 2015, qui contenait les souches A/H1N1, A/H3N2, B/Brisbane et B/Massachusetts) chez des adultes de 50 ans ou plus qui avaient reçu le VPP23 au moins un an auparavant. Les sujets qui présentaient une immunosuppression, une immunodéficience ou une maladie chronique sévère ont été exclus de l'étude. Un groupe de patients a reçu concomitamment Prevnar 13 et le VQI, puis un placebo environ un mois plus tard. L'autre groupe a reçu concomitamment le VQI et un placebo, puis Prevnar 13 environ un mois plus tard.

La réponse humorale déclenchée par Prevnar 13 a été déterminée par la MGT d'OPA un mois après l'administration de Prevnar 13. Pour que la non-infériorité soit démontrée, la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour les rapports des MGT d'OPA (Prevnar 13 et VQI par rapport à Prevnar 13 seulement) devait être supérieure à 0,5. Selon la mesure de l'OPA, la production d'anticorps déclenchée par Prevnar 13 répondait au critère de non-infériorité pour les 13 sérotypes lorsque Prevnar 13 avait été administré en concomitance avec le VQI, en comparaison de Prevnar 13 administré seul (tableau 31).

Tableau 31 : MGT d'OPA antipneumococcique un mois après l'administration de Prevnar 13 et du VQI, et un mois après l'administration de Prevnar 13 (un mois après l'administration du placebo et du VQI)

| | Prevnar 13 et VQI (n ^a = 412-425) | Prevnar 13 (n ^a = 405-419) | Comparaison des vaccins |
|----------|--|---|--|
| Sérotype | MGT ^b | MGT ^b | Rapport ^c (IC à 95 % ^d) |
| 1 | 75 | 83 | 0,9 (0,74; 1,12) |
| 3 | 41 | 49 | 0,8 (0,70; 0,98) |
| 4 | 587 | 824 | 0,7 (0,55; 0,91) |
| 5 | 97 | 101 | 1,0 (0,78; 1,18) |
| 6A | 953 | 1413 | 0,7 (0,53; 0,85) |
| 6B | 867 | 1041 | 0,8 (0,64; 1,08) |
| 7F | 651 | 670 | 1,0 (0,83; 1,14) |
| 9V | 699 | 838 | 0,8 (0,69; 1,00) |
| 14 | 574 | 760 | 0,8 (0,62; 0,92) |
| 18C | 713 | 865 | 0,8 (0,64; 1,06) |
| 19A | 337 | 390 | 0,9 (0,72; 1,04) |
| 19F | 324 | 360 | 0,9 (0,71; 1,14) |
| 23F | 278 | 364 | 0,8 (0,56; 1,03) |

MGT = moyenne géométrique des titres; OPA = activité opsonophagocytaire.
^a n = nombre de sujets ayant un titre précis d'OPA contre le sérotype spécifié.
^b Les MGT ont été calculées en se servant de toutes les données disponibles recueillies auprès des sujets ayant subi le prélèvement sanguin spécifié.
^c Le rapport des MGT (séquence Prevnar 13 et VQI/placebo par rapport à la séquence placebo et VQI/Prevnar 13) a été calculé en effectuant une rétrotransformation de la différence moyenne entre les séquences de vaccins sur l'échelle logarithmique.
^d Les IC des rapports sont des rétrotransformations d'un IC fondé sur la distribution t de Student pour la différence moyenne entre les logarithmes des mesures (séquence Prevnar 13 et VQI/placebo par rapport à la séquence placebo et VQI/Prevnar 13).

La réponse humorale déclenchée par le VQI a été mesurée par une épreuve d'inhibition de l'hémagglutination (HAI) un mois après l'administration du VQI. La réponse immunitaire a été établie d'après la MGT mesurée au moyen de l'HAI pour chacune des souches contenues dans le VQI un mois après la vaccination. La non-infériorité du VQI pour chacun des antigènes qu'il contient était démontrée si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour les rapports des MGT de l'HAI était supérieure à 0,5. La non-infériorité a été établie pour les quatre souches du VQI après l'administration concomitante de Prevnar 13 et du VQI, en comparaison du VQI administré seul (tableau 32).

Tableau 32 : MGT d’HAI un mois après l’administration de Prevnar 13 et du VQI, ou du placebo et du VQI

| Souche | Prevnar 13 et VQI n ^a = 427 | Placebo et VQI n ^a = 430 | Comparaison des vaccins | |
|-----------------|---|--|-------------------------|---------------------------|
| | MGT ^b | MGT ^b | Rapport ^c | (IC à 95 % ^d) |
| A/H1N1 | 115 | 113 | 1,0 | (0,88; 1,18) |
| A/H3N2 | 226 | 196 | 1,2 | (1,01; 1,32) |
| B/Brisbane | 28 | 26 | 1,1 | (0,95; 1,24) |
| B/Massachusetts | 45 | 43 | 1,0 | (0,90; 1,21) |

MGT = moyenne géométrique des titres; HAI = épreuve d’inhibition de l’hémagglutination.
^a n = nombre de sujets ayant un titre précis d’HAI pour la souche précisée.
^b Les MGT ont été calculées en se servant de toutes les données disponibles recueillies auprès des sujets ayant subi le prélèvement sanguin spécifié.
^c Le rapport des MGT (séquence Prevnar 13 et VQI/placebo par rapport à la séquence placebo et VQI/Prevnar 13) a été calculé en effectuant une rétrotransformation de la différence moyenne entre les séquences de vaccins sur l’échelle logarithmique.
^d Les IC des rapports sont des rétrotransformations d’un IC fondé sur la distribution t de Student pour la différence moyenne entre les logarithmes des mesures (séquence Prevnar 13 et VQI/placebo par rapport à la séquence placebo et VQI/Prevnar 13).

4. Essais cliniques chez des populations particulières

En présence des affections décrites ci-après, le risque de pneumococcie est accru.

Drépanocytose

Lors d’une étude à un seul groupe menée en mode ouvert (6096A1-3014 [B1851013]), on a administré, à 6 mois d’intervalle, 2 doses de Prevnar 13 à 158 enfants et adolescents (≥ 6 < 18 ans) atteints de drépanocytose qui avaient reçu 1 ou plusieurs doses de VPP23 au moins 6 mois avant leur admission à l’étude. Après la première dose de Prevnar 13, les titres d’anticorps (MGC d’IgG et MGT d’OPA) étaient plus élevés que les titres mesurés avant la vaccination; après la deuxième dose, ils étaient généralement comparables à ceux qu’on avait mesurés après la première dose. Une année après l’administration de la deuxième dose, les titres d’anticorps, mesurés à la fois par les MGC d’IgG et les MGT d’OPA, étaient plus élevés que les titres mesurés avant la vaccination par la première dose de Prevnar 13, à l’exception des MGC d’IgG pour les sérotypes 3 et 5, qui étaient numériquement semblables. Le bienfait clinique de la deuxième dose demeure incertain.

Infection par le VIH

Enfants et adultes n’ayant jamais reçu de vaccin antipneumococcique

Lors de l’étude 6115A1-3002 (B1851021), on a administré 3 doses de Prevnar 13 à des enfants et des adultes infectés par le VIH (≥ 200 cellules T CD4+/uL, charge virale < 50 000 copies/mL et absence de maladie liée au sida) qui n’avaient jamais reçu de vaccin antipneumococcique. Conformément aux recommandations générales, ils ont reçu 1 dose unique du VPP23 par la suite. Les vaccins ont été administrés à 1 mois d’intervalle. La réponse immunitaire de 259 à 270 sujets évaluable a été mesurée environ 1 mois après l’administration de chacune des doses de vaccin. Après la première dose de Prevnar 13, les titres d’anticorps, mesurés à la fois par les

MGC d'IgG et les MGT d'OPA, étaient significativement supérieurs sur le plan statistique aux titres mesurés avant la vaccination. Après les deuxième et troisième doses, les réponses immunitaires étaient comparables ou supérieures à celles qu'on avait mesurées après la première dose. Le bienfait clinique des deuxième et troisième doses demeure incertain.

Adultes ayant été vaccinés par le vaccin antipneumococcique polysaccharidique 23-valent

Lors de l'étude 6115A1-3017 (B1851028), on a évalué la réponse immunitaire de 329 adultes (≥ 18 ans) infectés par le VIH (≥ 200 cellules T CD4+/uL, charge virale $< 50\,000$ copies/mL et absence de maladie liée au sida) qui avaient été vaccinés par le VPP23 au moins 6 mois avant leur admission. Les sujets ont reçu 3 doses de Prevnar 13 : au moment de l'admission, puis 6 et 12 mois après la première dose. Après la première dose de Prevnar 13, les titres d'anticorps (MGC d'IgG et MGT d'OPA) étaient plus élevés que les titres mesurés avant la vaccination. Après les deuxième et troisième doses, ils étaient comparables ou supérieurs à ceux qu'on avait mesurés après la première dose. Les sujets qui avaient reçu au moins 2 doses de VPP23 (n = 119-138) ont affiché une réponse immunitaire semblable à celle des sujets qui n'avaient reçu qu'une seule dose (n = 97-117). Le bienfait clinique des deuxième et troisième doses demeure incertain.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)

Lors de l'étude 6115A1-3003 (B1851022), des enfants ≥ 2 ans et des adultes ayant subi une GCSH allogénique (rémission hématologique complète du trouble sous-jacent ou très bonne rémission partielle dans le cas d'un lymphome) ont reçu 3 doses de Prevnar 13 espacées d'au moins 1 mois. La première dose a été administrée de 3 à 6 mois après la GCSH. Les sujets ont reçu une quatrième dose de Prevnar 13 (dose de rappel) 6 mois après la troisième dose. Conformément aux recommandations générales, ils ont reçu une dose unique du VPP23 1 mois après la quatrième dose de Prevnar 13. La réponse immunitaire, mesurée par la MGC d'IgG, a été déterminée chez 168 à 211 sujets évaluables environ 1 mois après la vaccination. Prevnar 13 a entraîné une hausse des titres d'anticorps après chaque dose reçue. Chez l'ensemble des sujets (≥ 2 ans), la réponse immunitaire déclenchée après la quatrième dose de VPC13 était significativement supérieure à celle mesurée après la troisième dose, et ce, pour tous les sérotypes.

TOXICOLOGIE

Une étude sur la toxicité de Prevnar 13 après l'administration intramusculaire (i.m.) de 5 doses à des lapins a mis en évidence des réponses humorales spécifiques des sérotypes et n'a pas permis de constater d'effets indésirables locaux ou généraux significatifs. Par ailleurs, aucune constatation d'effet indésirable notable n'est ressortie d'une étude sur la tolérance locale à une dose i.m. unique chez le lapin.

Des études sur l'innocuité pharmacologique de Prevnar 13 après l'administration sous-cutanée (s.c.) d'une seule dose à des rats ou à des singes n'ont pas révélé d'effets sur le système nerveux central ou les appareils respiratoire ou cardiovasculaire. Aucun effet indésirable significatif n'a été observé pendant des études sur la toxicité de l'administration s.c. de 7 doses à des rats et à des singes. De plus, pendant une étude sur la toxicité, aucun effet indésirable significatif n'a été constaté après l'administration s.c. de 5 doses à des rats.

Une étude de la toxicité sur la fonction de reproduction chez les lapines a montré que l'administration i.m. de Prevnar 13 avant l'accouplement et durant la gestation n'avait pas d'incidence sur la fertilité ni sur le développement embryofœtal et postnatal.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Bonten MJM., Huijts SM, Bolkenbaas M, *et al.* Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372:1114-25.
- 2) Cohen R, Levy CL, Bingen E, *et al.* Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:297-301.
- 3) Frenck R, Gurtman A, Rubino, *et al.* Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19(8):1296-1303.
- 4) Frenck R, Thompson A, Senders S, *et al.* 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in older children and adolescents either previously immunized with or naïve to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:183-189.
- 5) Grimprel E, Laudat F, Patterson S, *et al.* Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) when given as a toddler dose to children immunized with PCV7 as infants. *Vaccine* 2011; 29:9675-9683.
- 6) Huijts SM, Pride MW, Vos JM, *et al.* Diagnostic accuracy of a serotype-specific antigen test in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2013; 42(5):1283-90.
- 7) Jackson LA, Gurtman A, Rice K, *et al.* Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2013; 31:3585-3593.
- 8) Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, *et al.* Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine* 2013; 31:3594-3602.
- 9) Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, *et al.* Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 2013; 31:3577-3584.
- 10) Kieninger DM, Kueper K, Steul K. Safety, tolerability and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine* 2010; 28:4192-4203.

- 11) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Vaccin contre le pneumocoque. Dans : Guide canadien d'immunisation, édition évolutive. Agence de la santé publique du Canada. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-pneu-fra.php>.
- 12) Pride MW, Huijts SM, Wu K, *et al.* Validation of an immunodiagnostic assay for detection of 13 *Streptococcus pneumoniae* serotype-specific polysaccharides in human urine. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19(8):1131-41.
- 13) Ricketson LJ, Wood ML, Vanderkooi OG, Macdonald JC, Martin IE, Demczuk WH, Kellner JD. Trends in asymptomatic nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Calgary, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2014 33:724-730.
- 14) Schwarz TF, Flamaing J, Rumke HC, *et al.* A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged ≥ 65 years. *Vaccine* 2011; 29:5195-5202.
- 15) Vanderkooi OG, Scheifele D, Girgenti D, *et al.* Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine pediatric vaccinations in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:72-77
- 16) Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, *et al.* Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics* 2010; 126(3):e493-505.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pprevnar^{MD} 13

Vaccin antipneumococcique triskaïdécavalent conjugué (protéine diphthérique CRM₁₉₇)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de Pprevnar 13 pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Pprevnar 13. Pour toute question au sujet de ce vaccin, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien, ou une infirmière.

AU SUJET DE CE VACCIN

Les raisons d'utiliser ce vaccin :

Pprevnar 13 est un vaccin antipneumococcique administré aux :

- **Enfants de 6 semaines à 5 ans**, pour aider à prévenir les maladies telles que la pneumonie bactériémique (infection des poumons et présence de bactéries dans le sang), la sepsie ou la bactériémie (présence de bactéries dans le sang), la méningite (inflammation autour du cerveau) et l'otite (infection des oreilles).
- **Enfants de 6 à 17 ans**, pour aider à prévenir les maladies telles que la pneumonie bactériémique (infection des poumons et présence de bactéries dans le sang), la sepsie ou la bactériémie (présence de bactéries dans le sang) et la méningite (inflammation autour du cerveau).
- **Adultes de 18 ans ou plus**, pour aider à prévenir les maladies telles que la pneumonie (infection des poumons), la pneumonie bactériémique (infection des poumons et présence de bactéries dans le sang), la sepsie ou la bactériémie (présence de bactéries dans le sang) et la méningite (inflammation autour du cerveau).

Les effets de ce vaccin :

Ce vaccin agit en aidant votre corps ou celui de votre enfant à fabriquer ses propres anticorps, qui le protègent contre des maladies causées par treize types de bactéries *Streptococcus pneumoniae*.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce vaccin :

Si vous ou votre enfant êtes allergique (hypersensible) aux substances actives, à tout autre ingrédient du produit ou à tout autre vaccin qui contient l'anatoxine diphthérique.

Les ingrédients médicinaux :

Les substances actives sont :

- 2,2 µg de saccharide pour les sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F;
- 4,4 µg de saccharide pour le sérotype 6B.

Elles sont conjuguées à la protéine vectrice CRM₁₉₇ et adsorbées sur du phosphate d'aluminium (0,125 mg d'aluminium).

Les ingrédients non médicinaux importants :

Chlorure de sodium, acide succinique, polysorbate 80 et eau pour injection.

La présentation :

Le vaccin est une suspension blanche pour injection, fournie en seringues préremplies unidoses (0,5 mL); aiguilles non fournies. Il se présente en boîtes de 1 seringue et de 10 seringues.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Faites particulièrement attention avec Pprevnar 13 si :

- vous ou votre enfant avez ou avez eu des problèmes médicaux après avoir reçu une dose de Pprevnar heptavalent ou de Pprevnar 13;
- vous ou votre enfant avez une forte fièvre;
- vous ou votre enfant avez un trouble de la coagulation.

Pprevnar 13 ne prévient que les maladies causées par les types de pneumocoque qui sont dans le vaccin.

Comme tous les vaccins, Pprevnar 13 ne protège pas toutes les personnes qui le reçoivent.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Pprevnar 13 dans les cas suivants :

Dites-le à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien si vous ou votre enfant prenez ou avez pris récemment un médicament quelconque, même un médicament en vente libre, ou avez reçu récemment un autre vaccin.

On a observé une augmentation du taux de convulsions, accompagnées ou non de fièvre, et de signes rappelant l'état de choc ou de collapsus lorsque Pprevnar 13 a été administré en même temps qu'Infanrix hexa.

Certains des effets mentionnés dans la section « Effets secondaires et mesures à prendre » peuvent influencer temporairement sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

INTERACTIONS AVEC CE VACCIN

Ne pas mélanger ce vaccin avec un autre vaccin ou produit dans la même seringue.

Des vaccins injectables différents doivent être injectés à des endroits différents.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

Posologie habituelle :

Le médecin ou l'infirmière injectera la dose recommandée du vaccin (0,5 mL) dans un muscle du bras ou de la cuisse.

Nourrissons et enfants

D'habitude, les enfants reçoivent 3 ou 4 doses du vaccin. Selon les recommandations officielles de votre province, un autre calendrier peut être utilisé par votre professionnel de la santé. Chaque dose sera administrée à un moment différent. Il est important de suivre les directives du médecin ou de l'infirmière pour que votre enfant reçoive toutes les doses nécessaires.

Les nourrissons prématurés de moins de 37 semaines de gestation doivent recevoir le vaccin suivant le même calendrier que les bébés nés à terme.

Prevnar 13 peut être administré en même temps que d'autres vaccins pour enfants, mais des points de vaccination différents doivent alors être utilisés. Prevnar 13 ne doit pas être mélangé avec un autre vaccin dans la même seringue.

Enfants et adolescents de 6 à 17 ans (avant le 18^e anniversaire)

Prevnar 13 est administré en dose unique chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans.

Adultes de 18 ans ou plus

Prevnar 13 est administré en dose unique chez les adultes de 18 ans ou plus, y compris les patients ayant reçu le vaccin antipneumococcique polysaccharidique.

La nécessité d'administrer une dose de rappel n'a pas été établie.

Populations particulières

Les personnes n'ayant jamais été vaccinées par Prevnar 13 qui sont exposées à un risque accru d'infection à pneumocoque (p. ex., celles qui sont atteintes de drépanocytose [une forme d'anémie] ou infectées par le VIH), y compris les patients qui ont déjà reçu le vaccin antipneumococcique polysaccharidique, peuvent recevoir une dose de Prevnar 13.

Les personnes ayant subi une greffe de cellules souches qui fabriquent le sang peuvent recevoir 3 injections, dont la première est administrée de 3 à 6 mois après la greffe, et qui doivent être espacées d'au moins 1 mois. Il est recommandé de recevoir une quatrième injection (dose de rappel) 6 mois après la troisième injection.

Surdose :

Une surdose de Prevnar 13 est peu probable à cause de sa présentation dans une seringue préremplie.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de retourner chez le médecin ou l'infirmière au moment prévu, demandez-lui quoi faire.

Si vous avez la moindre question au sujet de Prevnar 13, consultez votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les vaccins, Prevnar 13 peut causer des effets secondaires, mais les patients n'en ont pas tous.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour Prevnar 13 chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans.

Voici les effets secondaires les plus fréquents, soit ceux qui ont été observés chez au moins 1 enfant sur 10 :

- perte d'appétit,
- irritabilité,
- somnolence ou sommeil prolongé, sommeil agité ou sommeil réduit,
- fièvre; douleur, sensibilité, rougeur, enflure ou durcissement quelconques au point de vaccination.

Voici les effets secondaires fréquents, qui ont été observés chez au moins 1 enfant sur 100, mais chez moins de 1 enfant sur 10 :

- diarrhée, vomissements,
- éruption,
- fièvre > 39 °C, douleur ou sensibilité au point de vaccination qui gênent les mouvements.

Voici les effets secondaires peu fréquents, qui ont été observés chez au moins 1 enfant sur 1 000, mais chez moins de 1 enfant sur 100 :

- pleurs,
- convulsions (y compris des convulsions fébriles),
- urticaire ou éruption urticarienne,
- rougeur, enflure ou durcissement de > 7,0 cm au point de vaccination.

Voici les effets secondaires rares, qui ont été observés chez au moins 1 enfant sur 10 000, mais chez moins de 1 enfant sur 1 000 :

- épisode d'hypotonie-hyporéactivité (semblable à l'état de choc ou au collapsus),
- réaction d'hypersensibilité, y compris enflure du visage ou des lèvres, difficulté à respirer.

Chez les bébés très prématurés (nés à la 28^e semaine de grossesse ou plus tôt), les intervalles entre les respirations peuvent être plus longs qu'à l'habitude pendant 2-3 jours après l'administration du vaccin.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour Prevnar 13 chez les enfants et les adolescents de 5 à 17 ans.

Voici les effets secondaires les plus fréquents, soit ceux qui ont été observés chez au moins 1 enfant sur 10 (enfants ou adolescents de 5 à 17 ans) :

- perte d'appétit,
- irritabilité,

- douleur, sensibilité (y compris la restriction de mouvements), rougeur, enflure ou durcissement quelconques au point de vaccination,
- somnolence ou sommeil prolongé, sommeil agité ou sommeil réduit.

Voici les effets secondaires fréquents, qui ont été observés chez au moins 1 enfant sur 100, mais chez moins de 1 enfant sur 10 (enfants ou adolescents de 5 à 17 ans) :

- urticaire,
- fièvre.

Chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de drépanocytose ou infectés par le VIH, de même que chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans ayant reçu une greffe de cellules souches qui fabriquent le sang, la fréquence des effets secondaires était comparable à celle qu'on a relevée chez des enfants et des adolescents en bonne santé âgés de 5 à 17 ans, mais les effets suivants ont été très fréquents (> 1 enfant sur 10) : douleur musculaire, fatigue, maux de tête, douleur articulaire, vomissements, fièvre et diarrhée.

Les effets secondaires additionnels observés au sein des autres groupes d'âge peuvent aussi s'appliquer à ce groupe; ces effets n'ont peut-être pas pu être constatés en raison de la petite taille de l'échantillon de cette étude.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés pour Prevnar 13 chez les adultes âgés de 18 ans ou plus.

Voici les effets secondaires les plus fréquents, soit ceux qui ont été observés chez au moins 1 adulte sur 10 :

- perte d'appétit,
- maux de tête,
- diarrhée, vomissements (chez les adultes âgés de 18 à 49 ans),
- éruption,
- apparition/aggravation de douleurs articulaires;
- apparition/aggravation de douleurs musculaires,
- frissons; fatigue; douleur, sensibilité, rougeur, enflure ou durcissement quelconques au point de vaccination; douleur ou sensibilité au point d'injection qui gêne les mouvements du bras.

Voici les effets secondaires fréquents, qui ont été observés chez au moins 1 adulte sur 100, mais chez moins de 1 adulte sur 10 :

- vomissements (chez les adultes âgés de 50 ans ou plus),
- fièvre.

Voici les effets secondaires peu fréquents, qui ont été observés chez au moins 1 adulte sur 1 000, mais chez moins de 1 adulte sur 100 :

- nausées,
- réaction d'hypersensibilité, y compris enflure du visage ou des lèvres, difficulté à respirer,
- enflure des ganglions lymphatiques (lymphadénopathie) dans la région du point d'injection.

Chez les adultes (≥ 18 ans) infectés par le VIH ou ayant reçu une greffe de cellules souches qui fabriquent le sang, la fréquence des effets secondaires était comparable à celle qu'on a relevée chez des

adultes (≥ 18 ans) en bonne santé. Toutefois, la fièvre a été très fréquente (> 1 adulte sur 10).

D'autres effets secondaires ont été constatés avec Prevnar 13 depuis qu'il est sur le marché :

- enflure des ganglions lymphatiques (lymphadénopathie) dans la région du point de vaccination,
 - réaction anaphylactique ou anaphylactoïde, y compris état de choc (collapsus cardiovasculaire),
 - œdème de Quincke, érythème polymorphe,
 - dermatite, urticaire ou démangeaisons au point de vaccination.
- Veillez en parler avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez la moindre question ou préoccupation. Si un effet secondaire quelconque devient grave ou que vous remarquez un effet secondaire non mentionné dans ce dépliant, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | |
|--|--|---|-------------------|
| Symptôme / effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | |
| | | Seulement dans les cas sévères | Dans tous les cas |
| Fréquent | Diarrhée; vomissement | ✓ | |
| | Éruption | ✓ | |
| | Fièvre de plus de 39 °C | | ✓ |
| | Enflure au point de vaccination | ✓ | |
| Peu fréquent | Convulsions | | ✓ |
| Rare | Épisode d'hypotonie-hyperactivité (semblable à l'état de choc ou au collapsus) | | ✓ |
| | Réaction d'hypersensibilité y compris enflure du visage et difficulté à respirer | | ✓ |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de Prevnar 13, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE VACCIN

À garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver le vaccin au réfrigérateur (2-8 °C).

Ne pas congeler.

N'utilisez pas Prevnar 13 après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux d'égout ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin.

Ces mesures visent à protéger l'environnement.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des vaccins, l'Agence de la santé publique du Canada recueille des exposés de cas sur les effets secondaires suivant l'immunisation.

À l'intention des professionnels de la santé :

Si un patient souffre d'un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de **votre province ou territoire**.

À l'intention du grand public :

Advenant que vous ayez un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez demander à votre médecin, infirmière/infirmier ou pharmacien/pharmacienne de remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI).

Pour toute question ou si vous éprouvez des difficultés à communiquer avec votre unité locale des services de santé, veuillez communiquer directement avec la Section de la sécurité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada :

par téléphone sans frais : 1-866-844-0018

par télécopieur sans frais : 1-866-844-5931

par courriel : caefi@phac-aspc.gc.ca

par Internet : <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php>

par la poste :

Section de la sécurité des vaccins

Agence de la santé publique du Canada

LP 6502A

130, chemin Colonnade

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement de l'effet secondaire, veuillez consulter votre professionnel de la santé avant de communiquer avec l'Agence de la santé publique du Canada. L'Agence de la santé publique du Canada ne prodigue pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, à l'adresse www.pfizer.ca ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada SRI, au 1-800-463-6001 (Information pharmaceutique).

Pfizer Canada SRI a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 8 août 2019