

SYNTHÈSE DE LA RECOMMANDATION VACCINALE

Place du vaccin SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

mars 2018

À la demande du ministère des Solidarités et de la Santé et dans le cadre de la procédure d'accès au marché sollicité par le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) pour le vaccin contre le pneumocoque SYNFLORIX™, la Haute Autorité de santé (HAS) émet des recommandations sur la place de ce vaccin dans le cadre de la stratégie de prévention actuelle vis-à-vis des infections à pneumocoques chez l'enfant en France.

À l'issue de l'évaluation menée, la HAS recommande de ne pas intégrer le vaccin SYNFLORIX™ à la stratégie vaccinale établie dans le contexte spécifique français.

STRATÉGIE DE PRÉVENTION ACTUELLE DES INFECTIONS A PNEUMOCOQUES EN FRANCE CHEZ L'ENFANT

Le pneumocoque

Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est à l'origine de plusieurs pathologies incluant des infections invasives (méningite, septicémie, pneumonie avec bactériémie) et des infections non invasives (pneumonie communautaire sans bactériémie, otite moyenne aiguë et sinusite). On distingue plus de 95 sérotypes différents dont certains sont responsables d'infections invasives. Le pneumocoque colonise très fréquemment le rhinopharynx des enfants de moins de 5 ans et se transmet par voie aérienne, la gorge des enfants étant la principale source de contamination des adultes.

Stratégie de prévention des infections à pneumocoques chez l'enfant

La stratégie de prévention des infections à pneumocoques chez l'enfant repose aujourd'hui sur la vaccination par le vaccin conjugué 13-valent (PREVENAR 13®) chez :

- l'ensemble des enfants de moins de 2 ans incluant les prématurés et les nourrissons à risque élevé¹ d'infections à pneumocoques ;
- les enfants de 2 ans à moins de 5 ans immunodéprimés ou à risque élevé¹ d'infections à pneumocoques.

La vaccination avec PREVENAR 13® comprend une première dose recommandée à l'âge de 2 mois suivie d'une seconde dose à 4 mois et d'une dose de rappel à 11 mois.

Des schémas vaccinaux établis en fonction de l'âge de la vaccination sont précisés dans le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales.

¹ en raison d'une maladie sous-jacente.

Par ailleurs, un schéma de vaccination renforcé comportant 4 doses du VPC 13 (à 2, 3 et 4 mois suivies d'une dose de rappel à l'âge de 11 mois) est recommandé chez les prématurés et les nourrissons à risque élevé d'IP.

Chez les enfants de plus de 2 ans immunodéprimés ou à risque élevé d'IP en raison d'une maladie sous-jacente, la vaccination est également recommandée avec l'utilisation de schémas de vaccination intégrant le vaccin conjugué 13-valent et le vaccin polysidique 23-valent (cf. calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales).

Les vaccins conjugués contre le pneumocoque

En France, le premier vaccin pneumococcique conjugué contenant 7 sérotypes, PREVENAR® (VPC 7), a été disponible dès 2003 et remplacé en 2010 par le vaccin conjugué contenant 13 sérotypes, PREVENAR 13® (VPC 13).

A ce jour, PREVENAR 13® est le seul vaccin recommandé en France pour la primo-vaccination et le rappel contre les infections à pneumocoques chez le nourrisson.

SYNFLORIX™ est un vaccin pneumococcique conjugué 10-valent (VPC 10) (contenant les sérotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) qui dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe depuis 2009. Son indication d'AMM européenne actuelle est « l'immunisation active contre les maladies invasives, la pneumonie et les otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* (Sp) chez les **nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans** ».

Tableau 1. Composition des vaccins pneumococciques conjugués

Vaccins	Sérotypes communs	Sérotypes additionnels		Protéine porteuse
PREVENAR®* (VPC 7)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F			Toxine diphtérique modifiée CRM 197
SYNFLORIX™ (VPC 10)		1, 5, 7F		Protéine-D d' <i>H. influenzae</i> non-typable (sauf 18C, 19F) Anatoxine tétanique (18C) Anatoxine diphtérique (19F)
PREVENAR 13® (VPC 13)		1, 5, 7F	3, 6A, 19A	Toxine diphtérique modifiée CRM 197

* arrêt de commercialisation en 2010

Le schéma vaccinal établi par l'AMM de SYNFLORIX™™ chez les **nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois** repose sur :

- Un schéma de primo-vaccination en 3 doses suivi d'un rappel (3+1) avec une première dose généralement administrée à l'âge de 2 mois et un intervalle d'au moins un mois entre les doses suivantes puis une dose de rappel préférentiellement administrée entre 12 et 15 mois (et au moins 6 mois après la dernière dose de la primo-vaccination).
- Un schéma alternatif de primo-vaccination en 2 doses (2+1) dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, avec une première dose qui peut être administrée au plus tôt à l'âge de 6 semaines, suivie d'une deuxième dose administrée 2 mois plus tard puis d'une dose de rappel préférentiellement administrée entre 12 et 15 mois (et au moins 6 mois après la dernière dose de la primo-vaccination).

ÉPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS A PNEUMOCOQUES

L'introduction de la vaccination généralisée des nourrissons de moins de 2 ans dans le calendrier vaccinal a considérablement modifié l'épidémiologie des infections invasives à pneumocoque (IIP).

Si l'introduction du vaccin PREVENAR® (7-valent) en 2003 a permis une diminution très importante de l'incidence des IIP liées aux sérotypes vaccinaux chez l'enfant, cette diminution a été en grande partie compensée par une augmentation importante de l'incidence des IIP dues à des sérotypes non vaccinaux et en particulier des sérotypes 19A, 7F et, dans une moindre mesure, du sérotype 1.

Le phénomène de remplacement sérotypique induit par la vaccination, et dont le 19A était le principal responsable, a conduit à une augmentation globale de l'incidence des IIP entre la période pré-vaccinale 2001-2002 et 2009, et seule la modification du calendrier des vaccinations en 2010 recommandant la vaccination par le PREVENAR 13[®] (13-valent) - incluant les 3 sérotypes les plus impliqués dans le phénomène de remplacement (19A, 1 et 7F) - à la place du PREVENAR[®] (7-valent) a permis d'inverser la tendance.

Depuis l'introduction de la vaccination par PREVENAR 13[®] chez les nourrissons, on constate d'après les données jusqu'à fin 2016 :

- Une **diminution des infections invasives dans toutes les classes d'âge** : chez les nourrissons de moins de 2 ans (essentiellement effet direct) mais également dans les classes d'âge non ciblées par la vaccination (effet indirect) et, en particulier, chez les adultes de plus de 65 ans marquant **l'effet indirect et collectif de la vaccination par le biais d'une réduction importante du portage rhino-pharyngé** des sérotypes vaccinaux des pneumocoques chez les enfants vaccinés et par le remplacement par des sérotypes dans l'ensemble moins pathogènes ;
- Une modification de la distribution des sérotypes des souches invasives de Sp marquée par :
 - Une forte diminution des sérotypes vaccinaux et une augmentation de la proportion de nombreux et divers sérotypes non vaccinaux mais **sans émergence ni prééminence d'un ou plusieurs sérotypes particuliers** ;
 - Une **diminution de la part des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines** isolés actuellement.
- Une modification de l'âge de survenue des IIP, qui touchent désormais les individus de plus de 5 ans dans plus de 90 % des cas ;
- En termes de santé publique, **l'impact de la vaccination sur le portage des différents sérotypes est devenu le centre des problématiques concernant le pneumocoque.**

DONNÉES DISPONIBLES AVEC LE VACCIN SYNFLORIX™

Un développement clinique et un recul d'utilisation importants

Le SYNFLORIX™ a fait l'objet d'un important programme de développement clinique et est utilisé depuis 2010 dans de nombreux pays, notamment en Amérique latine, dans le cadre de programmes de vaccination généralisée des nourrissons. En Europe, certains pays ont fait le choix d'une utilisation exclusive du VPC 13 ou du VPC 10 tandis que d'autres recommandent les 2 vaccins de manière équivalente.

Le vaccin SYNFLORIX™ – Une efficacité sur les IP démontrée

Une efficacité sur les sérotypes vaccinaux démontrée

- Le vaccin SYNFLORIX™ induit une réponse immunitaire supérieure au seuil de protection sur les sérotypes vaccinaux similaire à celles des autres vaccins pneumococciques ;
- Les titres en anticorps obtenus avec le SYNFLORIX™ sont toutefois inférieurs à ceux obtenus avec PREVENAR[®] pour l'ensemble des sérotypes vaccinaux à l'exception du sérotype 19F et inférieurs à ceux obtenus avec PREVENAR 13[®] pour la plupart des sérotypes vaccinaux ainsi que pour les sérotypes 19A et 6A (peu d'études conduites comparativement à PREVENAR 13[®]).
- Il a démontré son efficacité clinique vis-à-vis des IIP et des pneumonies dues aux sérotypes vaccinaux.

Une protection croisée plus discutée

- Un certain degré de protection croisée (efficacité sur les sérotypes non vaccinaux) a été observé dans les études d'immunogénicité et dans les études observationnelles (avec une ampleur variable) menées chez les enfants de moins de 5 ans. Toutefois, il n'existe pas de preuve d'efficacité clinique sur les IIP dues au sérotype 19A dans les essais cliniques ni de données d'efficacité de protection croisée sur le portage rhinopharyngé.

- Les données de surveillance épidémiologique dans les pays ayant introduit le VPC 10 confirment l'efficacité de SYNFLORIX™ et la réduction importante des IIP dues aux sérotypes vaccinaux chez les enfants de moins de 5 ans. Ces données sont cependant en faveur d'un impact très limité de la vaccination par le VPC 10 sur l'acquisition du portage rhinopharyngé du sérotype 19A et sur la réduction des IIP dues au sérotype 19A chez les personnes de plus de 65 ans.

Le profil de sécurité du vaccin SYNFLORIX™ est comparable à celui des autres vaccins pneumococciques.

L'OMS reconnaît l'effet substantiel des deux vaccins conjugués sur les pneumonies, les IIP dues aux souches vaccinales et le portage rhino-pharyngé. L'OMS souligne également le bénéfice supplémentaire du vaccin conjugué 13-valent dans les contextes où la part des maladies attribuables au sérotype 19A ou au sérotype 6C est importante, comme cela a été le cas en France avant l'introduction du PREVENAR 13® puisque ce sérotype représentait entre 2007 et 2009 jusqu'à 26,5 % des IIP chez l'enfant de moins de 5 ans et 14,9 % de ces infections tous âges confondus.

PLACE DE SYNFLORIX™ DANS LA STRATÉGIE VACCINALE ACTUELLE CONTRE LE PNEUMOCOQUE CHEZ L'ENFANT

Bien qu'il existe un intérêt à élargir l'offre de vaccins contre le pneumocoque chez l'enfant à la fois dans une perspective de mise en concurrence mais aussi pour éviter les situations éventuelles de tensions d'approvisionnement ou de pénurie, la HAS considère que les données épidémiologiques françaises et internationales **ne sont pas actuellement en faveur** de l'utilisation de SYNFLORIX™ dans la stratégie de prévention des infections à pneumocoques dans le contexte spécifique français.

La HAS est défavorable à l'intégration du vaccin SYNFLORIX™ dans le calendrier vaccinal français

- La couverture sérotypique théorique du vaccin SYNFLORIX™ sur les IIP est proche de celle du PREVENAR® mais reste inférieure de plus de 10 % à celle du PREVENAR 13® dans la majorité des classes d'âge en 2016 ;
- La persistance à la fois dans le portage et au sein des IIP du sérotype 19A, porteur de résistance aux antibiotiques et principal responsable du phénomène de remplacement sérotypique observé en France avec la vaccination par PREVENAR®, justifie l'attention particulière portée à l'impact potentiel du VPC 10 sur ce sérotype et au risque de son éventuelle ré-émergence en France ;
- Le vaccin SYNFLORIX™ n'a pas démontré d'efficacité clinique sur les IIP dues au sérotype non vaccinal 19A dans les essais cliniques ni d'efficacité sur le portage rhinopharyngé en termes de protection croisée ;
- Dans les pays ayant introduit le vaccin SYNFLORIX™, les données sont en faveur d'un impact très limité de la vaccination à la fois sur l'acquisition du portage rhinopharyngé du sérotype 19A et sur la réduction des IIP dues au sérotype 19A chez les personnes de plus de 65 ans qui représentent désormais les populations les plus touchées par les infections à pneumocoques.

La HAS considère donc **qu'il n'y a pas lieu d'intégrer la vaccination par SYNFLORIX™ dans le cadre de la stratégie de prévention des infections invasives à pneumocoques chez l'enfant dans le contexte spécifique français.**

Cette **position pourrait cependant être réévaluée** dans le cadre d'une **utilisation transitoire, à titre exceptionnel, notamment en cas de tensions d'approvisionnement ou de pénurie** de vaccin PREVENAR 13® qui reste le seul vaccin contre le pneumocoque recommandé chez le nourrisson.

