

Vaccination des adultes contre les infections à pneumocoque:

Réflexions et conclusions du groupe de travail du HCSP

Présentation à la réunion de la commission de prévention de la SPILF du 4 mai 2017

Enjeux

- Infections à pneumocoque (IP) nombreuses chez l'adulte.
 - Infections invasives (IIP): bactériémies, méningites,...
 - Pneumonies (PP) diagnostic de certitude rare.
- Le risque d'IP
 - faible dans la population standard, mais s'accroît avec l'âge (LR).
 - Certaines pathologies exposent à un risque plus élevé (MR).
 - Les immunodéprimés sont à risque très élevé (HR) notamment d'IIP.
- Nous disposons de 2 vaccins:
 - Le vaccin polysidique 23-valent = VPP23
 - Le vaccin conjugué 13-valent = VPC13 qui a obtenu relativement récemment son AMM chez l'adulte.

CONTEXTE VACCINAL, IMPACT ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Contexte

- Vaccination des nourrissons par vaccins conjugués
 - Heptavalent = VPC7, depuis 2006,
 - 13-valent = VPC13, depuis 2010.
- Effet des vaccins conjugués sur le **portage**.
Impact de la vaccination des nourrissons sur
l'épidémiologie des infections chez l'adulte :
réduction de la proportion des infections dues
aux sérotypes vaccinaux par **effet de groupe**.

Recommandations antérieures pour les adultes

- Pas de recommandation du VPP23 chez l'adulte âgé.
- Pas de recommandation en fonction de l'âge.
- Recommandations en fonction de l'existence d'une **pathologie sous-jacente** dès l'âge de 5 ans
 - **Risque élevé** (BPCO, I cardiaque...) : VPP23
 - **Risque très élevé** (aspléniques à risque d'OPSI, immunodéprimés) : VPP23 suivi de VPC13 (8 semaines plus tard au moins).

Adultes à risque élevé d'IIP non immunodéprimés

Les patients atteints des maladies ou conditions sous-jacentes

- Insuffisance respiratoire chronique :
bronchopneumopathie obstructive, emphysème,
- Asthmes sévères sous traitement continu,
- Cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque,
- Insuffisance rénale,
- Hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non,
- Diabète non équilibré par le simple régime,
- Brèche ostéo-méningée ou implant cochléaire (NB : concerne également les candidats à une implantation)

Sont considérés comme à risque élevé d'IIP et il est recommandé de les vacciner par le VPP23 (1 fois).

Immunodéprimés (à **très haut risque d'IIP**)

- **Les patients suivants :**
 - Aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytaires majeurs),
 - Patients atteints de déficits immunitaires héréditaires,
 - Patients infectés par le VIH quel que soit le statut immunologique,
 - Patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne,
 - Transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide,
 - Greffés de cellules souches hématopoïétiques,
 - Patients traités par immunosuppresseurs, biothérapies et/ou corticothérapie pour maladie auto-immune ou inflammatoire chronique,
 - Patients atteints de syndrome néphrotique.
- **... sont considérés comme à très haut risque d'IIP et il est recommandé de les vacciner par VPC13, suivi 8 semaines plus tard (au moins) par VPP23.**

Immunodéprimés (à **très haut risque d'IIP**)

- **Les patients suivants :**
 - Aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytaires majeurs),
 - Patients atteints de déficits immunitaires héréditaires,
 - Patients infectés par le VIH quel que soit le statut immunologique,
 - Patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne,
 - Transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide,
 - Greffés de cellules souches hématopoïétiques,
 - Patients traités par immunosuppresseurs, biothérapies et/ou corticothérapie pour maladie auto-immune ou inflammatoire chronique,
 - Patients atteints de syndrome néphrotique.
- **Sont considérés comme à très haut risque d'IIP et il est recommandé de les vacciner par VPC13, suivi 8 semaines plus tard (au moins) par VPP23.**

Epidémiologie

- Impact de la vaccination des nourrissons sur le **nombre des IIP et les caractères sérotypiques** des souches.
- VPC7 jusqu'en 2009 puis VPC13
- en 2015, **réduction de l'incidence des IIP** de 43% chez les personnes âgées de 15 à 64 ans et de 38% chez les personnes âgées de plus de 64 ans , comparées à celles de 2008-2009 (dernières années de l'utilisation du VPC-7).
- Réduction des IP de sérotype vaccinal (VPC13), mais expansion des sérotypes non vaccinaux...

DONNÉES DE LA LITTÉRATURE RÉCENTE

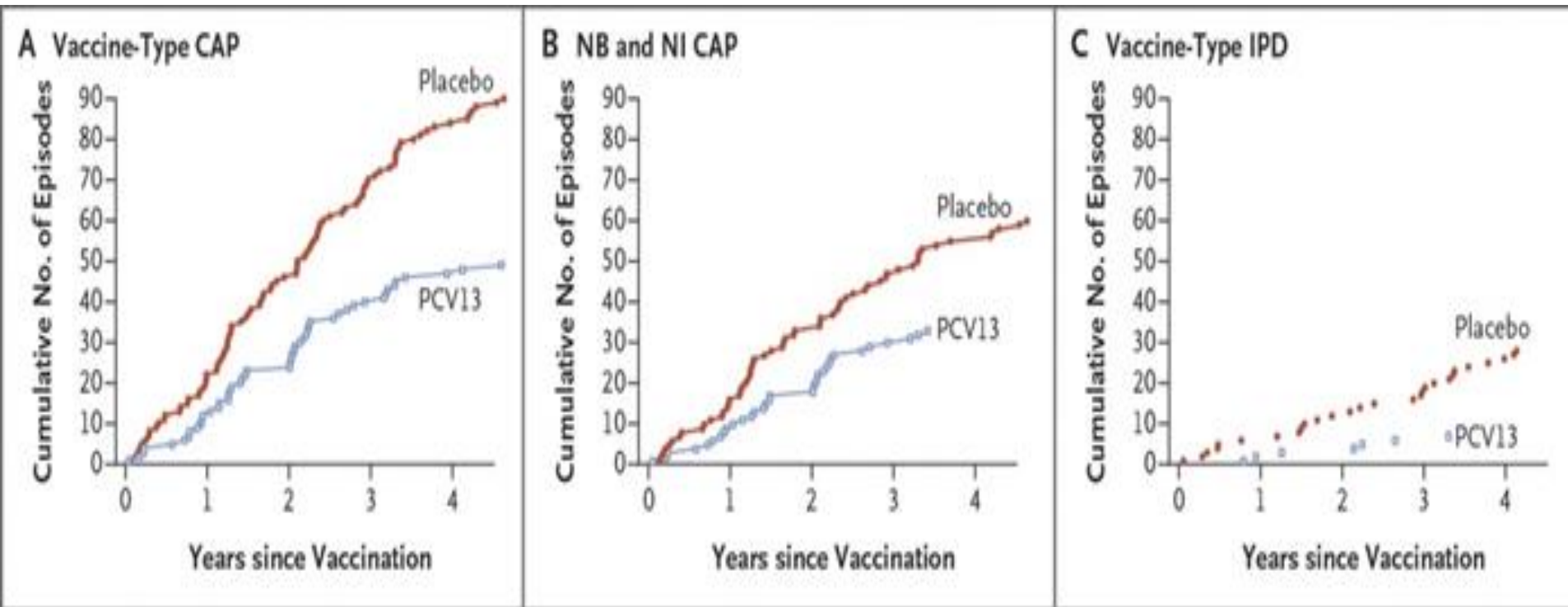
CAPITA (1)

- Etude prospective randomisée en population générale ≥ 65 a effectuée en Hollande pour évaluer **l'efficacité du VPC13 vis-à-vis des PP et des IP**.
Etude close après identification de ≥ 130 cas de PP.
- Critère d'évaluation: **protection vis-à-vis des pneumonies de sérotype vaccinal = 45,56%** (45% pour les pneumonies simples; 75% pour les IPP).
Vis-à-vis des PP tous sérotypes, l'efficacité est de 30,5%.
- Pneumopathies toutes causes confondues, pas d'efficacité.
- Pas d'incidence sur la mortalité.

CAPITA (2)

- **Efficacité/âge** [Van Werkhoven] : efficacité pour personnes vaccinées à 65 ans = 65%. Entre 65 et 75 ans = 49,3% . Entre 75 et 85 = 40,5%. Inévaluable après 85 ans.
- **Durée de protection**[Patterson]: l'étude actuarielle montre que, chez les vaccinés, les PP de sérotype vaccinal (SV) restent constamment en nombre significativement inférieur à celui des PP SV chez les non-vaccinés tout au long de l'étude (> 4 ans).

Evolution de la protection vaccinale vis –à-vis des pneumonies communautaires en général, des PP non –bactériémiques et non – invasives et des IIP



Patterson S, Webber C, Patton M, Drews W, Huijts SM et al. Post hoc assessment of duration of protection in CAPITA. *Trials in Vaccinology* 2016 ; 5: 92-6.

Vaccins polysidiques: données de la littérature (1)

- Méta-analyses de Moberley 2008 et 2013 (Cochrane). Efficacité sur les IIP estimée à 74% (56 – 95%) chez immunocompétents. Efficacité sur les PP variable suivant les études et les populations traitées.
- Etude d'Andrews (population adulte britannique ≥ 65 ans vaccinée par VPP23 depuis 2005: couverture vaccinale passée de 30 à 75% entre 2005 et 2010) sur les IIP. Efficacité vaccinale tous sérotypes confondus = 48% . Maintien de l'efficacité jusqu'à 5 ans. Réduction en fonction de l'âge. Efficacité vis-à-vis des sérotypes vaccinaux 65%.

Données de la littérature VPP23 (2)

- Méta-analyse de Falkenhorst (2016). Estimation à 73% de l'efficacité du VPP23 vis-à-vis des IIP de sérotypes vaccinaux et entre 37 et 64% vis-à-vis des PP. Forte couverture sérotypique qui le rendrait plus performant que le VPC13. Maintien des recommandations de vaccination par VPP23 à partir de 60 ans.
- Etude de Suzuki (2017). L'effectiveness du VPP23 est estimée sur les PP en général par « test négative design » à 27,4% et sur les PP de sérotype vaccinal à 33,5%.

MODÉLISATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE.

Modélisation médico-économique de la vaccination pneumococcique des adultes

- Travail réalisé par l'Université d'Anvers (Adriaan Blommaert et Philippe Beutels) dans le cadre d'un appel d'offres du HCSP
- En collaboration avec Santé publique France (Agnès Lepoutre et Daniel Lévy-Bruhl)
- Et les membres du groupe de travail ad hoc du CTV

Le modèle

- Modèle de transition statique déterministe
- Stratifié sur l'âge et le niveau de risque
- Population prise en compte : 18-84 ans (pas de données d'efficacité des vaccins au-delà)
- Source de données
 - Données de surveillance jusqu'en 2014
 - Données d'études publiées
 - Données non publiées d'études françaises (CAPA, CAPECO, CAPECOST)*
 - « Dires d'experts »

* Merci à leurs auteurs (Serge Gilbert, Henri Partouche, Gerard de Pourville)

Scénarios de vaccination

Scenario	Vaccination 65 ans et +	Vaccination des sujets à risque immunocompetents 18 ans et +
Sc0 (statu quo)		PPV23
Sc1	PCV13	-
Sc2	PPV23	-
Sc3	PCV13 & PPV23	-
Sc4	-	PCV13
Sc5	-	PCV13 & PPV23
Sc6	PCV13 & PPV23	PCV13 & PPV23

+ dans tous les scénarios : vaccination des sujets à haut risque avec PCV13 + PPV23
+ scenario 11 : SC0 mais avec couverture vaccinale de 60 %

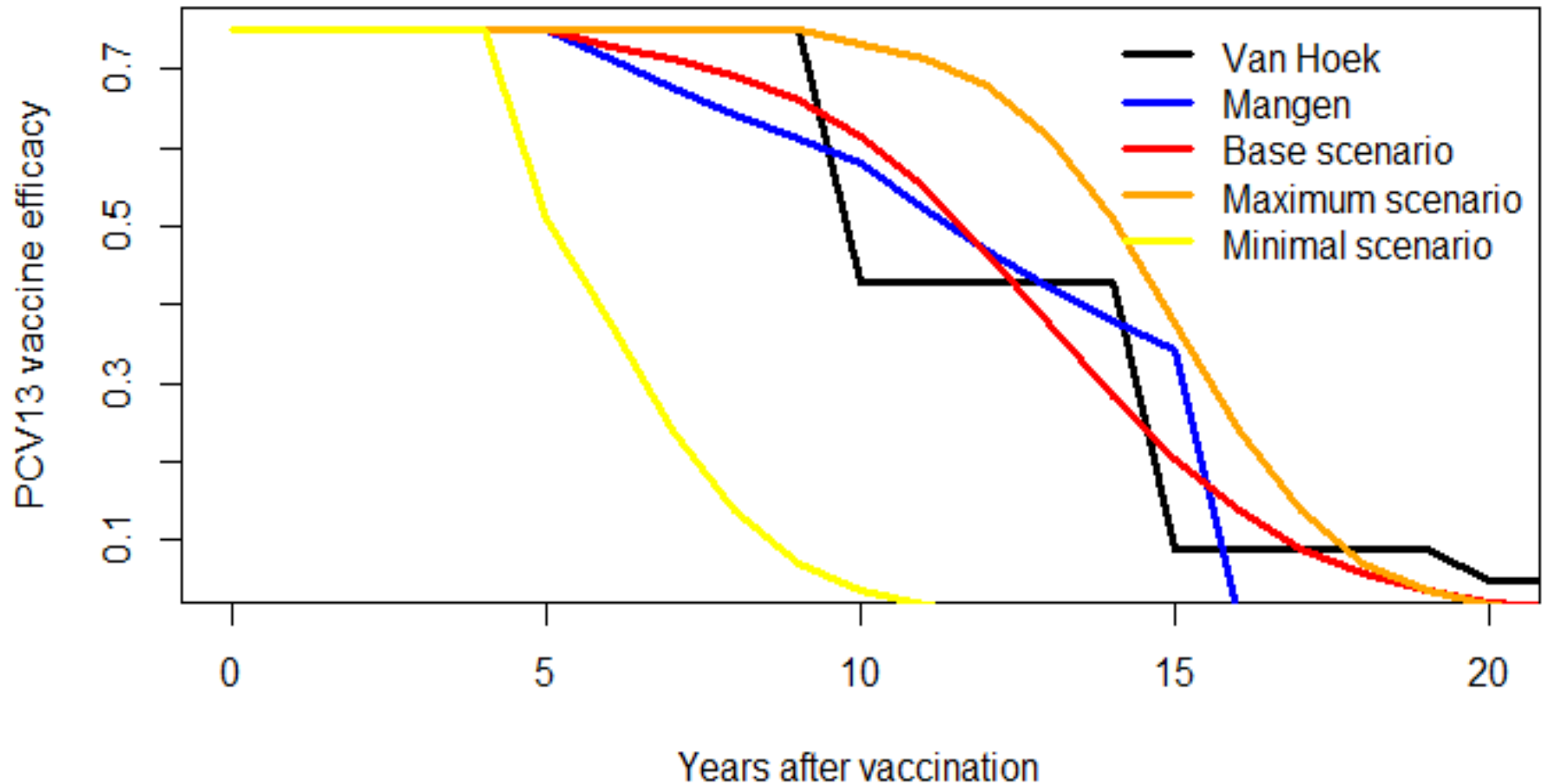
Introduction des stratégies vaccinales

- **Introduction sur 10 ans** des vaccinations de la stratégie retenue,
- **+ suivi des cohortes** jusqu'au décès des sujets de la dernière cohorte, avec:
 - Couverture vaccinale estimée à 60 % dans tous les scénarios sauf Sc0 (estimation de 20 %)
 - Rattrapage pendant 3 ans puis vaccination des seuls entrants => 20 % pendant chacune des 3 premières années
- **Comparaison des stratégies** proposées à la stratégie Sc0 (statu quo),
 - Ajout d'un scénario Sc11 : Sc0 mais avec une CV à 60 %

Efficacité de la protection pendant les 2 premières années

	PCV13: vaccin 13 valents	PPV23: vaccin polysidique 23 valents
Prix	€55.22	€12.46
Efficacité contre les formes invasives (IPD)	75% (41%-91%)	61% (42%- 74%)
Efficacité contre les pneumonies non bactériémiques (non B-CAP)	45% (14%-65%)	30 %
Chez les sujets immunodéprimés (groupe à haut risque)	Oui • 78% de l'efficacité chez les immunocompetents pour IIP. • 65% de l'efficacité chez les immunocompetents pour les PAC non bactériémiques.	Non

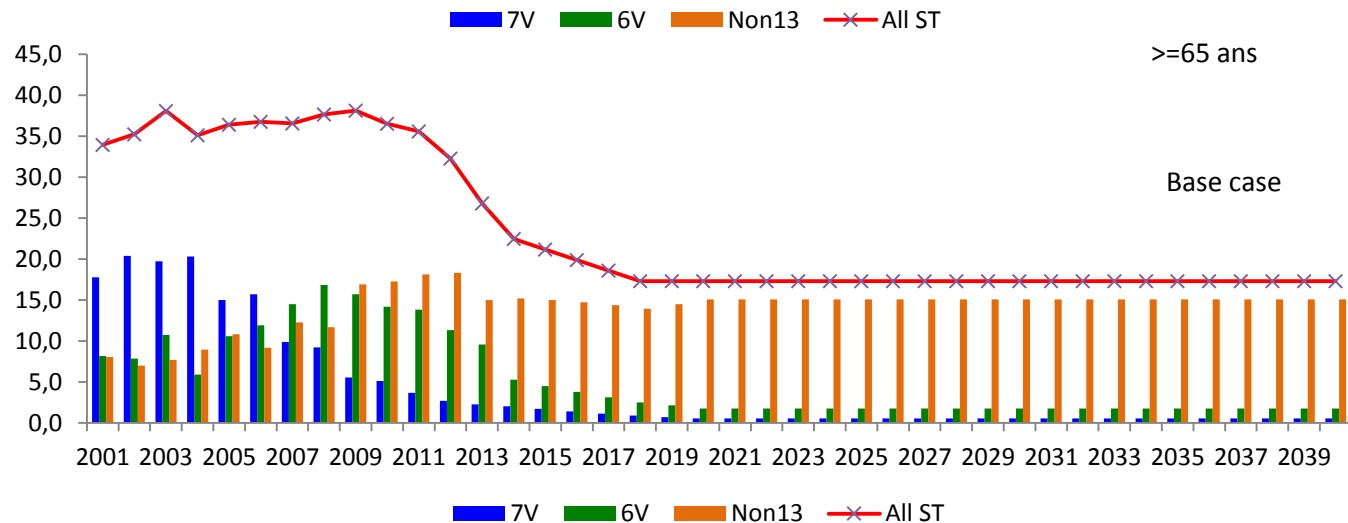
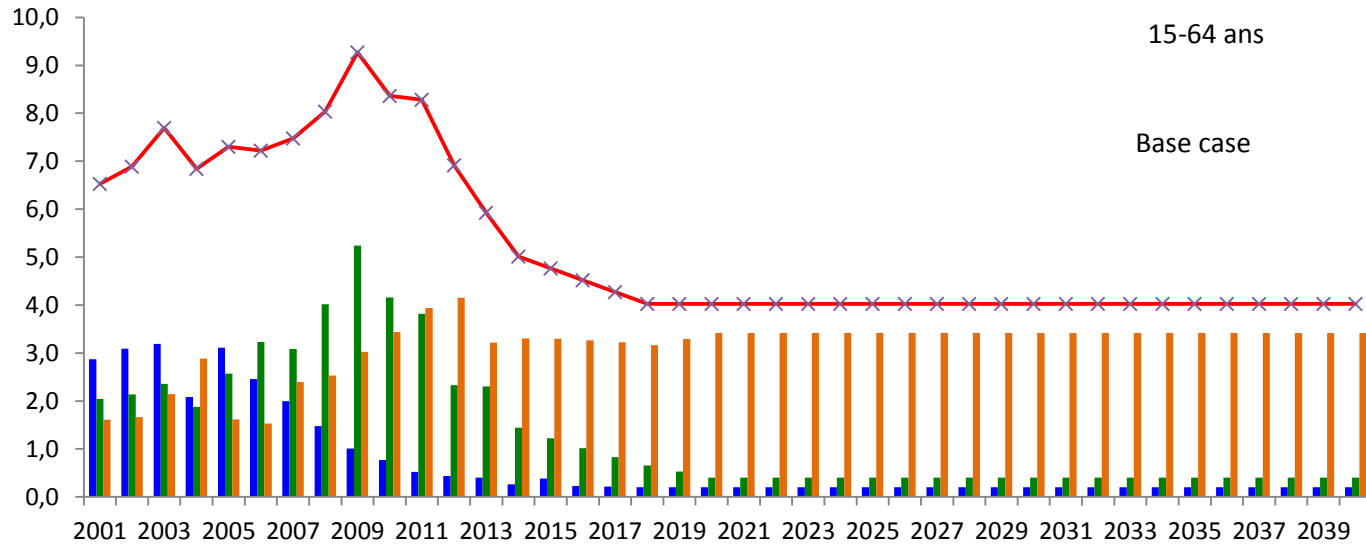
Durée de protection du PCV13



Incidence rates per100 000 pop.	Age			Sources
	18-64	≥ 65	All ≥ 18	
Infections invasives				Epibac, 2014 & SIIPA pour le calcul des incidences des IPD IR dans les groupes à rsque
Population générale	5,6	23,8	10,0	
Population à faible risque	2,7	12,8	4,4	
Population à risque modéré	19,0	29,4	25,3	
Population à haut risque	259,5	272,8	265,7	
Pneumonies non bactériémiques hospitalisées				Source : Epibac et ratio B /non B pneumonies à pneumocoque à partir de Said et al
Population générale	15,0	68,1	27,6	
Population à faible risque	7,1	36,7	12,2	
Population à risque modéré	50,7	84,2	71,0	
Population à haut risque	692,8	770,8	729,5	
<u>Non B CAP (ambulatoire)</u>				Source : estimation de CAPECO and % dues aux pneumocoques de Said et al
Population générale	131,5	214,7	151,3	
Population à faible risque	109,7	113,7	110,4	
Population à risque modéré	346,3	352,5	350,1	
Population à haut risque	702,7	770,8	734,8	

Evolution de l'incidence par groupe d'âge et couverture sérotypique

couverture sérotypique, projections



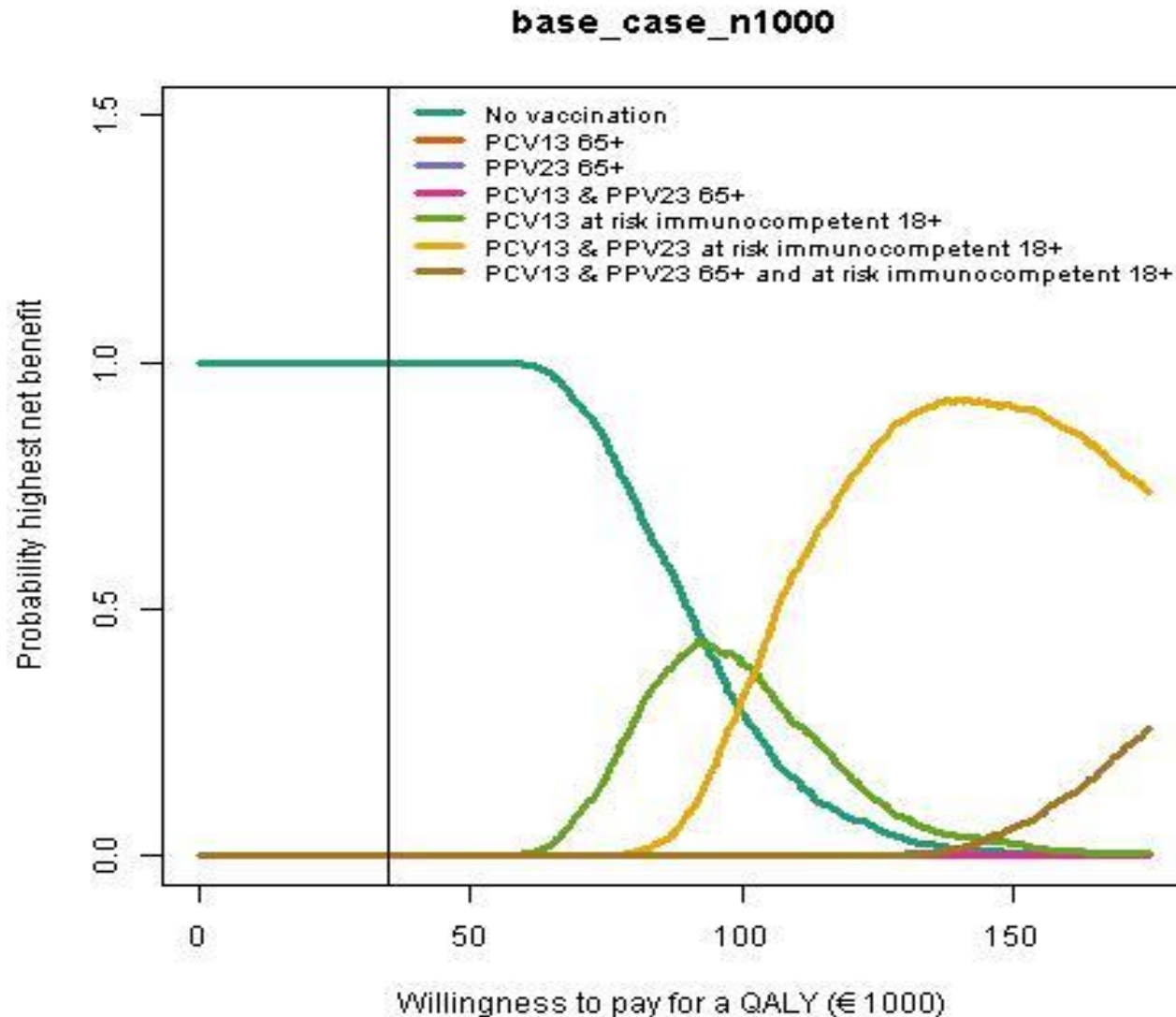
2017 Pneumococcal burden model based: mean (Sc0)

In all risk groups combined				
Age	18-49 years	50-64 years	65-84 years	18-84 years
Age-risk group size	25,738,654	12,379,418	10,013,423	48,131,495
Meningitis cases	92	122	106	320
Hearing loss cases	10	12	10	32
Neurological sequelae cases	10	12	10	32
Pneumococcal pneumonia hospitalisations	3,136	4,128	7,247	14,511
Outpatient pneumococcal pneumonia cases	30,830	19,284	21,120	71,234
Deaths meningitis	6	21	26	53
Pneumonia deaths	172	216	1,163	1,552
Total deaths	179	237	1,189	1,606
Discounted quality adjusted life years lost	3,988	3,778	9,185	16,950
Total life years lost discounted	3,841	3,989	12,221	20,051
Direct health care costs discounted	38,856,648	44,644,953	69,018,022	152,519,623

Avoided disease burden and cost-effectiveness compared to reference Sc0 (PPV23: 30% VE against CAP)

Avoided	SC1	SC2	SC3	SC4	SC5	SC6	SC11
Pneumococcal CAP hospitalisations	6,304	2,912	8,469	4,347	5,546	11,261	5,147
Outpatient pneumococcal CAP cases	17,670	8,434	23,371	18,841	22,372	37,046	8,087
Deaths meningitis	36	22	52	24	33	67	31
Pneumonia deaths	1,038	482	1,392	614	806	1,673	588
Total deaths	1,074	504	1,444	638	840	1,740	619
Discounted total life years lost	8,129	4,916	11,605	5,816	7,950	15,333	6,858
Discounted QALY lost	6,094	3,707	8,701	4,617	6,272	11,950	5,749
Direct health care costs discounted (€)	44,898,959	25,838,852	63,867,374	38,606,806	51,594,627	91,501,630	46,688,561
Total vaccination costs (vaccine program, administration and purchase) discounted	-912,542,500	-382,931,528	-1,294,381,950	-442,781,345	-612,876,892	-1,571,204,814	-213,223,062
ICER discounted	147,267	96,999	143,266	89,679	90,461	125,197	29,178

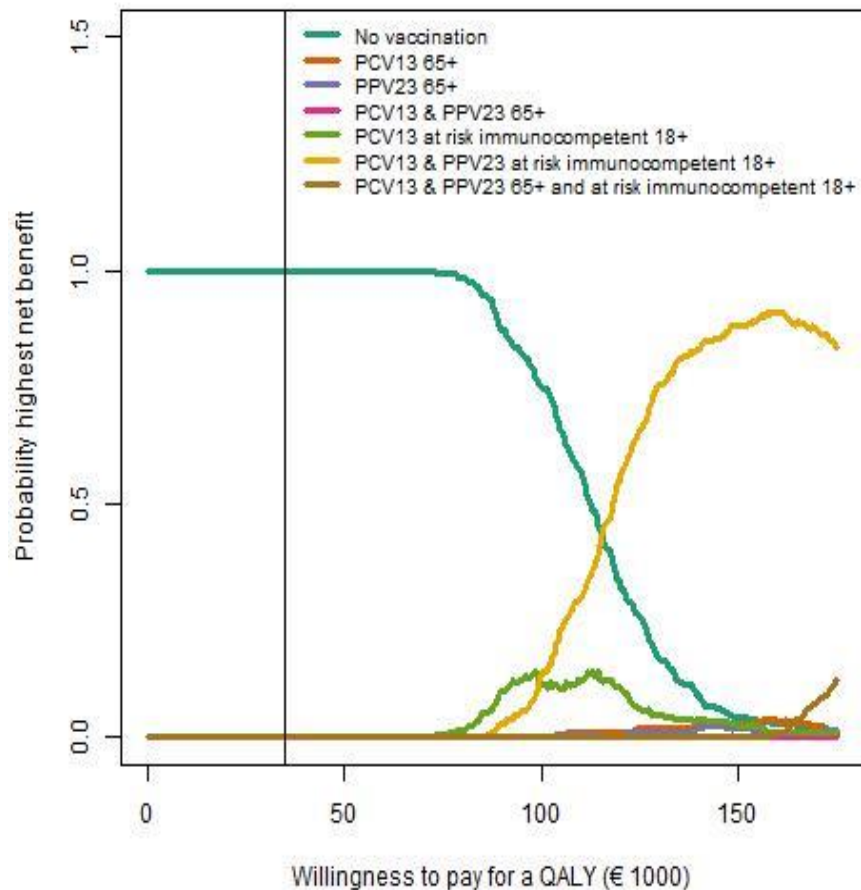
Résultats – Scénario de base



Analyse de sensibilité : durée de la protection du PCV13

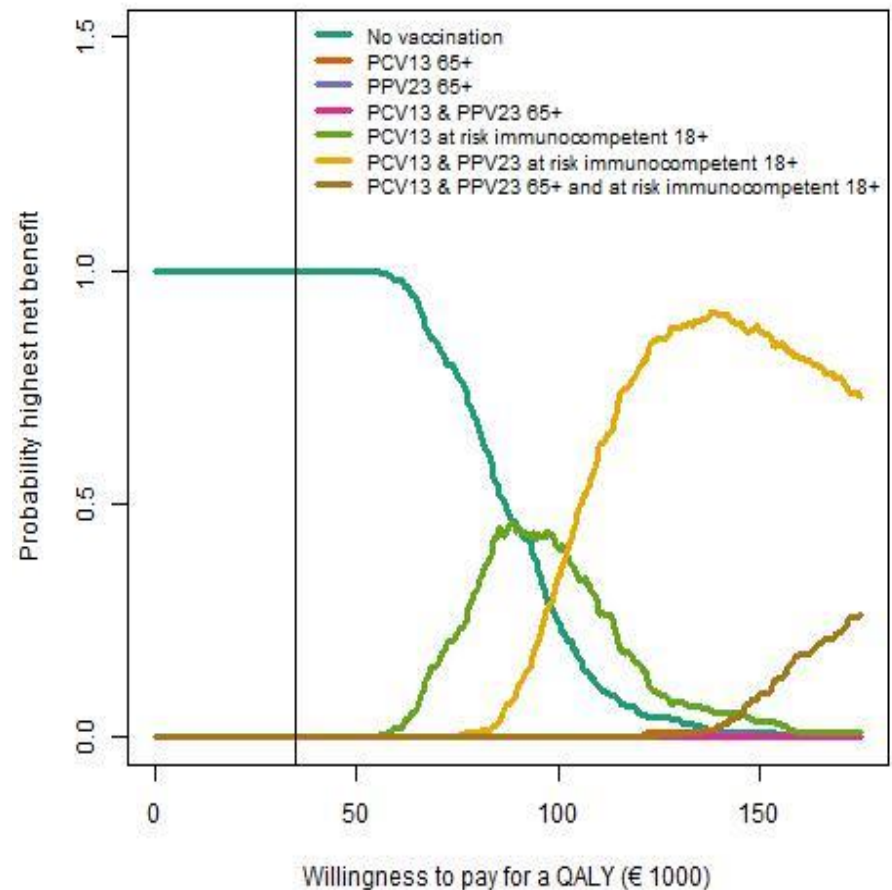
Min. duration

waning_pcv13_min_n250



Max. duration

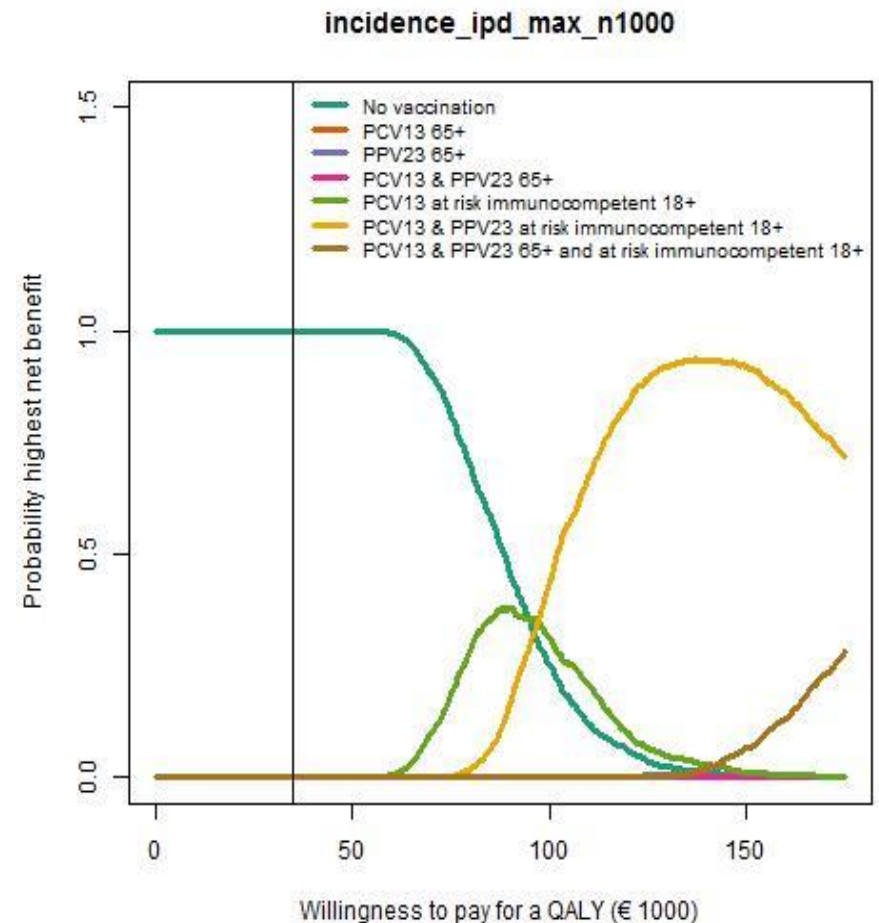
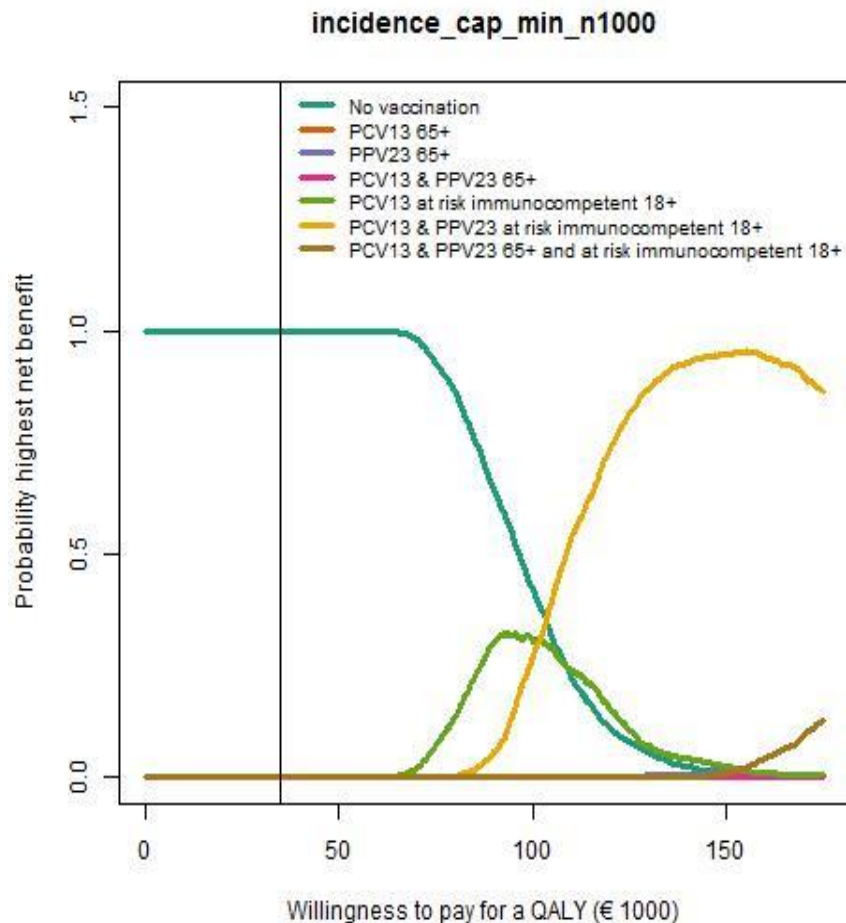
waning_pcv13_max_n250



Analyse de sensibilité : incidence IIP

Min. (95% of baseline)

Max. (105% of baseline)

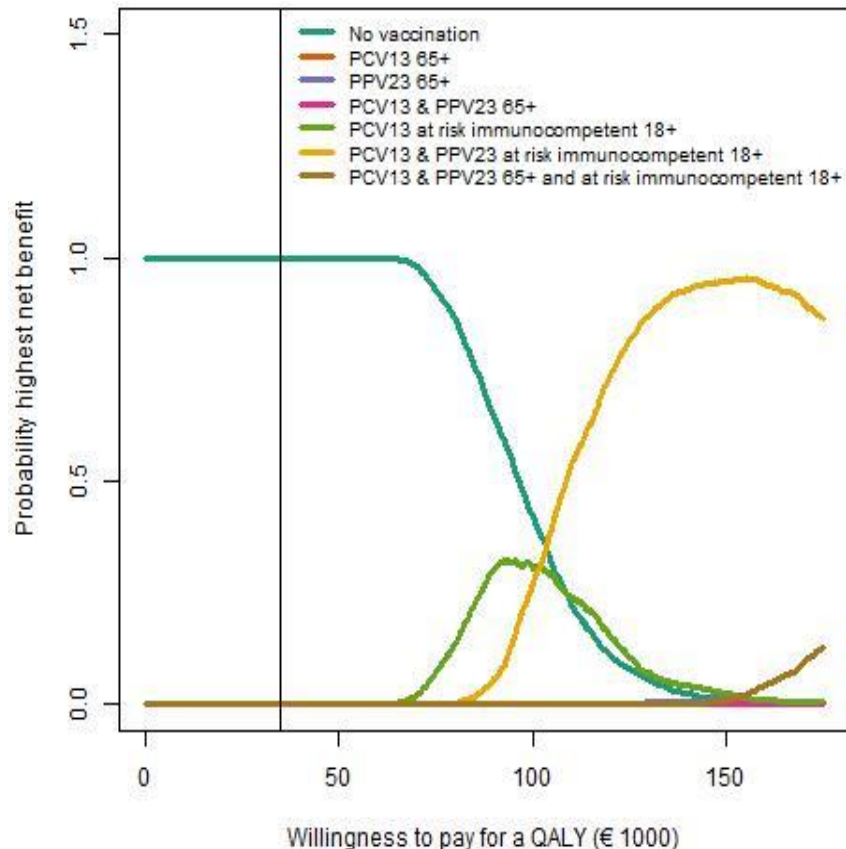


Analyse de sensibilité: incidence CAP non bactériémiques

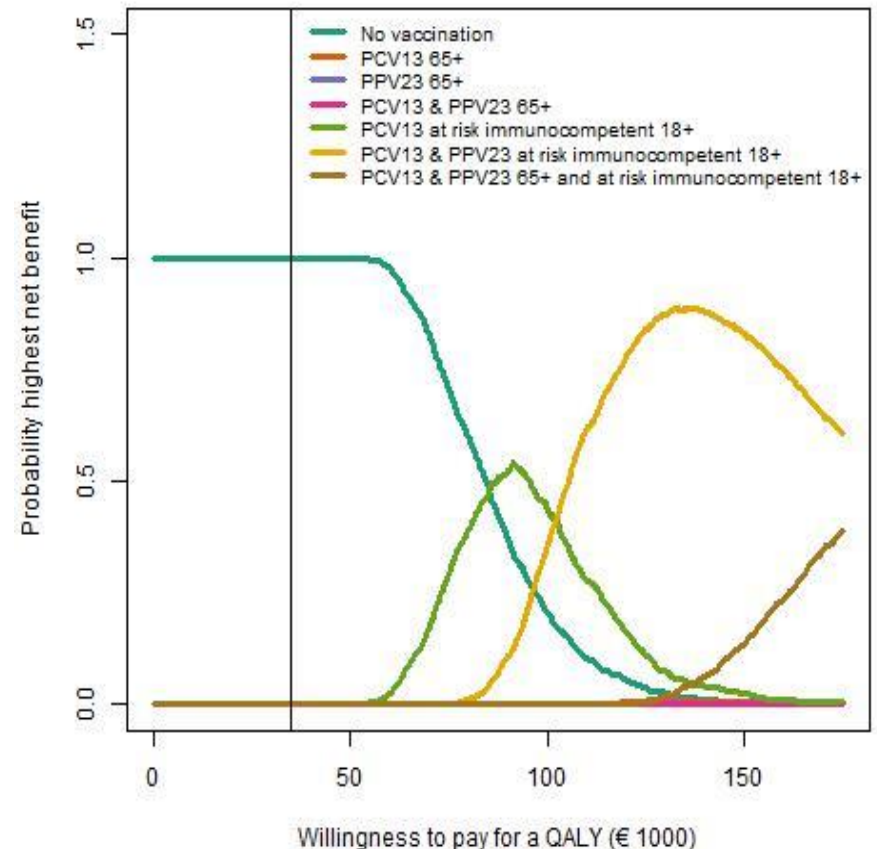
Min. (90% of baseline)

Max. (110% of baseline)

incidence_cap_min_n1000



incidence_cap_max_n1000

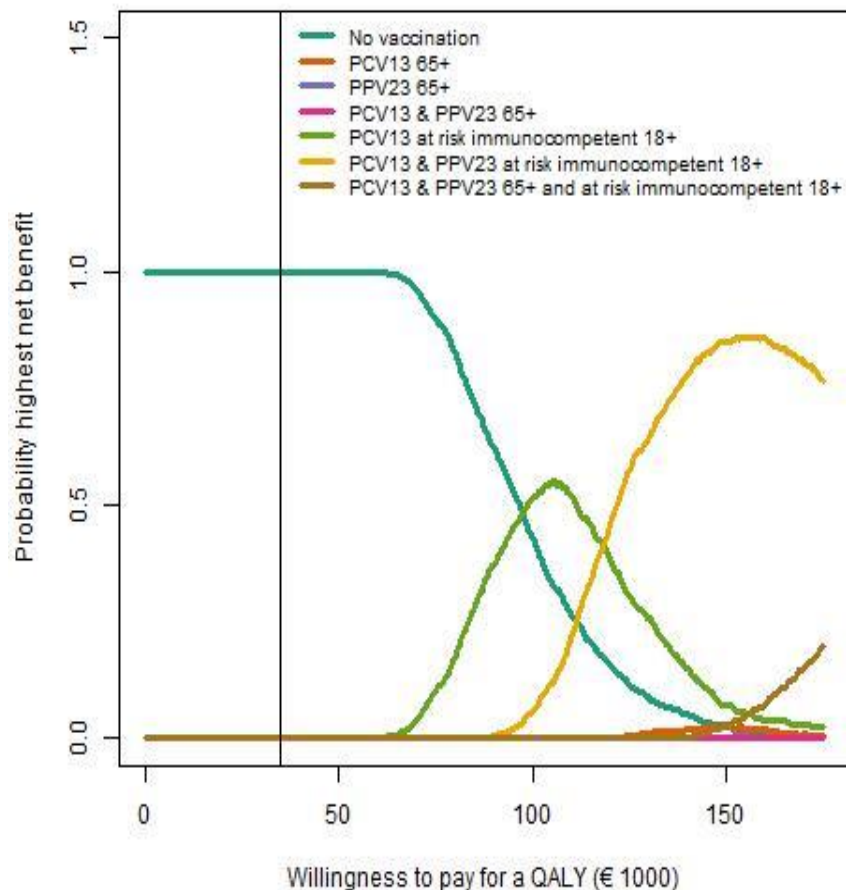


Analyse de sensibilité: evolution des serotypes

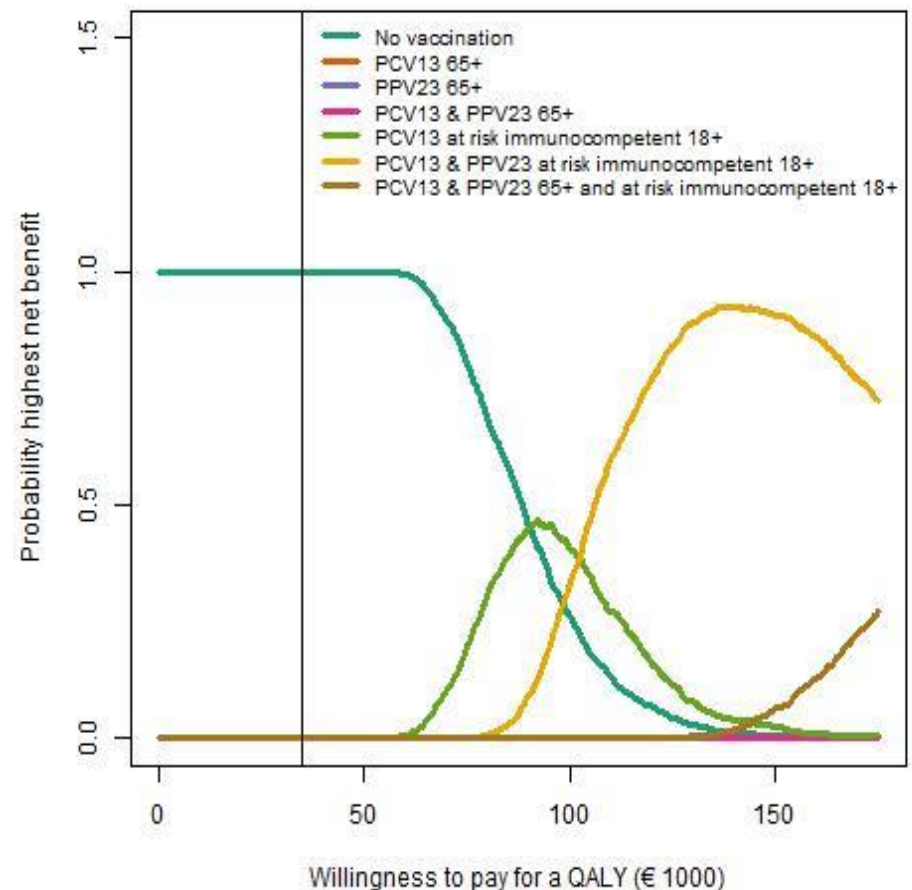
Low future incidence

High future incidence

ind_seroshift_min_n1000



ind_seroshift_max_n1000

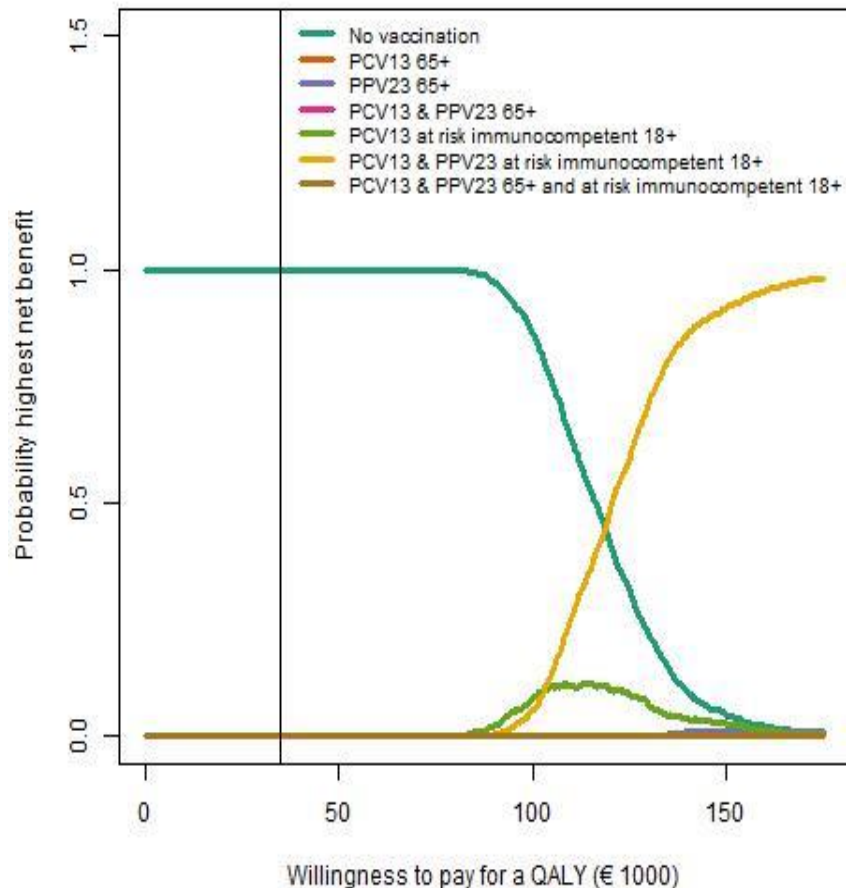


Analyse de sensibilité : mortalité des pneumonies

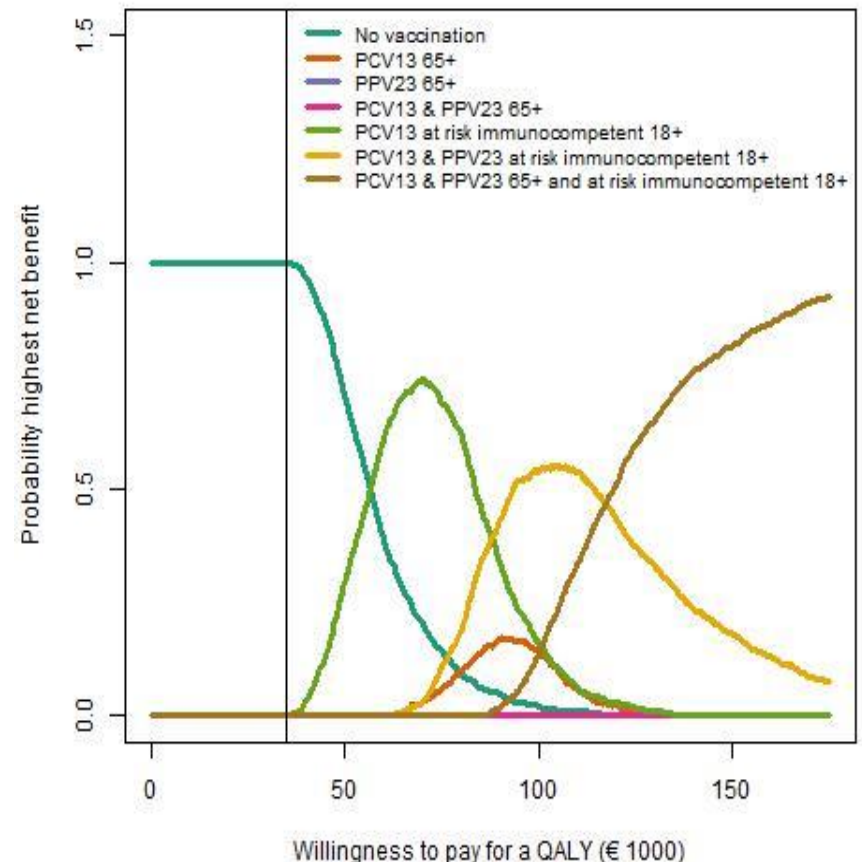
Min. pneumonia mortality

Max. pneumonia mortality

mortality_ipd_min_n1000

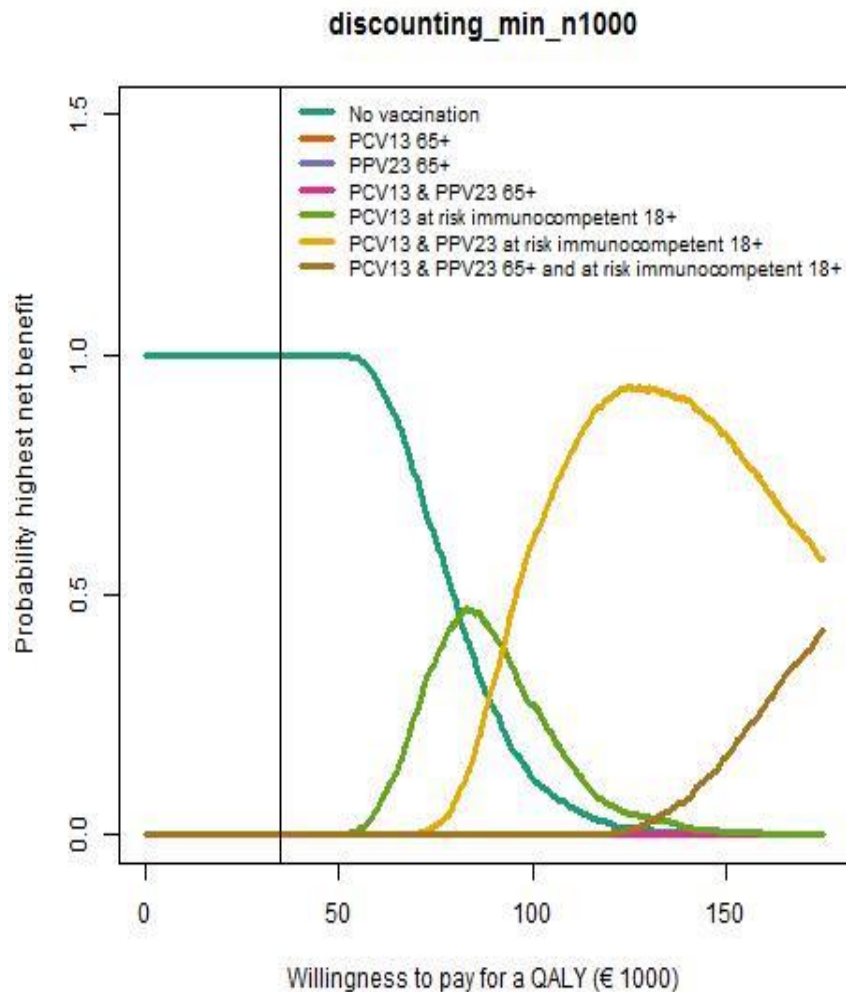


mortality_ipd_max_n1000

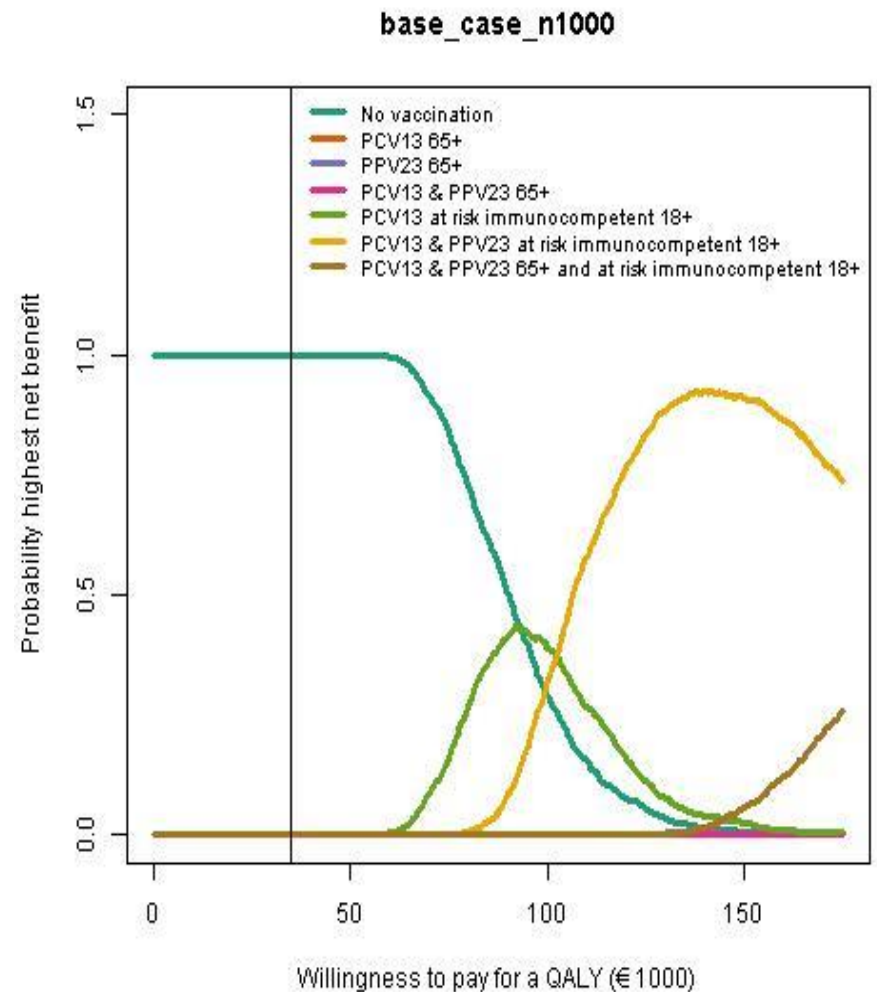


Analyse de sensibilité : taux d'actualisation

Low discounting rate (2.5%)



Base case discounting (4%)



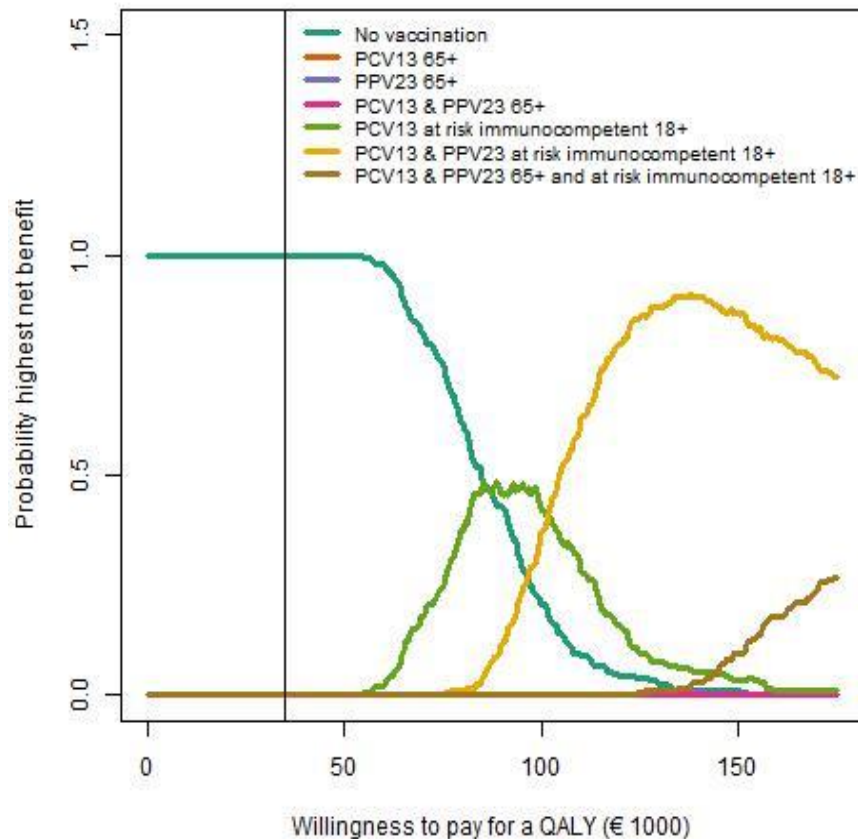
Analyse de sensibilité multivariée

- PCV13:
 - à partir des données sur l'efficacité vaccinale CAPITA
 - Prix : 100% à 50%
 - Durée de protection PCV13 : 10 ou 20 ans
 - Pour les sujets à haut risque : 50% ou 100%
- PPV23: 0% à 30% sur les CAP non bactériémiques
- Paramètres épidémiologiques
 - Taux de décès des pneumonies hospitalières
 - Incidence des PAC (+/-25%)
 - Incidence IIP (+/-15%)

Analyse de sensibilité multivariée

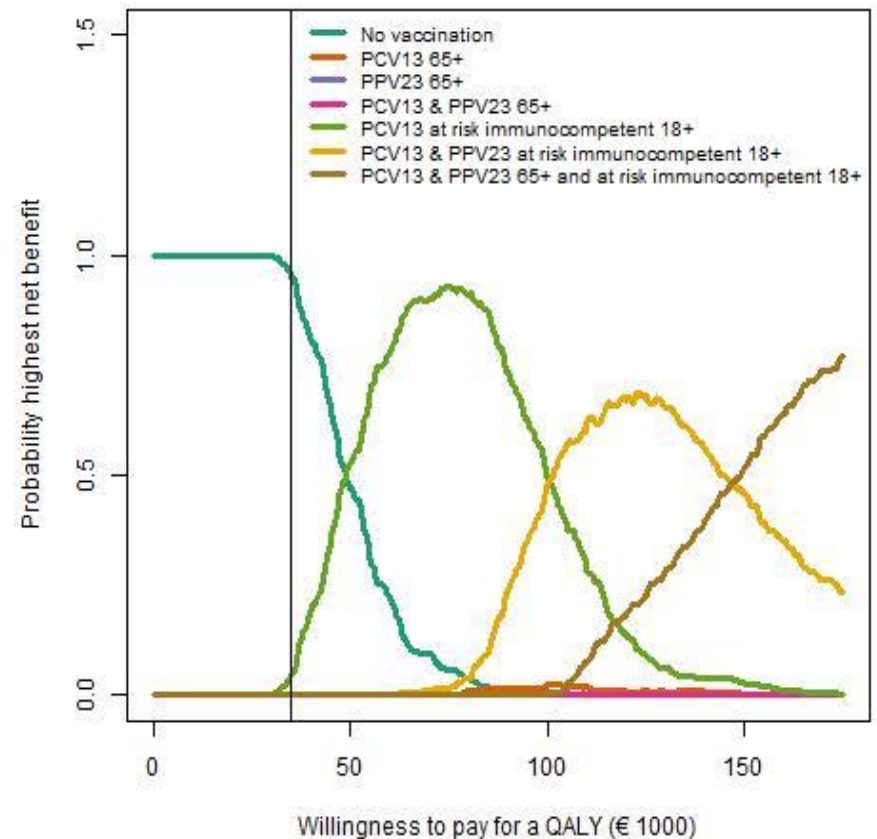
Max. duration of PCV13 protection
max. future incidence;
100% PCV13 price

waning_pcv13_max_seroshift_max_n250



Max. duration of PCV13 protection
max. future incidence
50% PCV13 price

waning_pcv13_max_seroshift_max_price_pcv13_50_n250



Principaux résultats

- *Statu quo* stratégie la plus coût-efficace.
- Si changement, amélioration des CV avec stratégie actuelle option la plus coût-efficace (RCEI de 24 000 €/QALY). (Sc11)
- **Stratégies Sc1, Sc2 et Sc3** (vaccination de l'ensemble des sujets âgés) sont dominées par stratégies plus efficaces et coût-efficaces.
- **Stratégies Sc4 et Sc5 (vaccination des adultes à risque moyen) présentent des RCEI* acceptables, se situant entre 85 et 90.000 € par QALY gagnée.**
- **Par rapport situation actuelle, stratégies Sc4 et Sc5 éviteraient chaque année à l'équilibre respectivement 640 et 840 décès.**
- Sc6 stratégie suivante en termes de CE (vaccination des sujets à risque moyen jusqu'à 64 ans + tous les sujets de 65 ans et plus), mais RCIE plus élevé (environ 156 000 € par QALY gagné par rapport à Sc5)

* RCEI = Ratio coût / efficacité incrémental

Principaux résultats (2)

- La vaccination du **groupe à faible risque coût-inefficace**, même pour des hypothèses très favorables à la vaccination.
- Pour sujets à risque moyen, la vaccination VPPV23 peut être considérée comme coût-efficace pour des hypothèses favorables en termes d'incidence des infections à pneumocoque.
- Pour les sujets 18 et 64 ans, le VPC13 serait plus intéressant que VPP23 si les infections à pneumocoque étaient d'incidence élevée et si la durée de protection est prolongée.
- Pour les sujets de 65 à 84 ans, il faudrait une durée de protection longue + réduction importante du prix du VPC13 pour que la vaccination avec VPC13 soit plus intéressante que par le VPP23.
- La vaccination du **groupe à haut risque** avec le vaccin VPC13 est généralement **très coût-efficace** et pourrait même générer des économies, en fonction du prix du vaccin.

**AUTRES DONNÉES PARTICIPANT À LA
DÉCISION DE RECOMMANDATIONS.**

Recommandations internationales

- (GB) PPV23 à partir de l'âge de 65 ans,
- (USA) VPC13 puis VPP23 chez immunodéprimés et chez les personnes ≥ 65 ans avec un délai de 1 an entre VPC13 et VPP23 et de 5 ans entre VPP23 et VPP23.
- (D) Vaccination par VPP23 des personnes > 60 ans. Rappel envisagé au bout de 6 ans.
- (NL) Vaccination par VPC13 des personnes > 65 ans.
- (CH) Abandon de l'utilisation du VPP23.
- (B) et (E) VPP23 à partir de 65 ans.

Durée de protection

- Durée de protection:PPV23. Persistance de l'activité opsonophagocytaire entre 2 et 6 ans. Variabilité en fonction des sérotypes testés.
« Effectiveness vis-à-vis des IIP de sérotype vaccinal $\geq 60\%$ à 5 ans » (Andrews)
- Durée et niveau de protection du VPC13 $\geq$ VPP23 pour les sérotypes communs aux 2 vaccins notamment ceux en cause dans les PP. Persistance de l'efficacité au-delà de 5 ans (CAPITA).

Revaccination et hyporéactivité

- PPV23 : Revaccination précoce par PPV23 chez personnes déjà vaccinées par PPV23 : titre d'Ac à 1 mois < titre obtenu après la 1^{ère} vaccination (= « hyporesponsiveness »); mais résultats comparables lors de mesures effectuées à 6 mois et au delà. Mais remontée ultérieure du titre des anticorps qui restent > non-vaccinés jusqu'à 10 ans après.
- VPC13: « Hyporesponsiveness » observée jusqu'à 1 an après primovaccination par VPP23. Si VPC13 effectué avant, l'efficacité vis-à-vis des sérotypes communs est renforcée et supérieure à celle de VPP23 jusqu'au-delà de 5 ans.

Tolérance

- La tolérance des 2 vaccins est relativement bonne : inflammation locale et quelques signes généraux.
- Lors de revaccinations par VPP23 augmentation de la fréquence des manifestations générales, notamment des myalgies avec un risque d'autant plus élevé que l'intervalle entre 1^{ère} et 2^{nde} dose est inférieur à 5 ans. Pas de différence au-delà.

Éléments de décision

- CAPITA : démonstration de l'efficacité du VPC13 dans la prévention des PP et des IPP.
- Modélisation : meilleur rapport coût/efficacité d'une vaccination des personnes à risque élevé ou très élevé par VPC13+VPP23: une bonne couverture vaccinale (>60%) permettrait de réduire le nombre de décès de 800 et 600 décès respectivement.
- Pour des raisons d'immunogénicité et de tolérance, il vaut mieux respecter un intervalle ≥ 8 semaines entre VPC13 et VPP23, ≥ 1 an entre VPP23 et VPC13 et dans la perspective de revaccination(s), 5 ans entre 2 injections du VPP23.

Nouvelles recommandations

La vaccination de tous les adultes non-immunodéprimés dits à risque, porteurs d'une des maladies ou conditions sous-jacentes prédisposant à la survenue d'une infection à pneumocoque,

- Insuffisance respiratoire chronique : bronchopneumopathie obstructive, emphysème,**
- Asthmes sévères sous traitement continu,**
- Cardiopathies congénitales cyanogènes, insuffisance cardiaques,**
- Insuffisance rénale,**
- Hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non,**
- Diabète non équilibré par le simple régime,**
- Brèche ostéo-méningée ou implant cochléaire (NB : concerne également les candidats à une implantation)**

... est recommandée par le VPC13 + le VPP23,

Au même titre que celle des

- **patients immunodéprimés :**
 - Aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytaires majeurs),
 - Patients atteints de déficits immunitaires héréditaires,
 - Patients infectés par le VIH quel que soit le statut immunologique,
 - Patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne,
 - Transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide,
 - Greffés de cellules souches hématopoïétiques,
 - Patients traités par immunosuppresseurs, biothérapies et/ou corticothérapie pour maladie auto-immune ou inflammatoire chronique,
 - Patients atteints de syndrome néphrotique.
- **Par le vaccin VPC13 et le VPP23...**

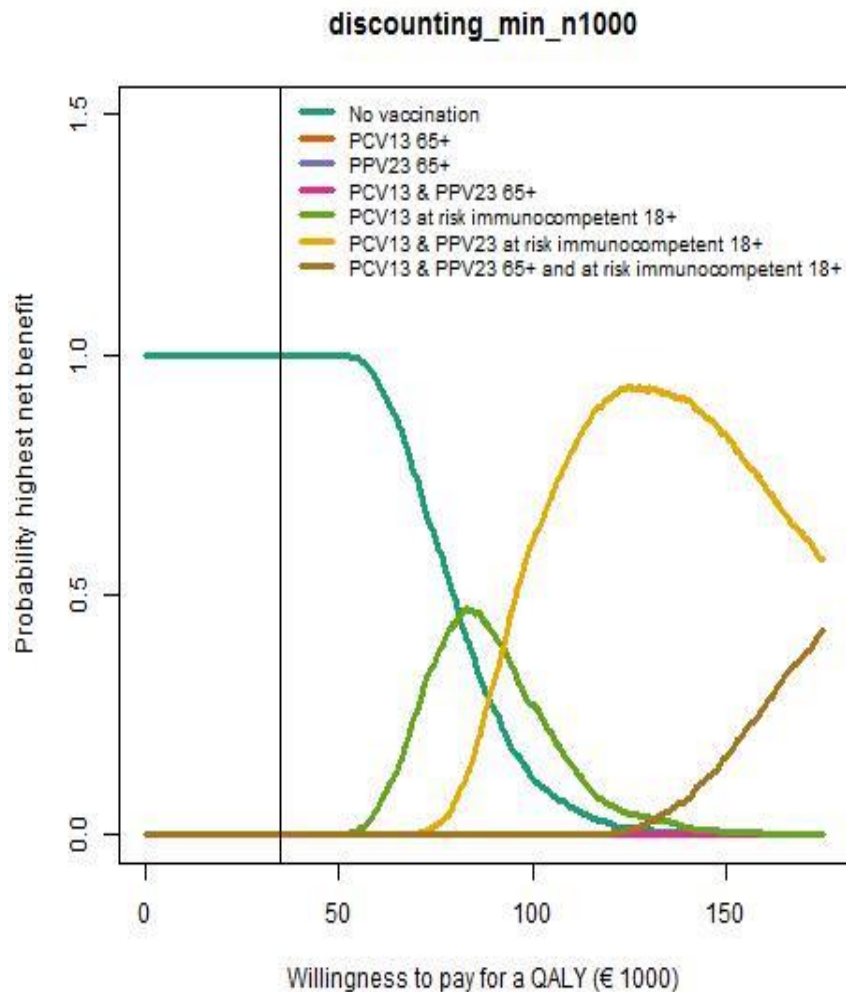
Modalités de vaccination et de revaccination

- Les personnes **non antérieurement vaccinées** reçoivent la **primo-vaccination pneumococcique par une dose de VPC 13, suivie d'une dose de VPP23 avec un délai minimal de 8 semaines.**
- Les personnes qui n'ont reçu antérieurement que le vaccin VPP23 pourront recevoir **une injection du VPC13 si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an ; l'injection ultérieure du VPP23 sera pratiquée avec un délai minimal de 5 ans par rapport à la date de l'injection précédente du VPP23.**
- Les personnes **déjà vaccinées suivant la séquence VPC13 - VPP23** pourront recevoir une **nouvelle injection du VPP23 en respectant un délai de 5 ans après la précédente injection de ce même vaccin.** La nécessité de **revaccinations ultérieures** sera réexaminée en fonction de la disponibilité de données d'efficacité de cette mesure.

BACK-UP

Analyse de sensibilité : taux d'actualisation

Low discounting rate (2.5%)



Base case discounting (4%)

