



7^{ème} RÉUNION

DU GROUPE VACCINATION PREVENTION DE LA SPILF

VACCINATION, DEPISTAGE, PREVENTION :

Actualités dans les recommandations et l'organisation

Groupe Vaccination Prévention de la SPILF : J.BEYTOUT, E.BOUVET,
C.CAZENAVES, R.COHEN, JC.DESENCLLOS, O.EPAULARD, J.GAILLAT, C.JANSSEN,
S.KERNEIS, O.LAUNAY, P.LOULERGUE, T.MAY, O.PATEY, C.PULCINI, F.ROBLOT,
O.ROGEAUX, D.SALMON, JL.SCHMIT, JP. STAHL, C.STRADY, B. WYSPLOZ





Les résultats de CAPITA vers une modification des recommandations?

J Gaillat



Efficacité PPV23 et pneumonies **toute cause** études randomisées : pas de preuve convaincante

L'efficacité au cours des infections invasives est globalement acceptée avec le bémol selon le risque et l'âge

Adultes/situation économique pays considérés	Efficacité VP23
Ensemble des 16 études (n= 47,734)	OR = 0.72 (IC 95% 0.56 à 0.93)*
Sains/pays faibles revenus 4 études (n=14 562)	OR = 0.54, (IC 95% 0.43 à 0.67)£
Avec comorbidités chroniques/haut niveau de revenus 6 études (n= 4010)	OR = 0.93, (IC 5%0.73 à 1.19)**
Sains/haut niveau de revenus 6 études (n= 29,186)	OR = 0.71, (IC 95% 0.45 à1.12)*

* Haut niveau hétérogénéité, ** manque de puissance statistique

£ African goldminers (Austrian,1976; Smit 1977); AR 90 / 1,000 person years; PPV6, PPV12, PPV13;
Community dwelling adults in highlands of Papua New Guinea (1977); PPV14

Enjeux économiques en Europe

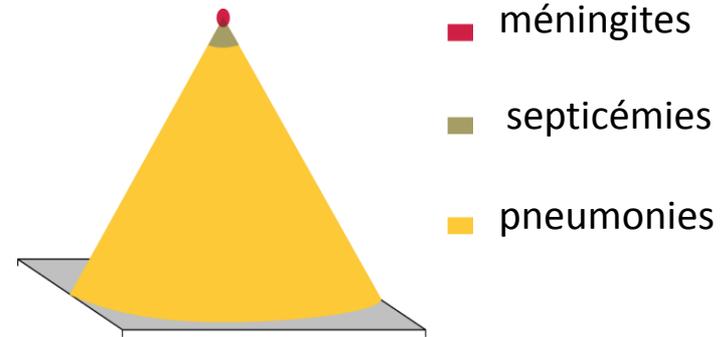
- **En Europe, 10 milliards € /an**

- **Coûts directs ~ 6,4 € milliards :**

- **Hospitalisations : 5,7 € milliards**
- Soins ambulatoires 0,5 € milliard
- Médicaments 0,2 € milliard

- **Coûts indirects pour perte de jours de travail ~ 3,6 € milliards**

Coût moyen du séjour 7310 € (De Pourville atelier vaccination 2015)



Etude CAPiTA (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults

M.J.M. Bonten, S.M. Huijts, M. Bolkenbaas, C. Webber, S. Patterson, S. Gault,
C.H. van Werkhoven, A.M.M. van Deursen, E.A.M. Sanders, T.J.M. Verheij,
M. Patton, A. McDonough, A. Moradoghli-Haftvani, H. Smith, T. Mellelieu,
M.W. Pride, G. Crowther, B. Schmoele-Thoma, D.A. Scott, K.U. Jansen,
R. Lobatto, B. Oosterman, N. Visser, E. Caspers, A. Smorenburg, E.A. Emini,
W.C. Gruber, and D.E. Grobbee

N Engl J Med 2015; 372: 1114-1125

Rationnel CAPITA du PCV13 versus Placebo

- efficacité incertaine du PPSV23
- Avec une estimation « prudente » (optimiste) de l'efficacité du PPSV23, un essai comparatif aurait nécessité une taille démesurée (>100 000 sujets par bras)
- 2 ou 3 bras?
- Accord entre FDA et EMA pour un schéma « versus placebo ».

Modalités du recrutement



Approche standardisée pour **identifier les sujets de l'étude avec un tableau clinique faisant suspecter une CAP** aux Urgences de 59 hôpitaux sentinelles.

DIAGNOSTIC

1

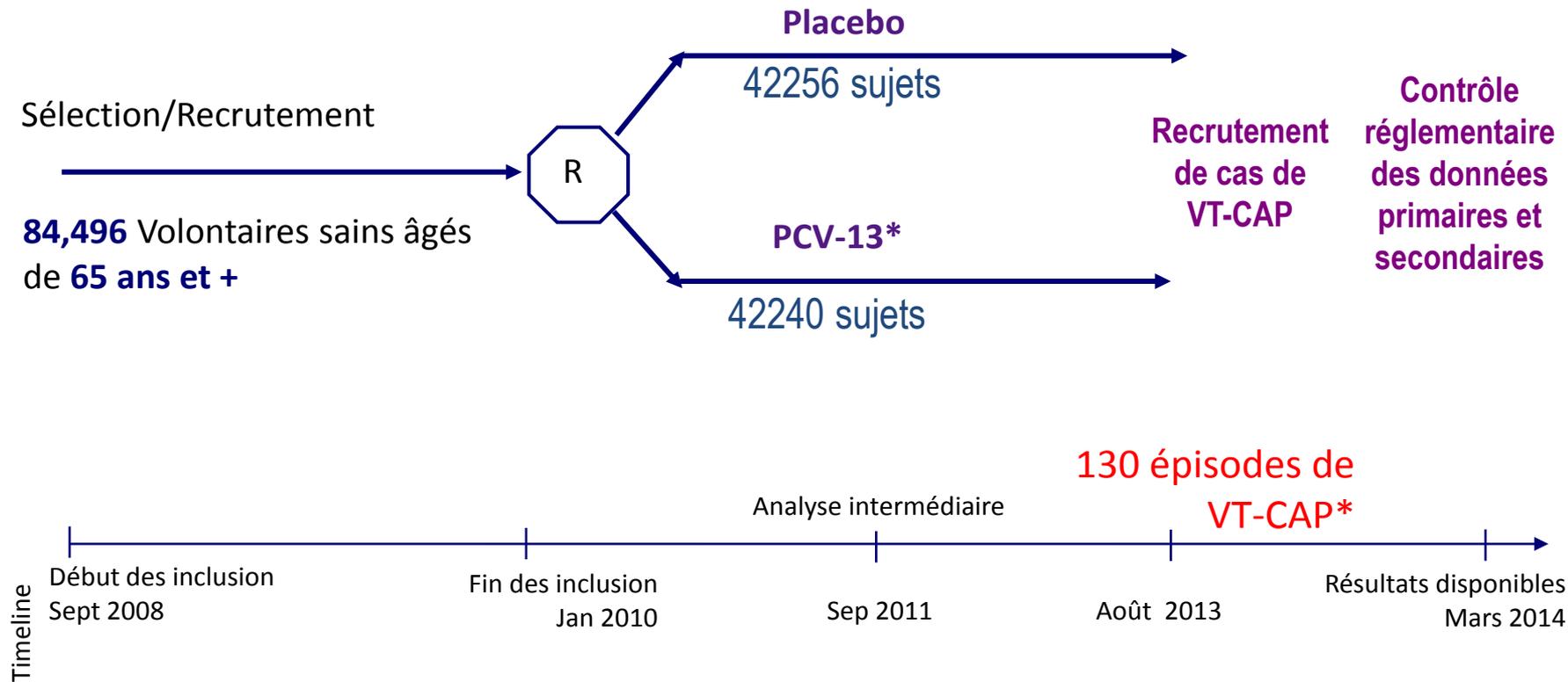
- Critères cliniques

2

- Critère radiologique

3

- Critère microbiologique



CAPiTA la fin des inclusions était dépendante du nombre d'épisodes de CAP à ST vaccinal

- PCV13: Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent
- VT- CAP: Pneumonie communautaire à pneumocoque (CAP) à sérotype vaccinal (VT)
- Infections Invasives à pneumocoque (IIP)
- R: randomisation
- * basée sur Se97 % et Sp 100% antigénurie test SSUAD

Critères de sélection

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none">• âge ≥ 65 ans• Recrutés par leur médecin traitant (MG)• Capable de répondre aux exigences de l'étude	<ul style="list-style-type: none">• Antécédents de vaccination anti-pneumococcique• Utilisation d'un vaccin (ou d'un médicament) expérimental dans les 30 jours précédents le début de l'étude• Résidant en foyer médicalisé/centre de long séjour• Immunodéficience ou Immunodépression*• Antécédents de réaction indésirable sévère à un vaccin ou un composant de vaccin• Contre-indication à la vaccination antigrippale, si celle-ci doit être co-administrée.• Contre-indication à Prevenar 13

* Les sujets inclus devaient être immunocompétents et pouvaient présenter des comorbidités, p. ex. cardiopathie chronique, diabète, pneumopathie chronique.

Hak E, Grobbee DE, Sanders EAM, et al. *Netherlands J Med.* 2008;66:378-383

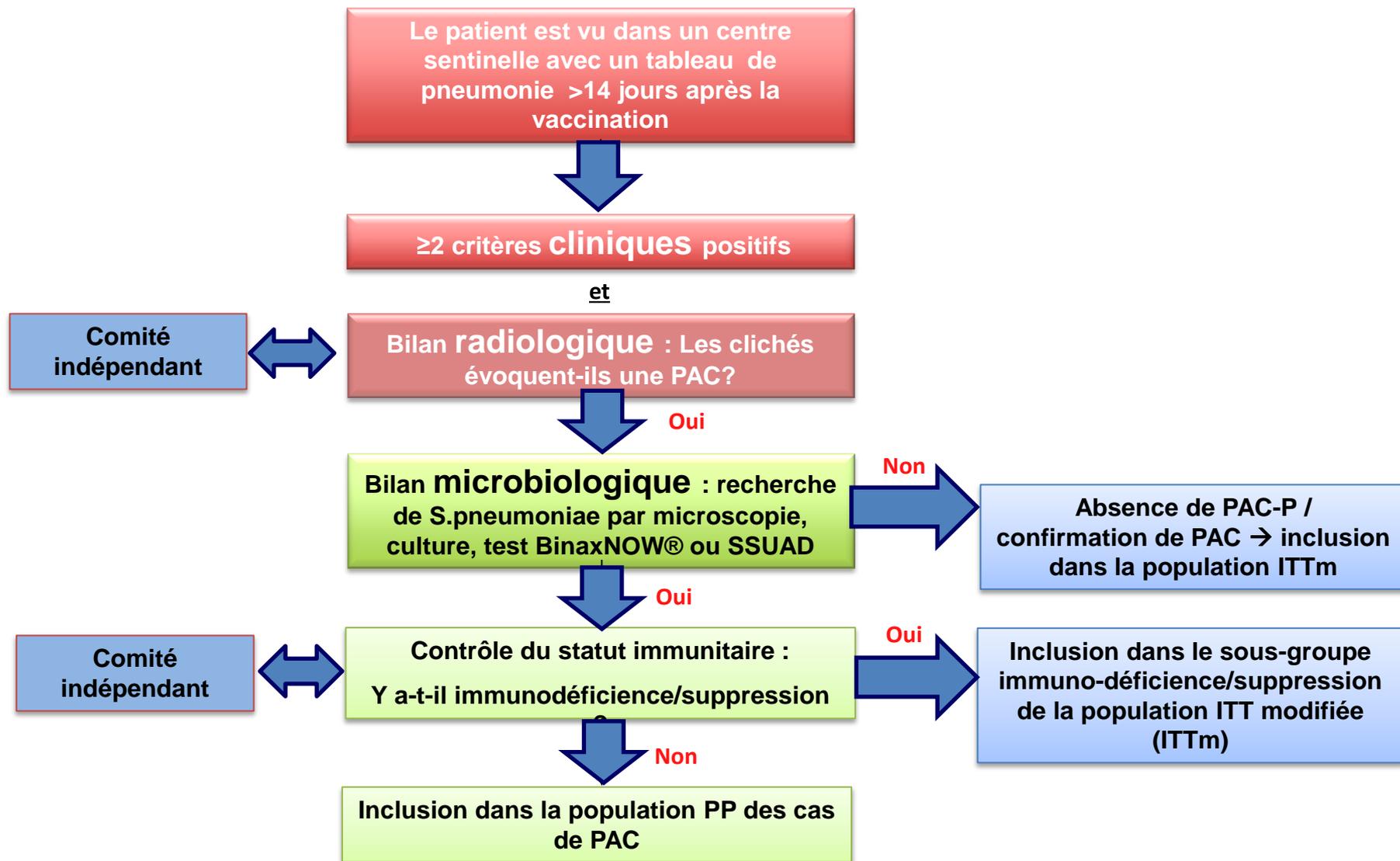
Bonten et al., *N Engl J Med* 2015; 372: 1114-1125

Objectifs de l'étude

Démontrer l'**efficacité** du PCV13 pour la prévention d'un premier épisode de :

- 1° **Pneumonie communautaire à sérotype vaccinal (PAC-VT)**
– invasive ou non-invasive
- 2° **PAC-VT** non bactériémique, non invasive à sérotype vaccinal
- 2° **IIP-VT** (Infections invasives à pneumocoques à sérotype vaccinal)
 - avec ou sans pneumonie

Schéma de recrutement des cas de PAC



Populations étudiées

- mITT : sujets ayant un épisode CAP à pneumocoque ou IIP avec le début des symptômes ≥ 14 jours après la vaccination
 - Secondairement mITT avec et sans immunodépression au moment de l'épisode
- Per Protocole = population incluse avec critères mITT mais sans aucune violation du protocole

Patients – Caractéristiques initiales

	PCV 13 N=42 237	Placebo N=42 255
Age, ans (moyenne, SD, limites)	72.8 ± 5.7 (61.9 - 101.1) [†]	72.8 ± 5.6 (63.3 - 99.5) [†]
< 75 ans (% , n)	68.7 (29 006)	68,8 (29 064)
≥ 75 ans et < 85 ans (% , n)	27.8 (11 727)	27.8 (11 753)
≥ 85 ans (% , n)	3.6 (1504)	3.4 (1438)
Hommes (% , n)	55.5 (23,447)	56.3 (23,801)
Femmes (% , n)	44.5 (18,790)	43.7 (18,454)

[†] Les 34 sujets de <65 ans ont été exclus des analyses d'efficacité **gardée en analyse de tolérance**

* Non mutuellement exclusifs

Patients – Caractéristiques initiales

	PCV 13 N=42 237	Placebo N=42 255
Co-morbidités (rapportées par le patient) :		
Ensemble (%)	42.3	42.4
Asthme (%)*	4.8	5.0
Diabète: avec prise d'insuline (%)*	3.3	3.2
Diabète: sans prise d'insuline (%)*	9.1	9.4
Maladie cardiaque (%)*	25.3	25.4
Maladie hépatique (%)*	0.5	0.5
Maladie pulmonaire (%)*	10.1	10.3
Splénectomie (%)*	<0.1	<0.1
Tabagisme (%)	12.3	12.2

† Les sujets de <65 ans ont été exclus des analyses d'efficacité

* Non mutuellement exclusifs

Résultats

N=84 496

- 42 240 sujets ont reçu le PCV13:
- 42 256 ont reçu un placebo:
 - Identique en apparence
- Taux de discontinuation:
 - 12,4% pour le bras PCV13, 12,6% pour le bras placebo
 - Décès: 7,1% dans chaque groupe
 - Absence de suivi: 4,8% dans le bras PCV13, 5,1% pour le bras placebo

Objectifs principal et secondaires, Population Per Protocole

Critère d'efficacité sur les premiers épisodes de :	Groupe de vaccination		EV (%)	IC 95,2%	P
	PCV 13 (n=42 240)*	Placebo (n=42 256)*			
PAC-P à sérotype vaccinal confirmé	49	90	45.6	(21.8-62.5)	<0.001
PAC-P à sérotype vaccinal NB/NI confirmé	33	60	45	(14.2 – 65.3)	0.007
IIP à sérotype vaccinal	7	28	75	(41.4 – 90.8)	<0.001

* Certains patients ont eu > 1 épisode

Critères exploratoires d'efficacité

Population per protocole **tout sérotype et non sérotypables**

Critère d'efficacité	Groupe de vaccination		EV (%)	IC 95,2%	P
	PCV 13 (n=42,240)	Placebo (n=42,256)			
Premier épisode de PAC-P confirmée	100	144	30.56	(9.75, 46.74)	0.0058
Premier épisode de PAC-P NB/NI confirmée	66	87	24.14	(-5.68, 45.76)	0.1056
Premier épisode d'IIP	27	56	51.79	(22.38, 70.72)	0.0039

VT = sérotype vaccinal
 NVT = sérotype non-vaccinal
 NB/NI = non-bactériémique/non-invasive
 PAC = pneumonie aigue communautaire
 IIP = Infection invasive à pneumocoque

Bonten et al., N Engl J Med 2015; 372: 1114-1125

Analyses détaillées des infections à sérotypes vaccinaux

Population ITTm

Critère d'efficacité	Groupe de vaccination		EV (%)	IC 95,2%	P
	PCV 13 (n=42,240)	Placebo (n=42,256)			
Premier épisode de PAC-P VT confirmée	66	106	37.74	(14.31, 55.05)	0.003
Immunocompétent	51	93	45.16	(21.79, 61.93)	< 0.001
Immuno-déficience/suppression	14	11	-27.27	(-212; 46.70)	0,69
Premier épisode de PAC-P VT NB/NI confirmée	43	73			
Immunocompétent	35	63			
Immuno-déficience/suppression	7	10			
Premier épisode d'IIP VT	8	33			
Immunocompétent	7	28			
Immuno-déficience/suppression	1	3			

17 carcinomes/tumeurs malignes
 1 insuffisance rénale chronique/syndrome néphrotique
 7 sous traitement immunosuppresseur et corticoïdes seuls

13 carcinomes/tumeurs malignes
 4 sous traitement immunosuppresseur et corticoïdes seuls

4 carcinomes/tumeurs malignes

* 95% CI

NB: Trois sujets n'ont pas été évalués par le comité chargé du Statut Immunitaire (2 dans le groupe PCV 13, 1 dans le groupe Placebo). Les sujets en immuno-déficience/suppression n'étaient pas éligibles pour l'étude. Toutefois, si l'immuno-déficience/suppression était corrigée par l'administration du vaccin à l'étude (c-à-d. pendant la période de recrutement des cas) et si le sujet présentait un épisode de CAP ou d'IPD, ces événements étaient inclus dans les analyses ITTm.

Critères exploratoires d'efficacité

Population ITTm tout sérotype (VT, NVT, non sérotypables)*

Critère d'efficacité	Groupe de vaccination		EV (%)	IC 95,2%	P
	PCV 13 (n=42,240)	Placebo (n=42,256)			
Infections à pneumocoque confirmées					
Premier épisode de PAC-P confirmée	135	174	22.4	(2.3-38.5)	0.05
Premier épisode de PAC-P NB/NI confirmée	90	109	17.4	(-10.2-38.2)	0.25
Premier épisode d'IIP	34	66	48.5	(20.9-67)	0.006
Pneumonies aiguës communautaires toutes causes					
Premier épisode PAC toute cause	747	787	5.1	(-5.1 – 14.2)	0.32

* 20 % d'étiologies pneumococquiques

VT = sérotype vaccinal
 NVT = sérotype non-vaccinal
 NB/NI = non-bactériémique/non-invasive
 PAC = pneumonie aiguë communautaire
 IIP = Infection invasive à pneumocoque

Bonten et al., N Engl J Med 2015; 372: 1114-1125

Effacité vaccinale par âge

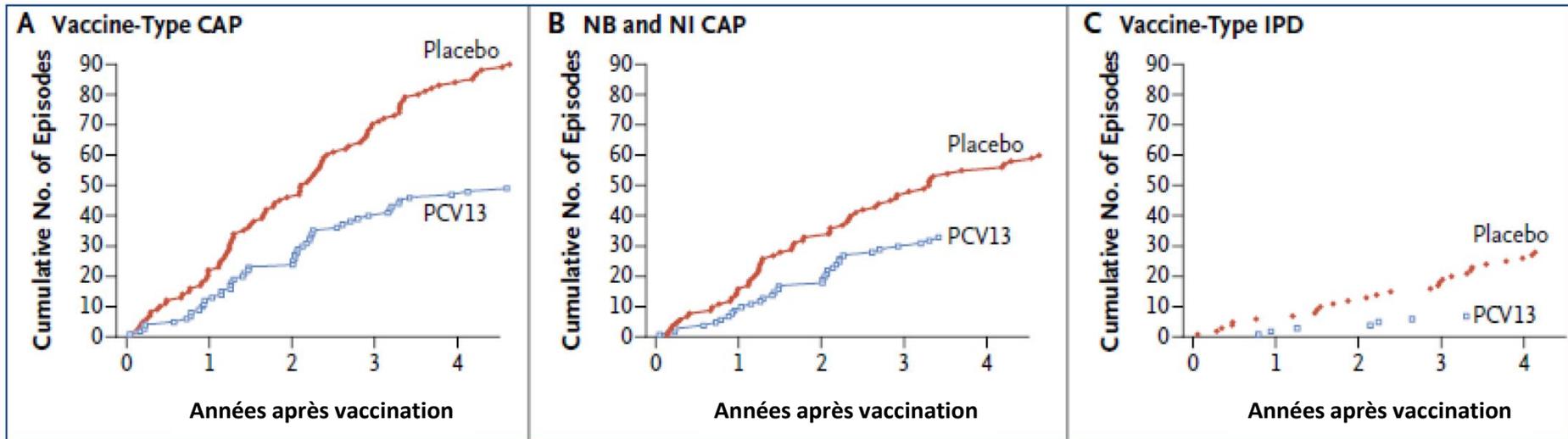
Critère primaire (PAC-P VT), population per protocole

Critère d'efficacité	Groupe de vaccination		EV (%)	IC 95,2%	P
	Prevenar 13 (n=42,240)	Placebo (n=42,256)			
Premier épisode PAC-P, sérotypes vaccinaux					
Âge < 75 ans	28	59	52.54	(24.09-70.99)	0.001
85 ans < Âge ≤ 75 ans	15	28	46.43	(-4.33 – 75.57)	0.07
Âge ≥ 85 ans	6	3	-100	(-1156.63-57.78)	0.51

Cas cumulés

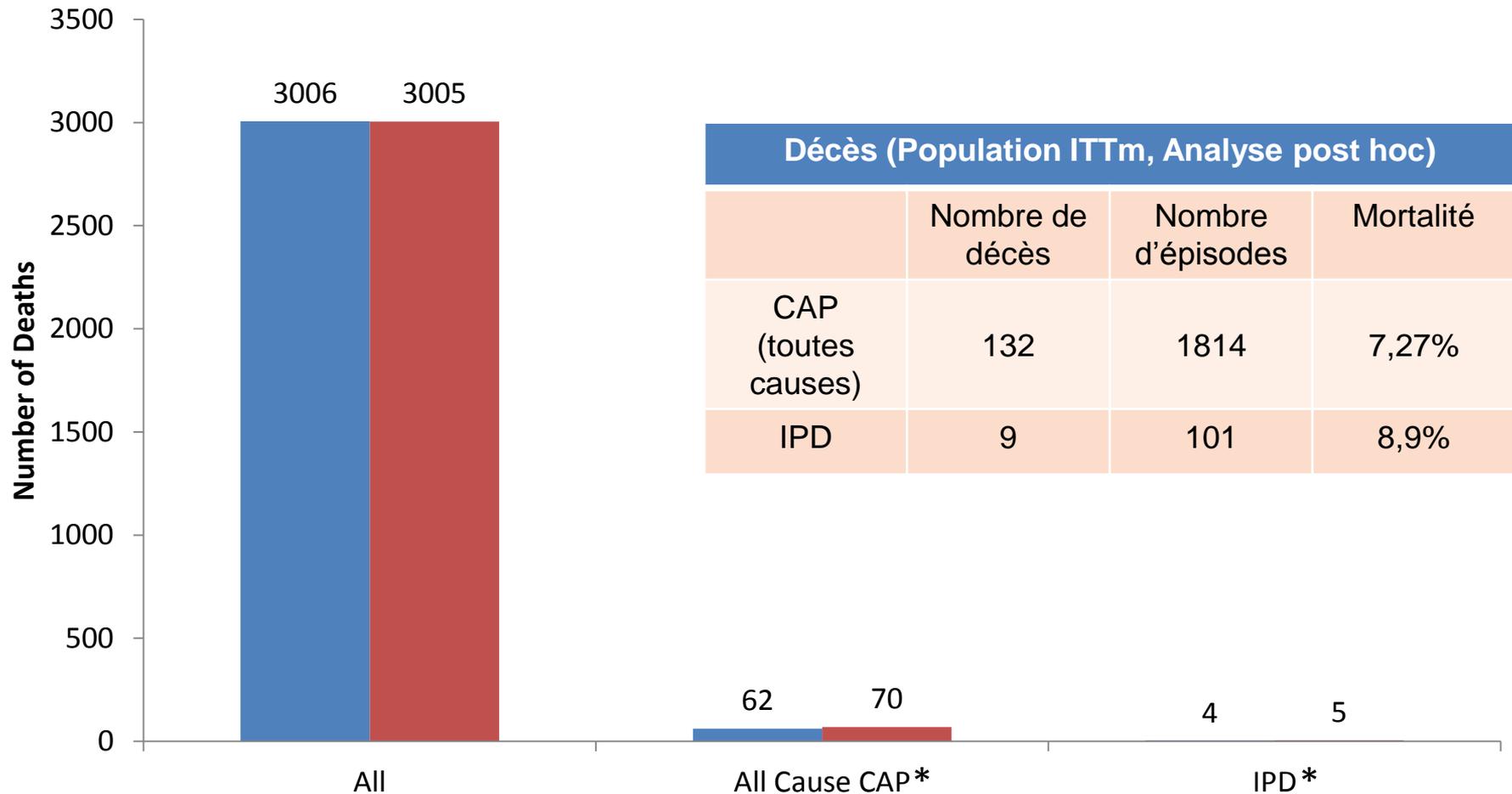
Population per protocole

Durée moyenne de suivi = 3.97 ans



Analyses post-hoc pour les critères primaires et secondaires

Nombre de décès toute cause/ PAC / IIP



PAC = pneumonie aigüe communautaire
IIP= infection invasive à pneumocoque

■ PCV13 ■ Placebo

* Décès par CAP ou IPD (toutes causes), tel que déterminé par le Comité d'Évaluation de la Mortalité. Analyse post hoc.

conclusion

- Preuve de l'efficacité du vaccin sur les PAC à pneumocoque invasives + non invasives de sérotype vaccinal : 45,6% chez les > 65 ans non immunodéprimés, pendant au moins 4 ans
- Efficacité limitée sur les pneumonies toute cause : 5,1% (13% des PAC étaient de sérotype vaccinal)
- Pas de réduction de la mortalité
- Pas de données sur les hospitalisations

Comment les utiliser pour les recommandations

- Incidence de la maladie dans le pays concerné?
- Quelle EV minimale pour être coût/efficace : modélisation
- Quels critères de jugement ?
 - Survenue de la maladie
 - Hospitalisation
 - Durée de séjour
 - Gravité
 - Mortalité
- L'impact de la vaccination de l'enfant chez l'adulte?
 - Délais de l'effet indirect
 - Séro-épidémiologie des sérotypes vaccinaux chez l'adulte, les Immunodéprimés

Application pratique en Rhône Alpes d'une vaccination après 65 ans

- 14372 PAC toute cause hospitalisées 65+ ans en 2010 en Rhône Alpes¹
- Coût moyen du cas : 7310 €²
- Coût global : 105 059 320 €
- 22% étiologie pneumococcique (groupe placebo Capita), 45% de sérotype vaccinal³ = 3161 PAC pneumococciques STV PCV13
- Efficacité : 45,6 % : **1441 cas évités, 10 533 710 €**
- Taux de vaccination 100%

1 ERS Barcelone 2013, 2 de Pouvourville Pneumocost ateliers vaccination 2015, 3 E Varon CNR 2013

Morbidity and Mortality Weekly Report

Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥ 65 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

Sara Tomczyk, MSc^{1,2}, Nancy M. Bennett, MD^{3,4}, Charles Stoecker, PhD⁵, Ryan Gierke, MPH², Matthew R. Moore, MD², Cynthia G. Whitney, MD², Stephen Hadler, MD², Tamara Pilishvili, MPH² (Author affiliations at end of text)

PCV 13 suivie 6 à 12 mois après par PPV23 pour sujets naïfs

MMWR September 19, 2014, vol 63, 67 : 822-5

Extension d'AMM suite à l'étude CAPITA

- Immunisation active pour la prévention des infections invasives et de **la pneumonie**, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées.



EC decision 26 FEV 2015



Belgique

18 ans	50 ans	65 ans	≥ 85 ans
Trouble immunitaire, Asplénie, drépanocytose, fuite du liquide céphalo-rachidien ou porteur d'un implant cochléaire			Sur base individuelle
<i>Prevenar 13</i> → min.8 semaines PPV23, revaccination PPV23 tous les 5 ans			
Comorbidité chronique: Cardiac, hépatique, pulmonaire, rénale fumeurs, abus d'alcool		Tous	
<i>Prevenar 13</i> → min.8 semaines PPV23			
Jamais vacciné	<i>Prevenar 13</i> → min.8 semaines PPV23		
Déjà vacciné	<i>Prevenar 13 seul</i> au moins 1 an après vaccination PPV23		

European (National) Recommendations for Prevenar 13 in Adults

(Updated February 2015)



- Age-based Recommendation
- Risk-based Recommendation
- High-Risk based Recommendation
- No Recommendation



* Recommended At Risk >5 years but not approved by Health Authority.

** National: Age based funded but not recommended.



Merci de votre attention

Liens d'intérêt
conseils scientifiques, invitations congrès Sanofi
Pasteur MSD et Pfizer