

10^{es}
JOURNÉES
du GREPI

Nouveaux Vaccins antipneumococques

Elodie Blanchard, Bordeaux

- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Interventions ponctuelles : Pfizer, MSD, GILEAD, Novartis, SANOFI, Boehringer Ingelheim, Roche, GSK, Janssen
- Intérêts indirects : participation congrès : GILEAD, Pfizer, Boehringer Ingelheim, SOS Oxygène, ISIS médical

Pourquoi de « nouveaux » vaccins pneumocoques ?



1. Pour s'adapter à l'épidémiologie des infections à pneumocoques
2. Les vaccins actuels ne sont pas efficaces
3. Les vaccins actuels ne sont plus efficaces
4. Les vaccins actuels sont mal tolérés
5. Pour simplifier le schéma actuel qui comporte 2 vaccins différents

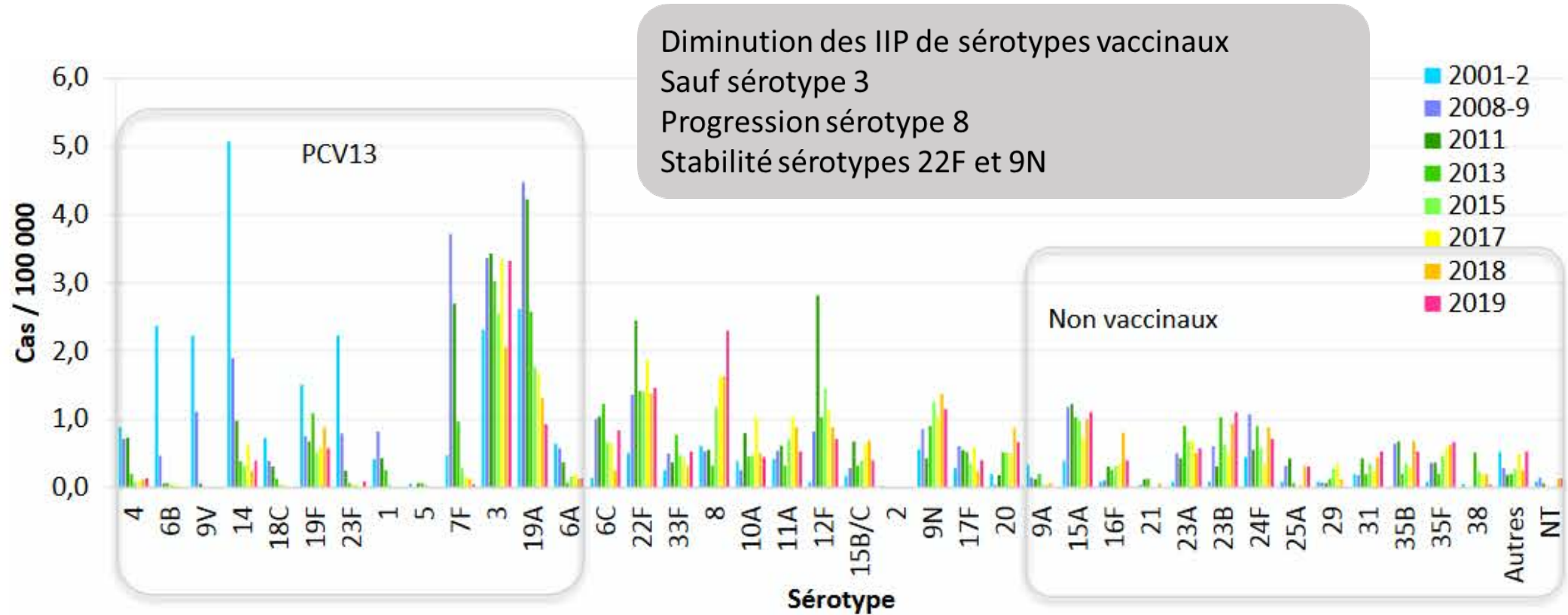


Figure 17 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de plus de 64 ans entre 2001-2002 et 2019.

Couverture sérotypique PCV13

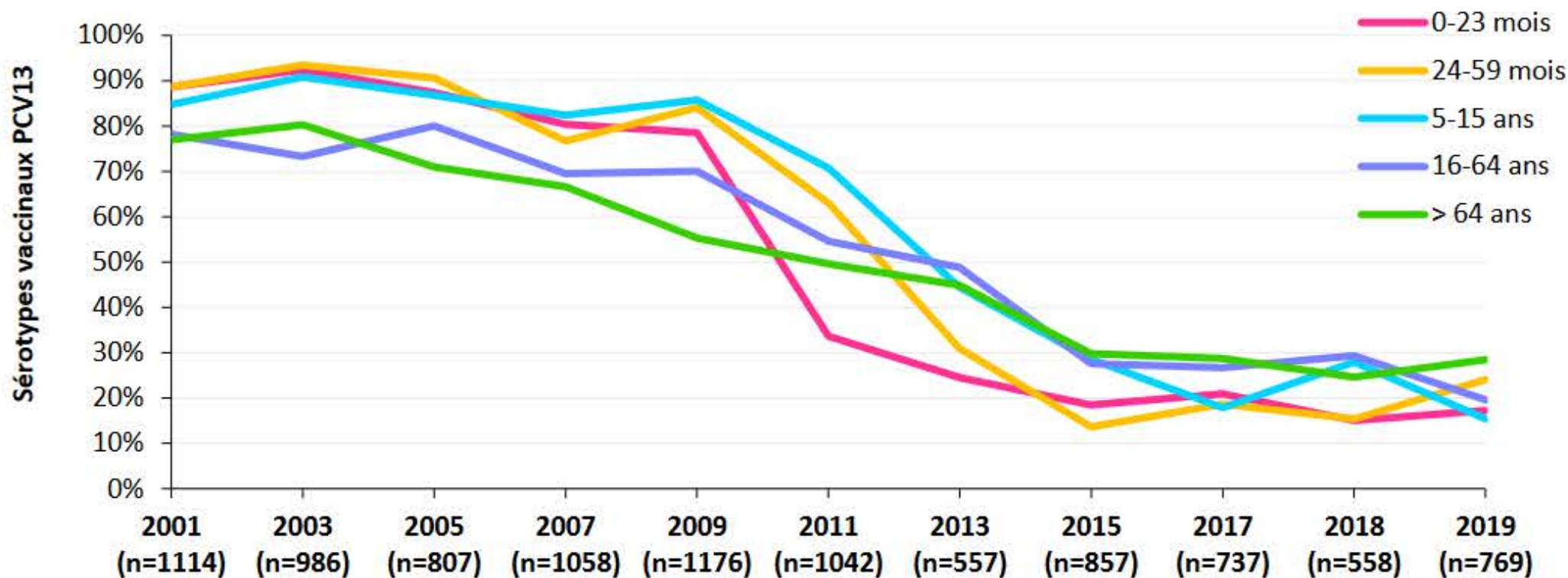


Figure 9 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les bactériémies entre 2001 et 2019 en fonction du groupe d'âges.

Répartition par classe d'âge

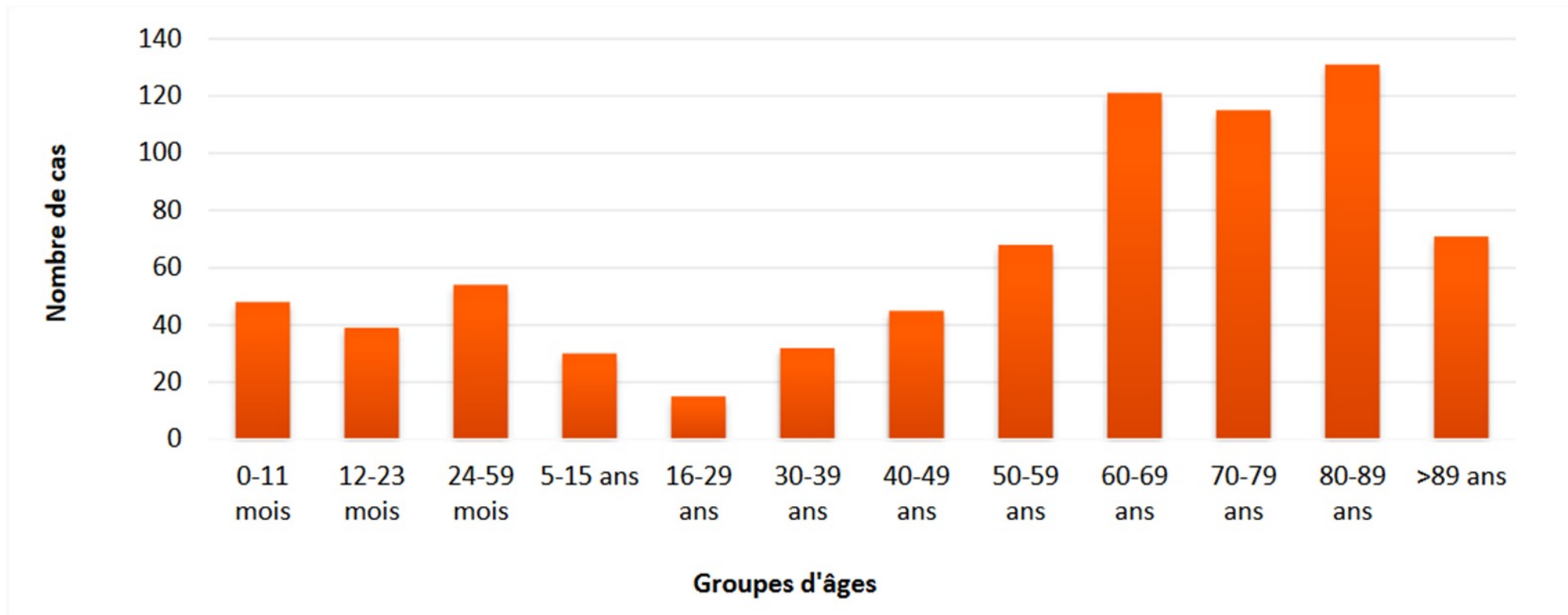
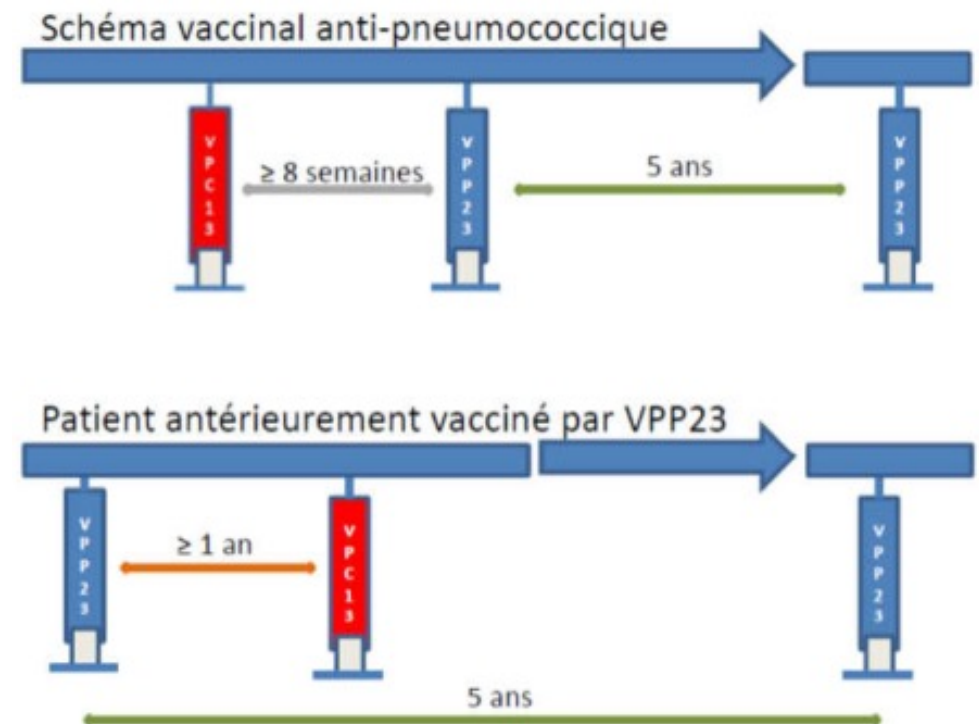


Figure 38 – Fréquence des bactériémies à pneumocoque en fonction de l'âge.

Recommandations actuelles



	France
≥ 65 ans	Pas de recommandation
Haut risque = Pathologies chroniques <ul style="list-style-type: none">- Respiratoires- Cardiaques- Rénales- Hépatiques- diabète	PCV13 + PPSV23
Très haut risque = <ul style="list-style-type: none">- Immunodéprimés,- Brèche osteo-méningée- Implant cochléaire	



Introduction de l'âge dans les recommandations ?

Quel vaccin idéal ?



- Choix des sérotypes
 - Associés à un fort taux de mortalité : 8, 10A, 15B, 22F, 33F
 - Responsables de méningites : 10A, 15B, 22F, 33F
 - Sensibilité diminuée aux AB : 11A, 15B, 22F, 33F
- Choix de la conjugaison protéique
 - Réponse immunitaire thymo-dépendante humorale et muqueuse
 - Mémoire immunitaire
 - Durée de protection longue (données à 5 ans)
 - Prévention du portage rhinopharyngé

Serotypes Contained in Current and New Pneumococcal Vaccines

	1	3	4	5	6A	6B	7 F	9V	14	18 C	19 A	19 F	23 F	22 F	33 F	8	10 A	11 A	12 F	15 B	2	9N	17 F	20	
PCV13	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White
PCV15	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White
PCV20	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	White	White	White	White
PPSV23	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	White	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Orange	Orange	Orange	Orange

- **PCV15 non-PCV13**: includes serotypes **22F** and **33F**
- **PCV20 non-PCV13**: includes serotypes **22F**, **33F**, **8**, **10A**, **11A**, **12F**, and **15B**
- **PPSV23 non-PCV20**: includes serotypes **2**, **9N**, **17F**, and **20**

PCV20 – Etude pivot



Efficacité

Objectif primaire : immunogénicité GMT OPA 1 mois après schéma vaccinal ≥ 60 ans

Objectif secondaire : GMT OPA 18-49 / 50-59 / 60-64 ans

Non infériorité

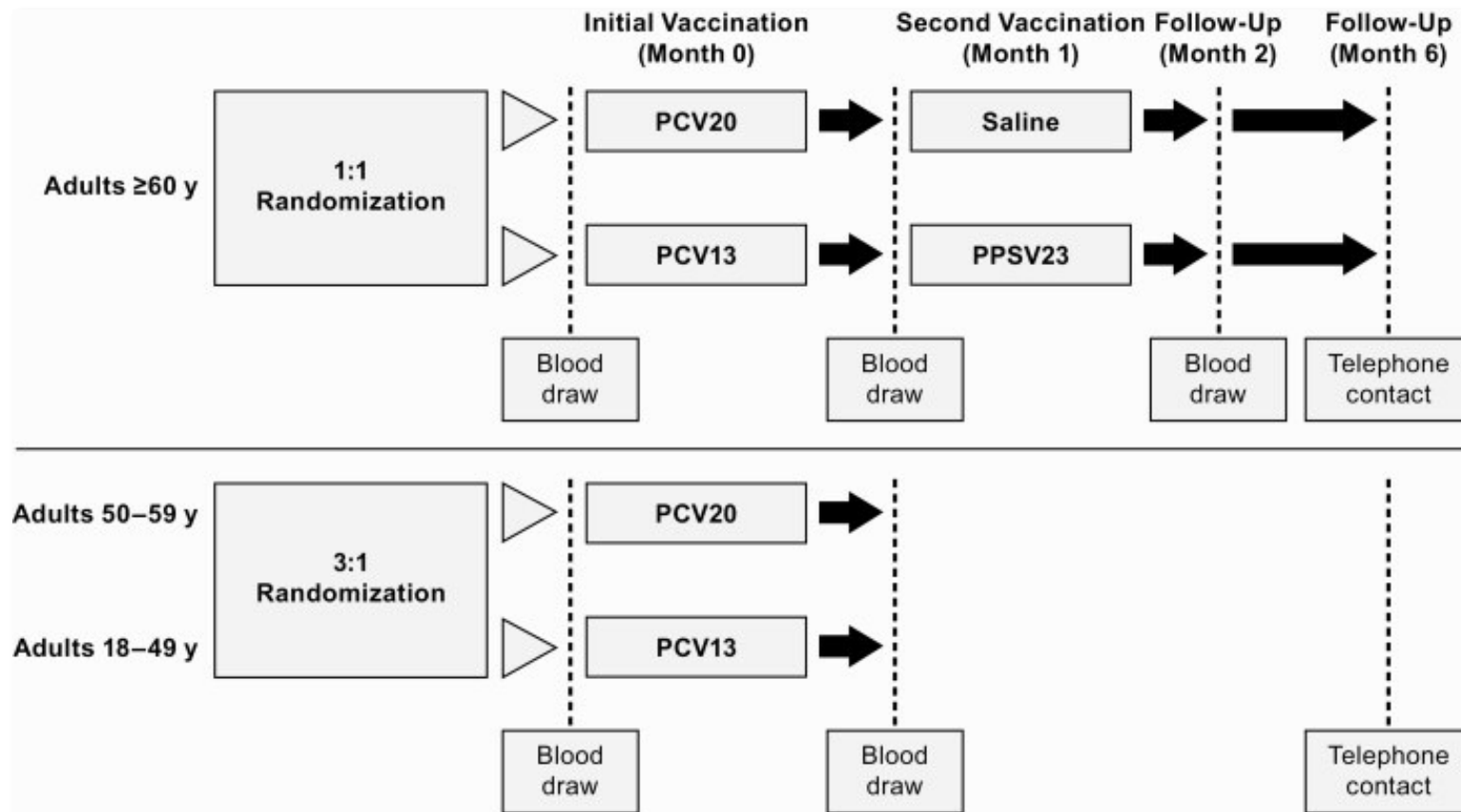
Tolérance

Réactions locales 10j

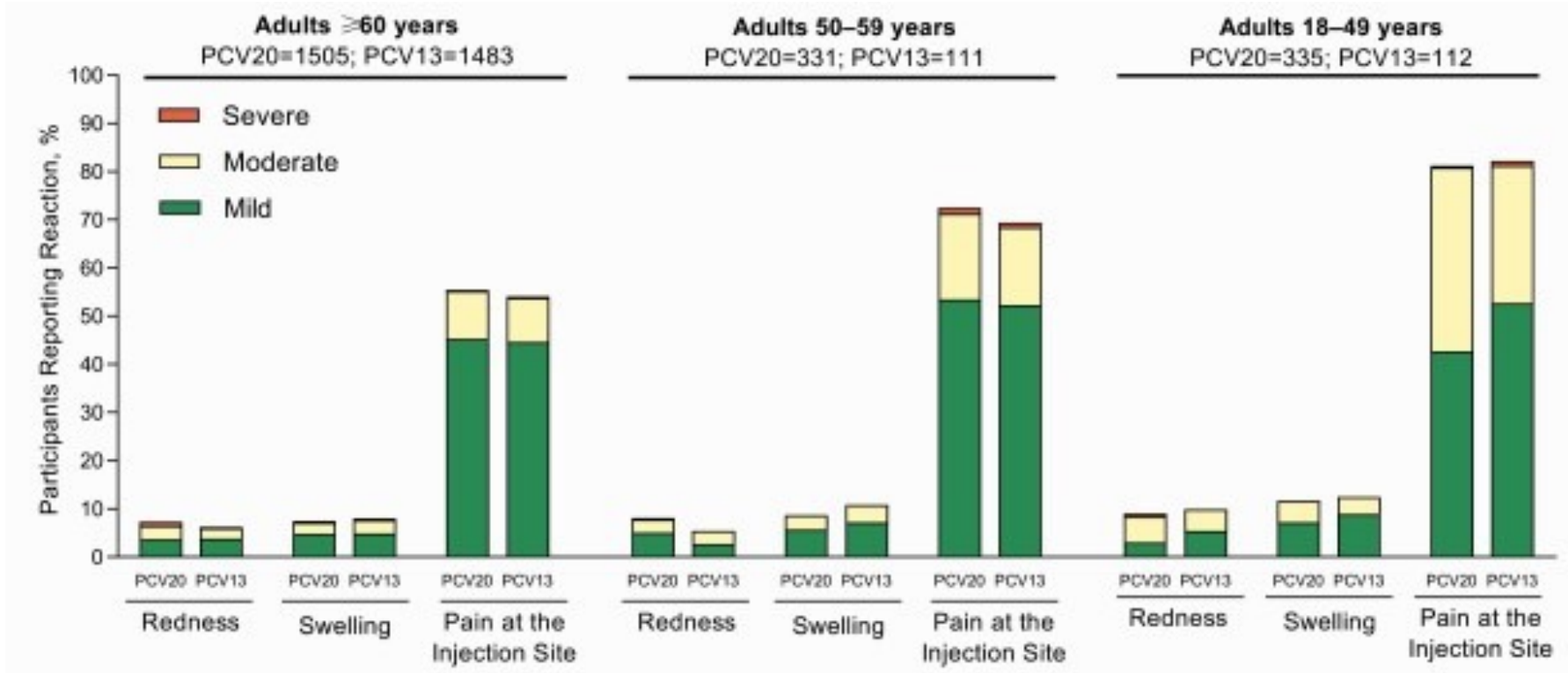
et systémiques 7j

Effets secondaires 1 mois

Effets secondaires graves 6 mois

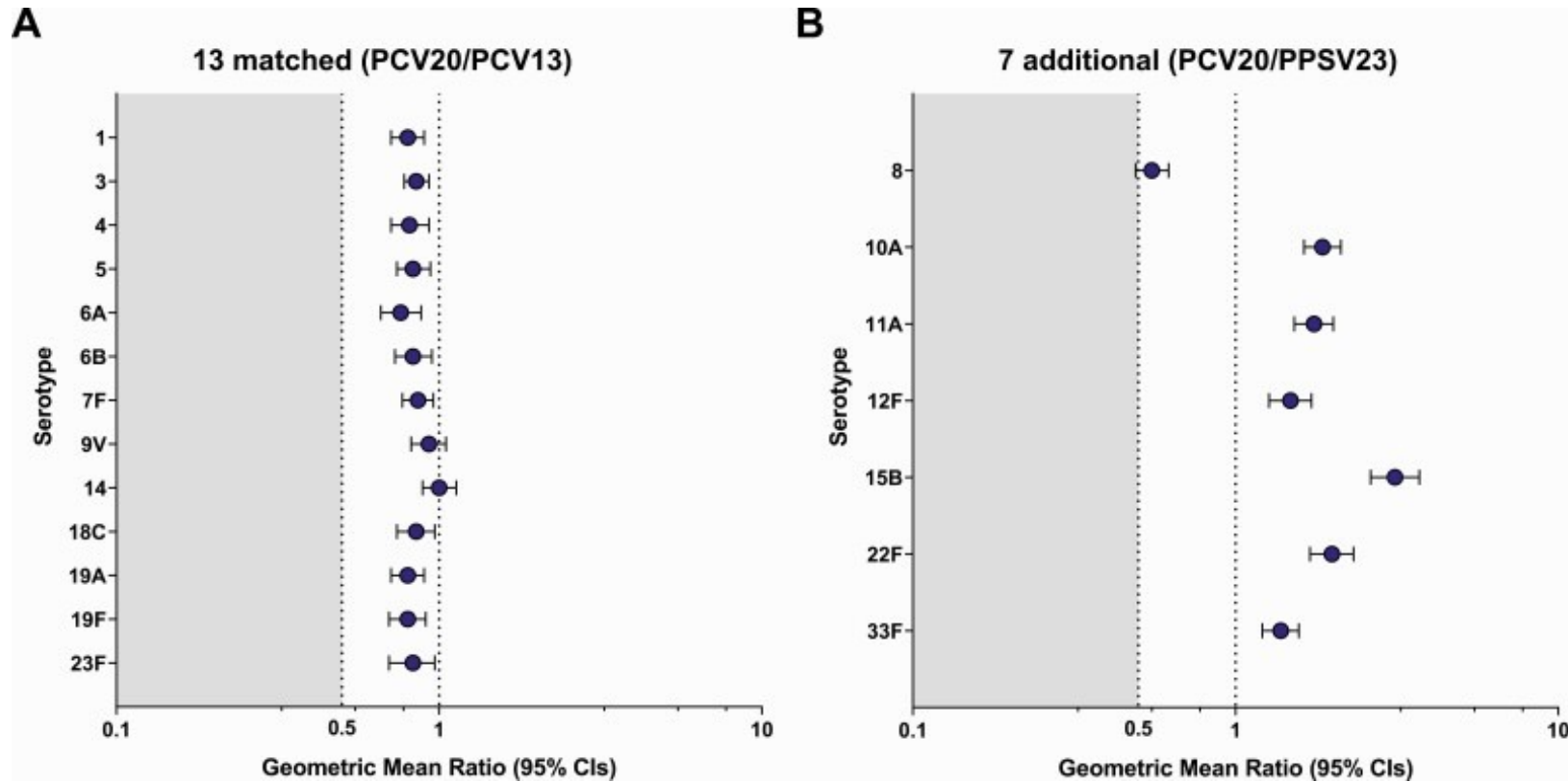


PCV20 – Etude pivot - Tolérance



Réactions locales et systémiques après PCV20 étaient similaires PCV13
 Profil de sécurité jugé acceptable
 Effets indésirables rapportés < 10% sujets quelque soit groupe d'âge
 Effets indésirables sévères rapportés 0,9 – 3,7%

PCV20 – Etude pivot - immunogénicité



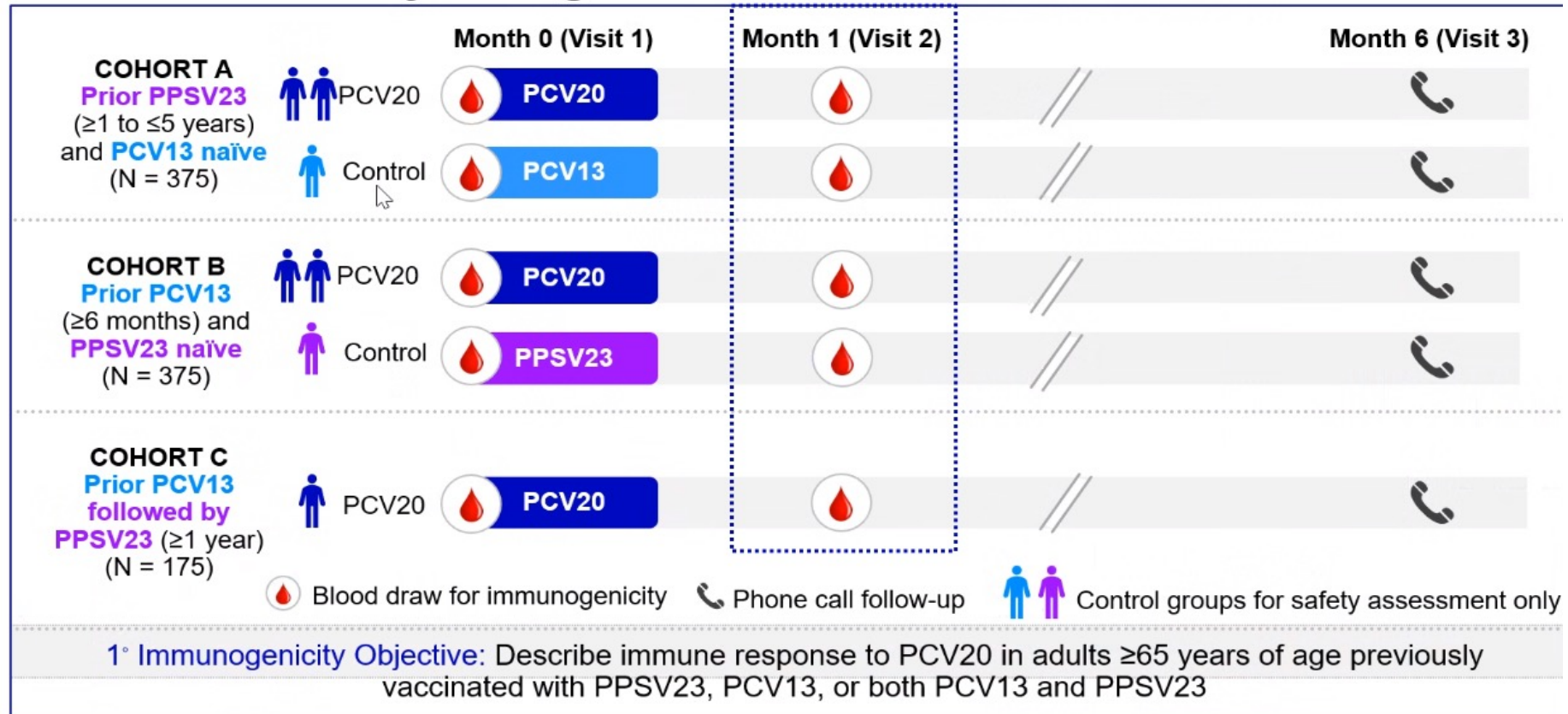
Non infériorité des moyennes géométriques des titres OPA 1 mois après vaccination atteintes pour 19/20 sérotypes ≥ 60 ans

PCV20 – Patients antérieurement vaccinés



B7471006 - Study Design

OPA GMT 1 Month After PCV20



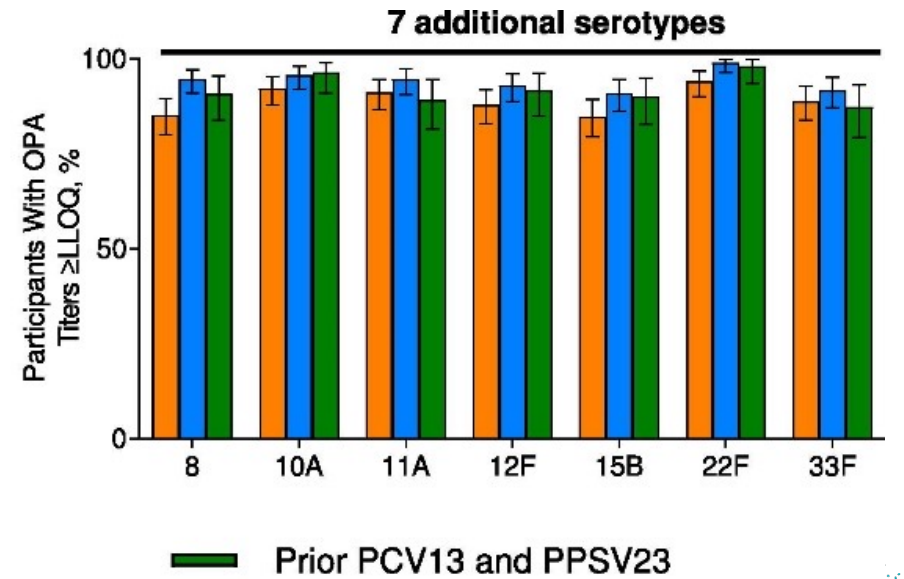
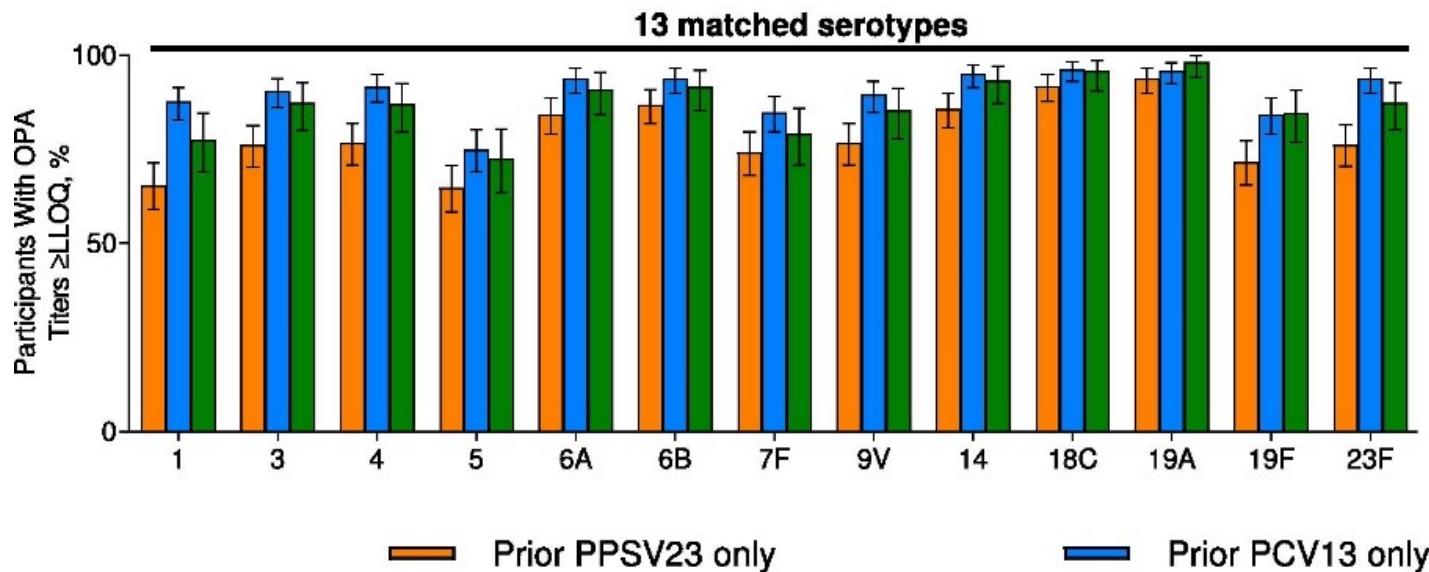
PCV20 – Patients antérieurement vaccinés



Réactions locales et systémiques après PCV20 étaient similaires entre les groupes

Summary of adverse events (safety population).

Time point AE type, n (%)	Prior PPSV23 only		Prior PCV13 only		Prior PCV13 and PPSV23
	PCV20 (N = 253 ^a)	PCV13 (N = 122 ^a)	PCV20 (N = 246 ^a)	PPSV23 (N = 127 ^a)	PCV20 (N = 125 ^a)
Through 1 month after vaccination					
Any AE	19 (7.5)	11 (9.0)	12 (4.9)	14 (11.0)	13 (10.4)
Related	1 (0.4)	0	4 (1.6)	3 (2.4)	0
Severe	2 (0.8)	2 (1.6)	4 (1.6)	3 (2.4)	0
Through 6 months after vaccination					
SAE	2 (0.8)	2 (1.6)	6 (2.4)	2 (1.6)	2 (1.6)
NDCMC	5 (2.0)	1 (0.8)	7 (2.8)	3 (2.4)	5 (4.0)



PCV15 – Etude pivot - PNEU-AGE



Efficacité

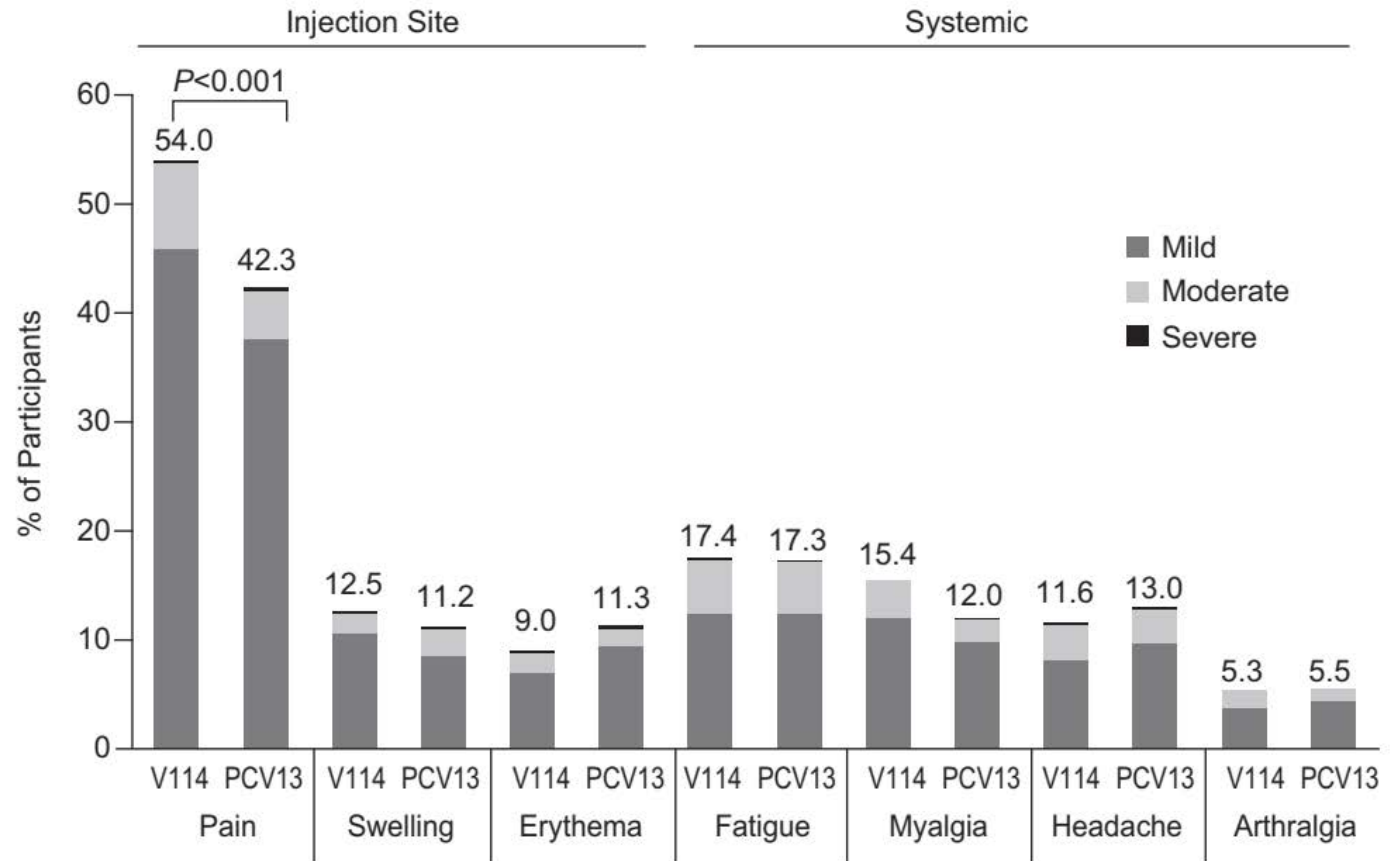
Objectif primaire : immunogénicité
GMT OPA 1 mois après vaccination
PCV15 et PCV13

Objectif secondaire : supériorité
sérotypé 3 1 mois post vaccination

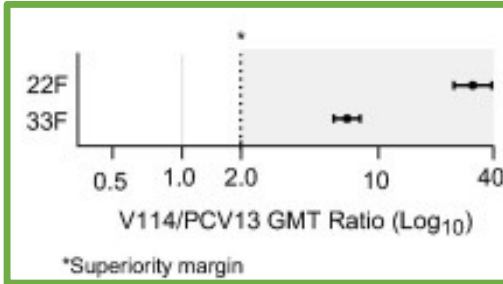
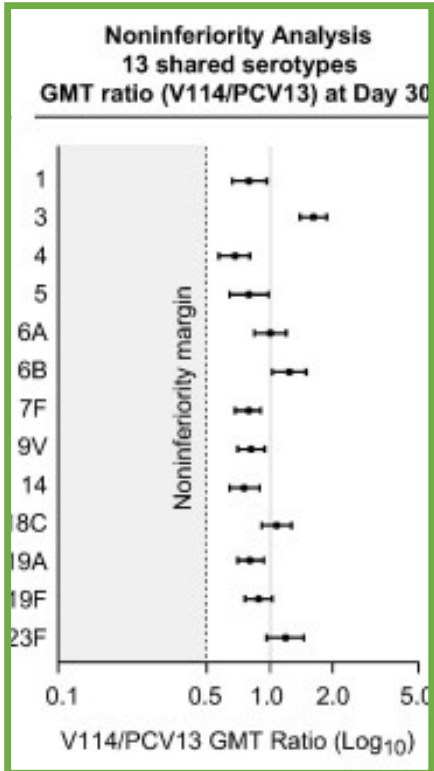
Tolérance

Réactions locales 5j
et systémiques 14j
Effets secondaires 14j
Effets secondaires graves 6 mois

Essai randomisé PCV15 vs PCV13
Sujets ≥ 50 ans

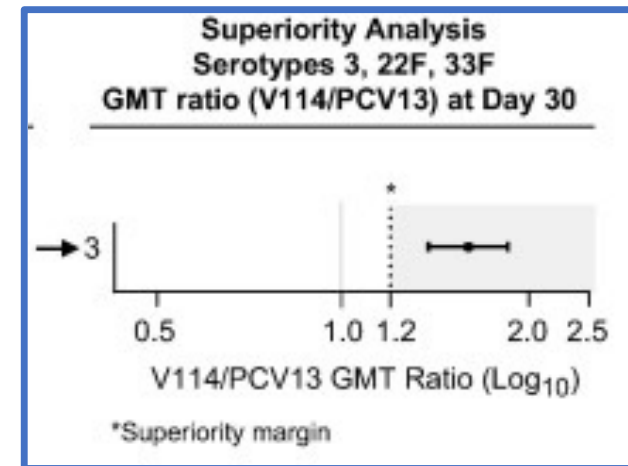


PCV15 – Etude pivot - PNEU-AGE



Non infériorité séro communs PCV13
Supériorité pour 2 sérotypes non partagés

Supériorité sérotype 3 GMT OPA vs PCV13



PCV15 – Etude PNEU-PATH



Efficacité

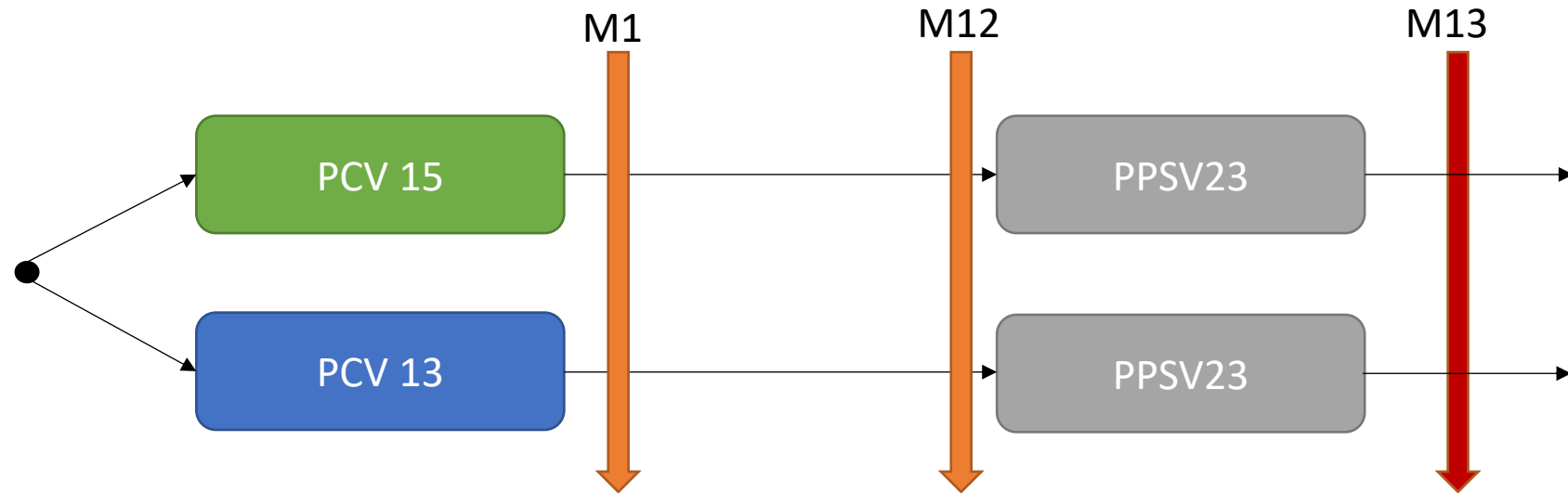
Objectif primaire : immunogénicité
GMT OPA 1 mois après vaccination
PPSV23 (soit M13)

Objectif secondaire : : immunogénicité
GMT OPA :
- 1 mois après vaccination PCV 15 ou 13
- 1 mois avant vaccination PPSV23

Tolérance

Réactions locales 5j
et systémiques 14j
Effets secondaires 14j
Effets secondaires graves 13 mois

Essai randomisé PCV15 vs PCV13 + PPSV23 12 mois + tard
Sujets ≥ 50 ans



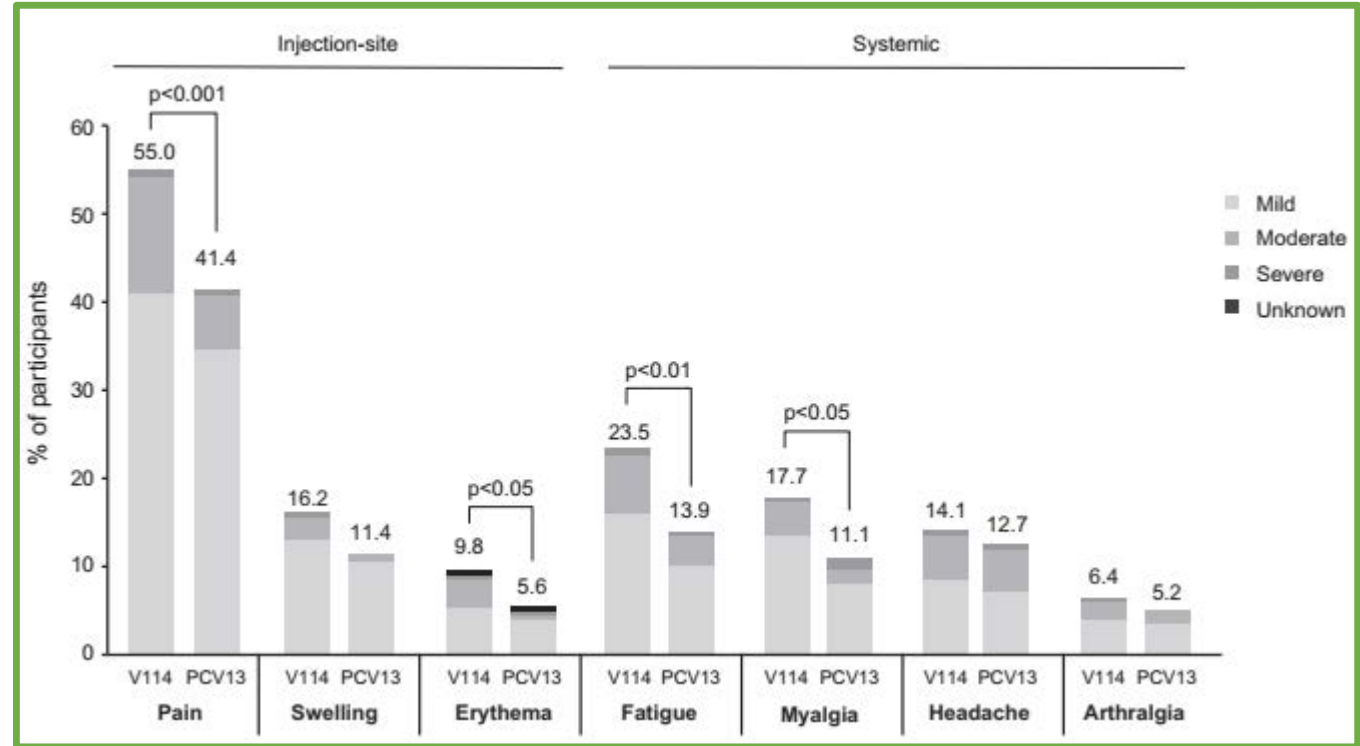
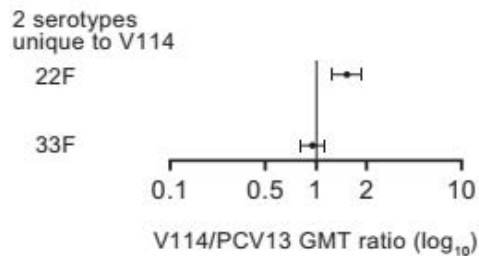
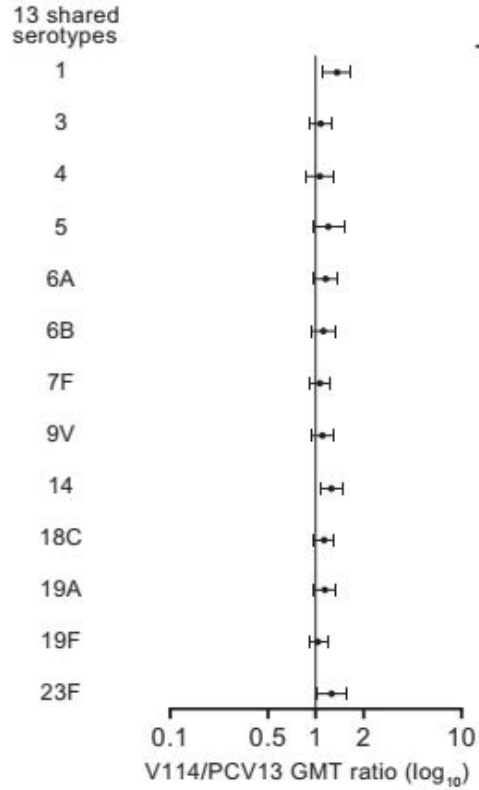
PCV15 – Etude PNEU-PATH



Efficacité n = 652

Non infériorité à 1 mois post vaccination PPSV23 sérotypes partagés

Pas de différence M1 et M12 Sauf pour 2 sérotypes additionnels



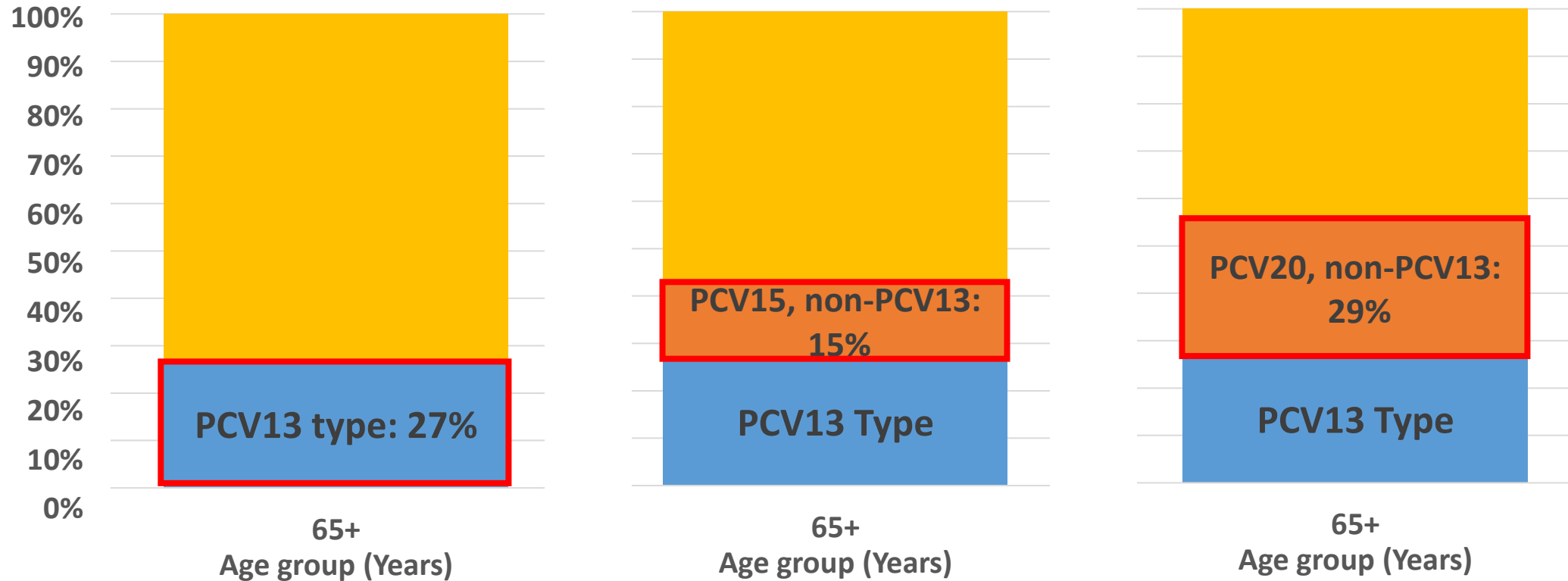
Tolérance

Effets secondaires 72,5 PCV15 vs 62% PCV13

Bénéfices attendus des nouveaux vaccins conjugués



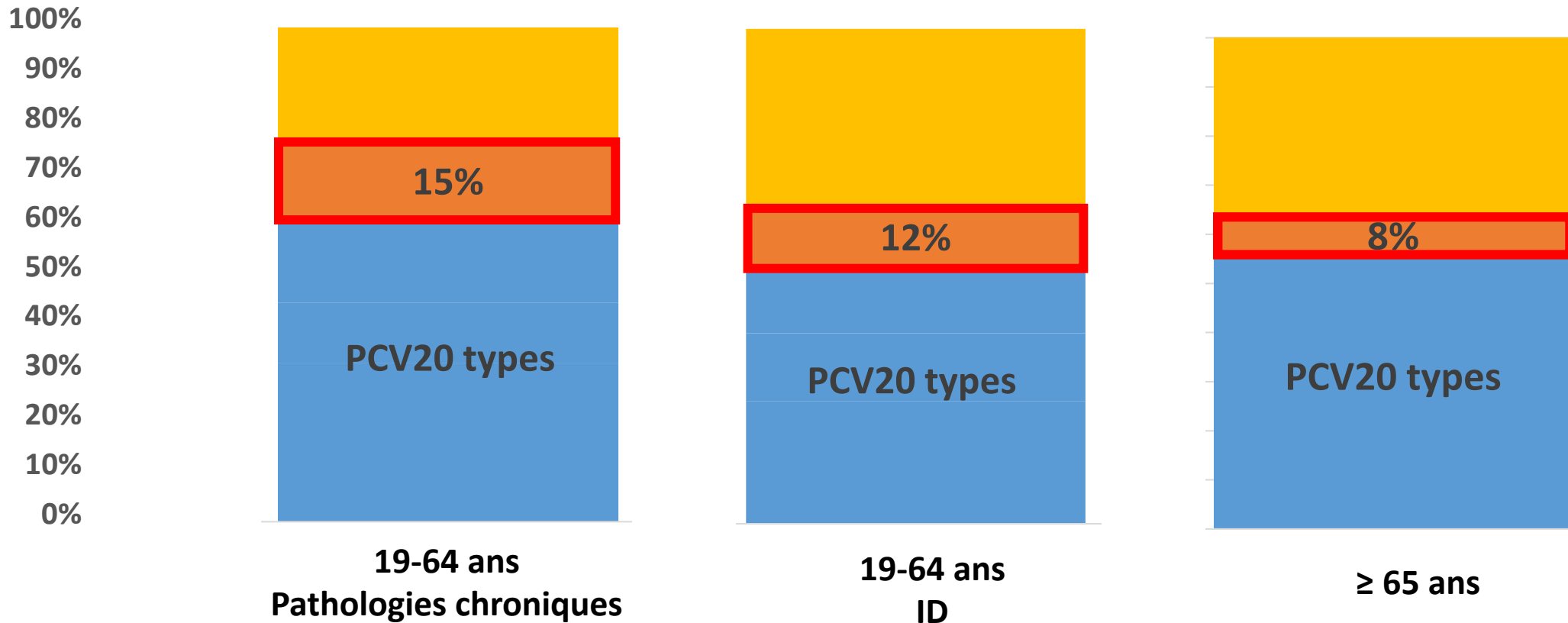
Part des IIP en 2018-2019 aux USA dues à des sérotypes couverts par les nouveaux PCV



Persistence de sérotypes additionnels couverts par PPV23 seulement



Part des IPD en 2018-2019 aux USA dues à des sérotypes non couverts par PCV20 mais par PPSV23



Quel schéma choisir ?



PCV20

Avantages

- Acceptation et facilité schéma à 1 injection
- Stratégie coût-efficace quel que soit l'âge
- Meilleure protection attendue sur les sérotypes communs avec PPSV23

Inconvénients

- Traduction clinique d'une moins bonne immunogénicité que le PCV13 ?
 - Pas de données chez l'ID
- Perte de l'efficacité sur les serotypes additionnels du PPSV23

PCV15 + PPSV23

Avantages

- Large couverture sérotypique
- Stratégie coût-efficace à 65 ans

Inconvénients

- Acceptation et complexité du schéma séquentiel à 2 injections
- Couverture sérotypique moins large en cas de schéma non complet

- Pas d'étude comparant directement efficacité et sécurité PCV20 vs PCV15
- Impact de l'utilisation du PCV20 seul inconnu
- Séquence PCV + PPSV23 = couverture + large
- Recommandation chez les 65+ : coût-efficace quelque soit schéma

PCV20 ou PCV15 + PPSV23 quel que soit le groupe à risque

	Recommandations ACIP
≥ 65 ans	PCV20 ou PCV15 + PPSV23*
18 - 64 ans Pathologies chroniques et/ou Immunodéprimés	

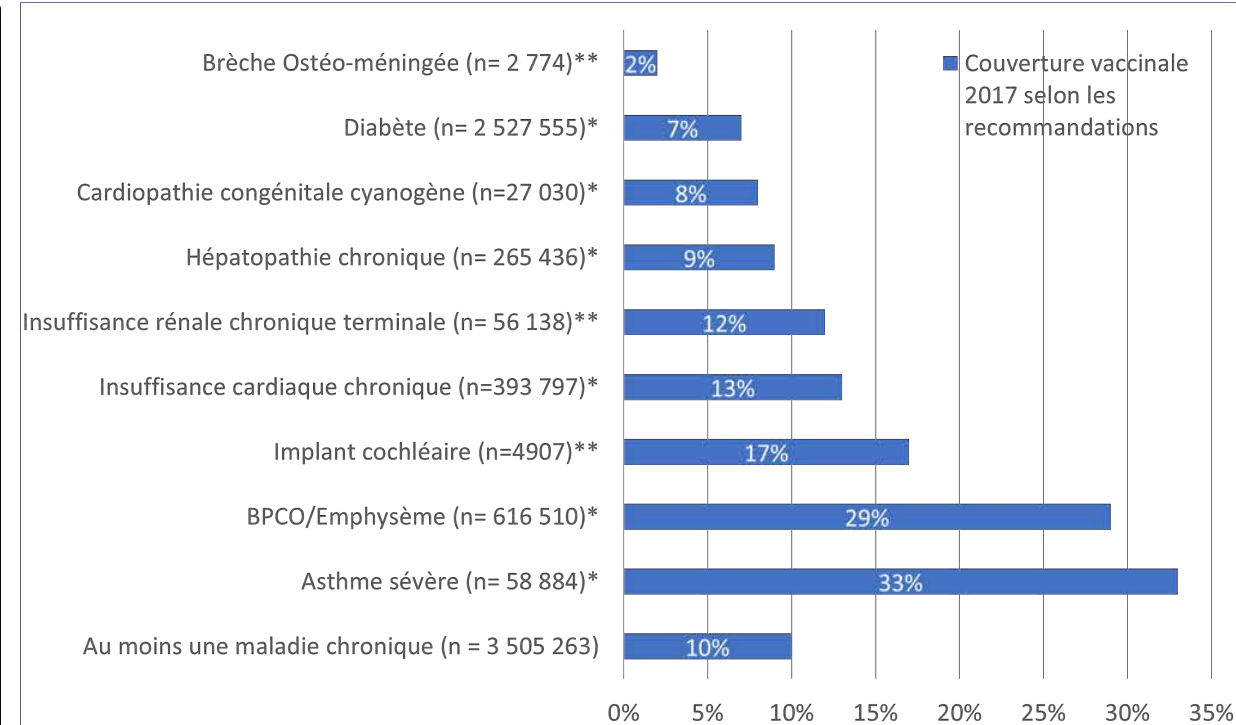
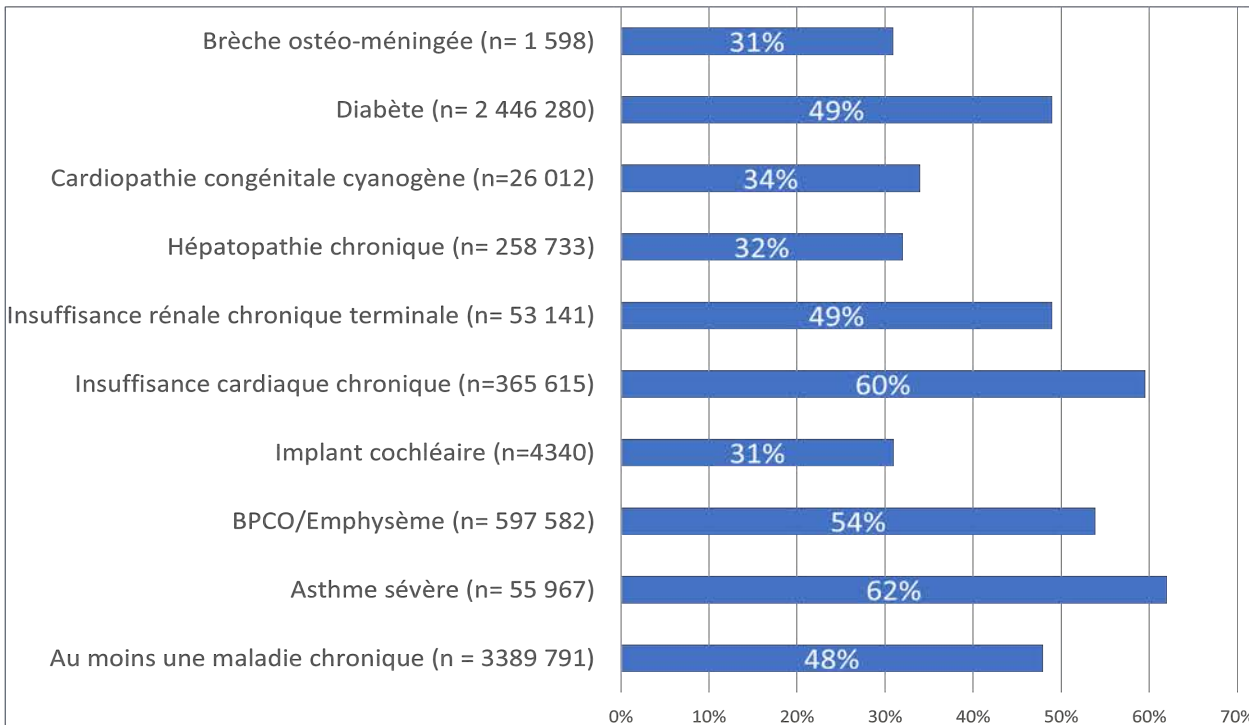
* Intervalle ≥ 1 an (minimum 8 semaines chez les très haut risque)

Couvertures vaccinales en France: étude COVARISQ



Couvertures grippe (2016-2017)

Couvertures pneumocoques (2017)



*VPP23 dans les 5 ans ** Schéma combiné PCV13+VPP23

Couvertures grippe : **48 %** (31%-62%) et pneumocoques : **10 %** (2%-33%)

- Nouveaux vaccins pneumococciques en réponse à
 - Une épidémiologie changeante
 - Un fardeau toujours majeur des IIP
- Choix de la conjugaison protéique pour meilleure immunogénicité
- PCV20 versus PCV15 + VPP23 : Pas de comparaison directe permettant de préférer l'un à l'autre
- En attente positionnement CTV-HAS, avec intégration de recommandation basée sur l'âge ?
- Ne résout pas le problème de couverture vaccinale !

Tableau 6 – Couverture sérotypique des vaccins **conjugués heptavalent (PCV7) et 13-valent (PCV13), 15-valent (PCV15), 20-valent (PCV20) et du vaccin 23-valent (PPV23)** pour les souches « invasives » (méningites et bactériémies) chez l’enfant et l’adulte en 2019.

Groupe d'âges	Couverture sérotypique											
	Méningites						Bactériémies					
	N	PCV7	PCV13	PCV15	PCV20	PPV23	N	PCV7	PCV13	PCV15	PCV20	PPV23
0-23 mois	70	0%	1,4%	11%	39%	40%*	87	8%	17%	23%	57%	63%*
24-59 mois	15	0%	7%	20%	60%	67%	54	2%	24%	28%	52%	56%
5-15 ans	29	10%	21%	28%	52%	59%	30	7%	17%	20%	57%	63%
16-64 ans	134	10%	22%	29%	63%	68%	215	6%	20%	28%	72%	82%
>64 ans	107	5%	17%	23%	44%	54%	383	6%	28%	38%	58%	69%
Total	355	6%	16%	23%	51%	57%	769	6%	24%	23%	62%	71%

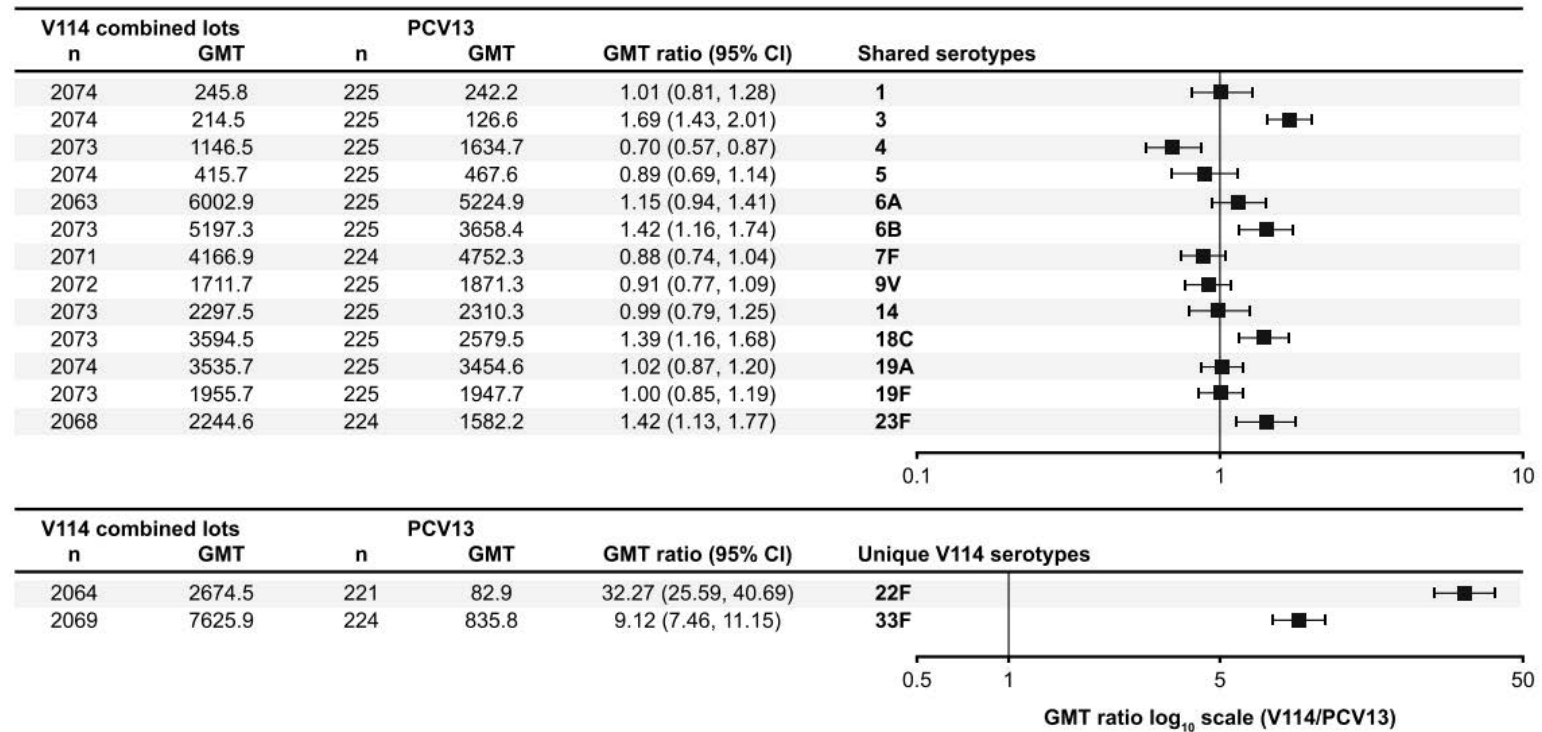
*PPV23 non indiqué avant l'âge de 2 ans.

Comparaison immunogénicité entre PCV15 & PCV20



- Pas de comparaison direct PCV15 et PCV20
- Comparaison indirecte PCV15 vs PCV20 à partir PCV13

Non infériorité atteinte sur tous les sérotypes communs au PCV13 et supériorité significative sur 5 sérotypes



Summary of WG Considerations: PCV20 Use Alone OR PCV15+PPSV23

Advantages of PCV20 Use Alone	Disadvantages of PCV20 Use Alone
<ul style="list-style-type: none"> • Acceptable and feasible to implement a single vaccine option • Cost-saving* in cost-effectiveness analyses • Expected to provide better protection for the serotypes covered by PPSV23 alone 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical significance of lower immunogenicity vs. PCV13 unknown • No data in immunocompromised adults • Losing protection against PPSV23, non-PCV20 serotypes
Advantages of PCV15+PPSV23	Disadvantages of PCV15+PPSV23
<ul style="list-style-type: none"> • Provides broad serotype coverage • Age-based use at age 65 was cost-saving* according to CDC's cost-effectiveness analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Logistically more challenging to administer PCV15-PPSV23 vaccine series • Need to know vaccination history to correctly complete series • Can result in lower serotype coverage if series not completed

*lower cost and better health outcome compared to current recommendations

- **Adults aged ≥ 65 years***. Adults aged ≥ 65 years* who have not previously received **PCV** or whose previous vaccination history is unknown **should** receive 1 dose of PCV (either PCV20 or PCV15). When PCV15 is used, it should be followed by a dose of PPSV23.
- **Adults with previous PPSV23 only.** Adults who have only received PPSV23 **may** receive a PCV (either PCV20 or PCV15) ≥ 1 year after their last PPSV23 dose. When PCV15 is used in those with history of PPSV23 receipt, it need not be followed by another dose of PPSV23.

*Same recommendations for adults aged 19–64 years with certain underlying medical conditions or other risk factors.
Kobayashi et al. MMWR 2022. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104a1.htm>

Proposed Clarifications

- **Adults aged ≥ 65 years***. Adults aged ≥ 65 years* who have not previously received **PCV13, PCV15, or PCV20** or whose previous vaccination history is unknown **are recommended to** receive 1 dose of PCV20 or PCV15. When PCV15 is used, it should be followed by a dose of PPSV23 **to complete the recommended vaccine series. If PPSV23 is inadvertently given before PCV15, a dose of PCV15 or PCV20 should be given at least 1 year later**

Footnote: If PCV15 or PCV20 is not available, a dose of PCV13 may be given followed by a dose of PPSV23 as previously recommended.

- **Adults who received PPSV23 only.** Adults who have only received PPSV23 **are recommended to receive a dose of either PCV20 or PCV15** ≥ 1 year after their last PPSV23 dose. When PCV15 is used in those with history of PPSV23 receipt, it need not be followed by another dose of PPSV23.

*Same recommendations for adults aged 19 –64 years with certain underlying medical conditions or other risk factors.