**Prevenar 13**
Suspension injectable®
Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (13-valent, adsorbé)

Date : 04/2025, V0.12

Pays de référence : Union européenne

Tunisie

**Mentions Légales Longues**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Prevenar 13 suspension injectable
vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (13-valent, adsorbé)

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 dose (0,5 ml) contient :

| | |
|---|---|
| Polyoside pneumococcique sérotype 1[1] | 2,2 µg |
| Polyoside pneumococcique sérotype 3[1] | 2,2 µg |
| Polyoside pneumococcique sérotype 4[1] | 2,2 µg |
| Polyoside pneumococcique sérotype 5[1] | 2,2 µg |
| Polyoside pneumococcique sérotype 6A[1] | 2,2 µg |
| Polyoside pneumococcique sérotype 6B[1] | 4,4 µg |
| Polyoside pneumococcique sérotype 7F[1] | 2,2 µg |
| Polyoside pneumococcique sérotype 9V[1] | 2,2 µg |
| Polyoside pneumococcique sérotype 14[1] | 2,2 µg |
| Polyoside pneumococcique sérotype 18C[1] | 2,2 µg |
| Polyoside pneumococcique sérotype 19A[1] | 2,2 µg |
| Polyoside pneumococcique sérotype 19F[1] | 2,2 µg |
| Polyoside pneumococcique sérotype 23F[1] | 2,2 µg |

[1]Conjugué à la protéine vectrice $CRM_{197}$, adsorbé sur phosphate d'aluminium.

1 dose (0,5 ml) contient environ 32 µg de protéine vectrice $CRM_{197}$ et 0,125 mg d'aluminium.

Excipients à effet notoire
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.
Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension homogène blanche.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Immunisation active pour la prévention des maladies invasives, causées par Streptococcus pneumoniae chez les adultes âgés de 50 ans et plus.

- Immunisation active pour la prévention des maladies invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par Streptococcus pneumoniae chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans.

- Prevenar 13 doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte de l'impact des infections invasives dans les différentes classes d'âge ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Les schémas vaccinaux avec Prevenar 13 doivent suivre les recommandations officielles.

Posologie

Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans

Il est recommandé que les nourrissons qui ont reçu une première dose de Prevenar 13 terminent le schéma de vaccination avec Prevenar 13.

Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois

*Primovaccination en trois doses*
Le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois.

*Primovaccination en deux doses*
Comme alternative, lorsque Prevenar 13 est administré dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, un schéma à trois doses, de 0,5 ml chacune, peut être utilisé. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 2 mois puis une deuxième dose 2 mois plus tard. La troisième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois (voir rubrique 5.1).

Prématurés (< 37 semaines de gestation)

Chez les prématurés, le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Nourrissons et enfants non vaccinés âgés ≥ 7 mois

*Nourrissons âgés de 7 à 11 mois*
Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie.

*Enfants âgés de 12 à 23 mois*
Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses (voir rubrique 5.1).

*Enfants âgés de 2 à 5 ans*
Une seule dose de 0,5 ml.

Schéma vaccinal de Prevenar 13 pour les nourrissons et enfants préalablement vaccinés par Prevenar (7-valent) (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae*)
Prevenar 13 contient les 7 mêmes sérotypes que ceux inclus dans Prevenar et utilise la même protéine vectrice $CRM_{197}$.

Les nourrissons et enfants qui ont commencé la vaccination par Prevenar peuvent passer à Prevenar 13 à tout moment du schéma.

*Jeunes enfants (12-59 mois) complètement immunisés avec Prevenar (7-valent)*
Les jeunes enfants qui sont considérés comme complètement immunisés avec Prevenar (7-valent) doivent recevoir une dose de 0,5 ml de Prevenar 13 afin d'induire une réponse immunitaire vis-à-vis des 6 sérotypes additionnels. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent) (voir rubrique 5.1).

Adultes âgés de 50 ans et plus

Une seule dose.
La nécessité de revaccination avec une dose supplémentaire de Prevenar 13 n'a pas été établie.

Indépendamment du statut de primo vaccination pneumococcique, si l'utilisation du vaccin pneumococcique polyosidique 23-valent est considérée appropriée, Prevenar 13 doit être administré en premier (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Populations particulières

Les personnes ayant des affections sous-jacentes les prédisposant à des infections invasives à pneumocoque (comme la drépanocytose ou une infection à VIH), y compris celles qui ont été vaccinées antérieurement avec une ou plusieurs doses de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique, peuvent recevoir au moins une dose de Prevenar 13 (voir rubrique 5.1).

Chez les personnes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses de Prevenar 13, de 0,5 ml chacune. La primovaccination comprend trois doses, la première dose étant administrée 3 à 6 mois après la GCSH et avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses. Une quatrième dose (rappel) est recommandée 6 mois après la troisième dose (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antérolatérale de la cuisse (muscle vaste externe) chez les nourrissons, ou le muscle deltoïde du bras chez les enfants et les adultes.

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à l'anatoxine diphtérique.

Comme pour les autres vaccins, l'administration de Prevenar 13 doit être différée chez une personne présentant une maladie fébrile aiguë sévère. En revanche, une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas conduire à différer la vaccination.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Prevenar 13 ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance dans les rares cas de survenue d'une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Ce vaccin ne doit pas être administré par injection intramusculaire à des personnes ayant une thrombocytopénie ou tout autre trouble de la coagulation qui serait une contre-indication à une

injection intramusculaire, mais peut être administré par voie sous-cutanée si le bénéfice potentiel est clairement supérieur aux risques (voir rubrique 5.1).

Prevenar 13 protège uniquement contre les sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* inclus dans le vaccin et ne protège pas contre d'autres micro-organismes causant une infection invasive, une pneumonie, ou une otite moyenne. Comme tout autre vaccin, Prevenar 13 peut ne pas protéger contre les infections pneumococciques tous les sujets vaccinés. Pour connaître les informations épidémiologiques les plus récentes concernant votre pays, consultez l'institution nationale compétente.

Les personnes ayant une réponse immunitaire diminuée due soit à l'utilisation d'un médicament immunosuppresseur, ou à une anomalie génétique, ou à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou d'une autre origine, peuvent avoir une réponse vaccinale en anticorps réduite.

Des données de sécurité et d'immunogénicité sont disponibles pour un nombre limité de personnes ayant une drépanocytose, une infection à VIH, ou ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (voir rubrique 5.1). Les données de sécurité et d'immunogénicité de Prevenar 13 ne sont pas disponibles pour les sujets d'autres groupes immunodéprimés spécifiques (tels que une maladie maligne ou un syndrome néphrotique) et la vaccination doit être envisagée au cas par cas.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans

Au cours des études cliniques, Prevenar 13 a induit une réponse immunitaire vis-à-vis de la totalité des treize sérotypes inclus dans le vaccin. La réponse immunitaire pour le sérotype 3, après la dose de rappel, n'était pas plus élevée que les niveaux observés après la primovaccination chez le nourrisson ; la pertinence clinique de cette observation concernant l'induction de la mémoire immunitaire pour le sérotype 3 n'est pas connue (voir rubrique 5.1).

Les proportions de répondeurs avec des anticorps fonctionnels (titres OPA ≥ 1:8) aux sérotypes 1, 3 et 5 étaient élevées. Cependant, les titres des moyennes géométriques en OPA étaient plus bas que ceux contre chacun des autres sérotypes vaccinaux additionnels ; la pertinence clinique de cette observation concernant l'efficacité protectrice n'est pas connue (voir rubrique 5.1).

Des données limitées ont démontré que Prevenar 7-valent (avec une primovaccination de trois doses) induit une réponse immune convenable chez les nourrissons drépanocytaires, avec un profil de tolérance similaire à celui observé chez les groupes qui ne sont pas à haut risque (voir rubrique 5.1).

Les enfants de moins de 2 ans doivent recevoir le nombre de doses de Prevenar 13 approprié à leur âge (voir rubrique 4.2). L'utilisation d'un vaccin pneumococcique conjugué ne se substitue pas à celle de vaccins pneumococciques polyosidique 23-valents chez les enfants d'au moins 2 ans présentant un risque accru d'infections invasives due à *Streptococcus pneumoniae* (par exemple drépanocytose, asplénie, infection par le VIH, maladie chronique ou immunosuppression). Les enfants à risque âgés de 24 mois et plus et ayant déjà reçu une primovaccination avec Prevenar 13 doivent recevoir le vaccin pneumococcique polyosidique 23-valent lorsque celui-ci est recommandé. L'intervalle entre le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (Prevenar 13) et le vaccin pneumococcique polyosidique e 23-valent ne doit pas être inférieur à 8 semaines. Il n'y a pas de données disponibles indiquant si l'administration du vaccin pneumococcique polyosidique 23-valent à des enfants ayant ou non reçu une primovaccination par Prevenar 13 pourrait entraîner une diminution de la réponse immunitaire lors de l'administration ultérieure de doses de Prevenar 13.

Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée.

Pour les sérotypes vaccinaux, la protection attendue contre les otites moyennes est plus faible que la protection contre les infections invasives. La protection attendue contre toutes les otites moyennes est faible car les otites moyennes sont dues à de nombreux organismes autres que les sérotypes pneumococciques contenus dans le vaccin (voir rubrique 5.1).

Lorsque Prevenar 13 est administré de manière concomitante avec Infanrix hexa (DTCa-HBV-IPV/Hib), le taux de réactions fébriles est similaire à celui constaté lors de l'administration concomitante de Prevenar (7-valent) et Infanrix hexa (voir rubrique 4.8). Une augmentation des taux de déclarations de convulsions (accompagnées ou non de fièvre) et d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (EHH) a été observée lors de l'administration concomitante de Prevenar 13 et d'Infanrix hexa (voir rubrique 4.8).

Un traitement antipyrétique doit être instauré conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur pour les enfants ayant des antécédents de convulsions avec ou sans fièvre et les enfants recevant Prevenar 13 simultanément à un vaccin coquelucheux à germes entiers.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans

Prevenar 13 peut être administré de manière concomitante avec chacun des antigènes vaccinaux suivants, sous forme de vaccins monovalents ou de vaccins combinés : diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire ou à germes entiers, *Haemophilus influenzae* type b, poliomyélitique inactivé, hépatite B (voir rubrique 4.4 pour obtenir des informations sur Infanrix hexa), méningococcique de sérogroupe C, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle et rotavirus.

Prevenar 13 peut également être administré de manière concomitante, entre 12 et 23 mois, avec le vaccin méningococcique polyosidique des groupes A, C, W et Y conjugué à l'anatoxine tétanique, aux enfants ayant reçu une primovaccination adéquate par Prevenar 13 (conformément aux recommandations locales).

Les données d'une étude clinique après commercialisation évaluant l'impact de l'utilisation prophylactique des antipyrétiques (ibuprofène et paracétamol) sur la réponse immunitaire de Prevenar 13 suggère que l'administration de paracétamol concomitamment ou le même jour que la vaccination pourrait réduire la réponse immunitaire de Prevenar 13 après la primo vaccination. Les réponses à la dose de rappel administrée à 12 mois n'étaient pas modifiées. La signification clinique de ces observations n'est pas connue.

Adultes âgés de 50 ans et plus

Prevenar 13 peut être co-administré avec le vaccin inactivé trivalent contre la grippe saisonnière.

Dans deux études conduites chez l'adulte âgé de 50-59 ans et 65 ans et plus, il a été démontré que Prevenar 13 peut être co-administré avec le vaccin grippal inactivé trivalent. La réponse aux trois antigènes du vaccin grippal inactivé trivalent était comparable quand le vaccin grippal a été administré seul ou co-administré avec Prevenar 13.

Quand Prevenar 13 a été co-administré avec le vaccin grippal inactivé trivalent, la réponse immunitaire au Prevenar 13 était moindre comparée à celle obtenue lors de l'administration de Prevenar 13 seul, toutefois aucun impact à long terme sur les taux d'anticorps circulants n'a été observé.

Au cours d'une troisième étude menée chez des adultes âgés de 50 à 93 ans, il a été démontré que Prevenar 13 peut être co-administré avec le vaccin inactivé quadrivalent contre la grippe saisonnière (QIV). La réponse immunitaire aux quatre souches du QIV était non inférieure quand Prevenar 13 a été co-administré avec le QIV par rapport au QIV administré seul.

La réponse immunitaire au Prevenar 13 a été non inférieure quand Prevenar 13 a été co-administré avec le QIV par rapport au Prevenar 13 administré seul. Comme en cas de co-administration de vaccins trivalents, la réponse immunitaire à certains sérotypes pneumococciques était inférieure lors de la co-administration des deux vaccins.

La co-administration avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

Les différents vaccins injectables doivent toujours être administrés en différents points de vaccination.

La co-administration de Prevenar 13 et du vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique n'a pas été étudiée. Lors des études cliniques, les réponses immunitaires étaient inférieures pour tous les sérotypes lorsque Prevenar 13 a été administré 1 an après le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique, comparées à l'administration de Prevenar 13 à des sujets non immunisés préalablement par le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique. La signification clinique de cette observation n'est pas connue.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a aucune donnée concernant l'utilisation du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent chez la femme enceinte. De ce fait, l'utilisation de Prevenar 13 doit être évitée pendant la grossesse.

Allaitement

L'excrétion dans le lait humain du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent n'est pas connue.

Fertilité

Les études conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Prevenar 13 n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains effets, mentionnés à la rubrique 4.8 « Effets indésirables », peuvent nuire temporairement à l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

L'analyse des taux de déclaration depuis la commercialisation suggère un risque potentiel accru de convulsions, accompagnées ou non de fièvre, et d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (EHH) en cas d'administration concomitante de Prevenar 13 et d'Infanrix hexa par rapport à l'administration de Prevenar 13 seul.

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation sont listés dans cette rubrique pour tous les groupes d'âge, par classe d'organe, en ordre décroissant de fréquence et de gravité. La fréquence est définie comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000) ; et non déterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans
La sécurité du vaccin a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées, au cours desquelles 14 267 doses ont été administrées à 4 429 nourrissons en bonne santé âgés d'au moins 6 semaines lors de la première vaccination et 11-16 mois lors de la dose de rappel. Dans toutes les études chez les nourrissons, Prevenar 13 a été co-administré avec les vaccins pédiatriques habituels (voir rubrique 4.5).

La sécurité chez 354 enfants (âgés de 7 mois à 5 ans) non préalablement vaccinés a également été évaluée.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans ont été des réactions au site de vaccination, de la fièvre, de l'irritabilité, une perte d'appétit et une hypersomnie et/ou un sommeil diminué.

Dans une étude clinique portant sur des nourrissons vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois, une augmentation des cas de fièvre ≥ 38 °C ont été signalés chez les nourrissons vaccinés avec Prevenar (7-valent) de manière concomitante avec Infanrix hexa (28,3 % à 42,3 %) par rapport à ceux vaccinés avec Infanrix hexa seul (15,6 % à 23,1 %). Après une dose de rappel administrée entre l'âge de 12 et 15 mois, de la fièvre ≥ 38 °C a été signalée chez 50,0 % des nourrissons vaccinés simultanément avec Prevenar (7-valent) et Infanrix hexa, contre 33,6 % de ceux vaccinés avec Infanrix hexa seul. Ces réactions étaient généralement modérées (température égale ou inférieure à 39 °C) et transitoires.

Une augmentation des réactions au site de vaccination a été rapportée chez les enfants âgés de plus de 12 mois par rapport aux taux observés chez les nourrissons au cours de la primovaccination par Prevenar 13.

*Effets indésirables au cours des études cliniques*
Au cours des études cliniques, le profil de sécurité de Prevenar 13 a été comparable à celui de Prevenar. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables issus des études cliniques Prevenar 13 :

Affections du système immunitaire :
Rare : Réaction d'hypersensibilité dont œdème facial, dyspnée, bronchospasme

Affections du système nerveux :
Peu fréquent : Convulsions (y compris convulsions fébriles)
Rare : Episode d'hypotonie-hyporéactivité

Affections gastro-intestinales :
Très fréquent : Perte d'appétit
Fréquent : Vomissement ; diarrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Fréquent : Eruption
Peu fréquent : Urticaire ou éruption de type urticarienne

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Très fréquent : Fièvre ; irritabilité ; érythème, induration/tuméfaction ou douleur/sensibilité

| | |
|---|---|
| | au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité<br>Erythème ou induration/tuméfaction au site de vaccination de 2,5 cm–7,0 cm (après la dose de rappel et chez les enfants plus âgés [âgés de 2 à 5 ans]) |
| Fréquent : | Fièvre > 39°C ; altération des mouvements au site de vaccination (due à la douleur) ; érythème ou induration/tuméfaction au site de vaccination de 2,5 cm–7,0 cm (après vaccination chez le nourrisson) |
| Peu fréquent : | Erythème, induration/tuméfaction > 7,0 cm au site de vaccination ; pleurs |

Information supplémentaire chez les populations particulières :
Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) (voir rubrique 4.4).

Informations supplémentaires dans les populations particulières
Les enfants et les adolescents ayant une drépanocytose, une infection à VIH, ou ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, exceptés pour céphalées, vomissements, diarrhée, fièvre, fatigue, arthralgies et myalgies qui étaient très fréquents.

Adultes âgés de 50 ans et plus
La sécurité du produit a été évaluée dans 6 études cliniques incluant 6198 adultes âgés de 50 à 95 ans. Prevenar 13 a été administré à 5667 adultes; 2616 (46,2%) âgés de 50 à 64 ans, et 3051 ( 53,8%) âgés de 65 ans et plus. Parmi les adultes vaccinés par Prevenar 13, 1916 avaient déjà été vaccinés par le vaccin 23- valent pneumococcique polyosidique au moins 3 ans avant l'étude de vaccination, et 3751 n'avaient pas été vaccinés par le vaccin 23-valent polyosidique. Les sujets âgés de plus de 65 ans ont rapporté moins d'effets indésirables que les adultes plus jeunes, quel que soit leur statut de vaccination pneumococcique antérieure. Globalement, les catégories de fréquence étaient similaires dans les 2 groupes d'âges.

*Effets indésirables au cours des études cliniques*
Des réactions locales et des effets systémiques ont été recherchés quotidiennement après chaque vaccination pendant 14 jours dans 6 études et pendant 7 jours dans l'étude restante.

Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables des études cliniques de Prevenar 13 chez l'adulte:

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Très fréquent : Diminution de l'appétit

Affections du système nerveux :
Très fréquent : Céphalées

Affections gastro-intestinales :
Très fréquent : Diarrhée, vomissement
Fréquent : Vomissement
Peu fréquent : Nausée

Affections du système immunitaire :
Peu fréquent : Réaction d'hypersensibilité incluant œdème de la face, dyspnée, bronchospasme

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Très fréquent : Eruption

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Très fréquent : Frissons, fatigue, érythème au site de vaccination ; induration/gonflement au site de vaccination ; douleur/sensibilité au site de vaccination ; limitation des mouvements du bras Fréquent : Fièvre
Peu fréquent : Lymphadénopathie localisée à la région du site de vaccination.

Troubles musculo-squelettiques et systémiques :
Très fréquent : Arthralgies, myalgies

Globalement, aucune différence significative n'a été observée dans les fréquences des effets indésirables quand Prevenar 13 a été administré à des adultes déjà vaccinés avec le vaccin pneumococcique polyosidique.

Informations supplémentaires dans les populations particulières
Des adultes ayant une infection à VIH présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents et des nausées qui étaient fréquentes.

Des adultes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents.

Des fréquences plus élevées de certaines réactions systémiques ont été observées lorsque Prevenar 13 a été co-administré avec le vaccin grippal inactivé trivalent comparées au vaccin grippal inactivé trivalent administré seul (céphalées, frissons, éruption, diminution de l'appétit, arthralgies, et myalgies) ou lorsque Prevenar 13 a été administré seul (céphalées, fatigue, frissons, diminution de l'appétit et arthralgies).

*Effets indésirables de Prevenar 13 depuis la commercialisation*
Les effets suivants sont considérés comme des effets indésirables de Prevenar 13; ces effets provenant de la notification spontanée, les fréquences ne peuvent être déterminées et sont donc considérées comme indéterminées.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
Lymphadénopathie (localisée à la région du site de vaccination)

Affections du système immunitaire :
Réaction anaphylactique/anaphylactoïde comprenant le choc ; angiœdème

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Erythème polymorphe

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Urticaire au site de vaccination ; dermite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de

santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) ou ou via l'unité de pharmacovigilance de Pfizer Pharmaceuticals Tunisie. .

### 4.9 Surdosage

Un surdosage avec Prevenar 13 est peu probable compte tenu de sa présentation en seringue préremplie. Des cas de surdosage avec Prevenar 13 chez le nourrisson et l'enfant ont toutefois été rapportés, définis comme des situations où l'intervalle entre l'administration de doses consécutives était inférieur au délai minimal recommandé. En général, les événements indésirables rapportés suite à un surdosage étaient cohérents avec ceux rapportés avec les doses administrées conformément aux schémas pédiatriques vaccinaux recommandés de Prevenar 13.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccins, vaccins pneumococciques, code ATC : J07AL02

Prevenar 13 contient les 7 polyosides capsulaires pneumococciques contenus dans Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) plus 6 polyosides supplémentaires (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), tous conjugués à la protéine vectrice $CRM_{197}$.

Fardeau de la maladie

*Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans*

Sur la base de la surveillance des sérotypes effectuée en Europe avant la commercialisation de Prevenar, il est estimé que Prevenar 13 devrait couvrir entre 73 % et 100 % (selon le pays) des sérotypes à l'origine des infections invasives à pneumocoques (IIP) chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Dans cette classe d'âge, les sérotypes 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A sont à l'origine de 15,6 % à 59,7 % des infections invasives, selon le pays, la période étudiée et l'utilisation de Prevenar.

L'otite moyenne aiguë (OMA) est une maladie infantile fréquente d'étiologies variées. Les bactéries peuvent être responsables de 60-70 % des épisodes cliniques d'OMA. *S. pneumoniae* est l'une des causes les plus fréquentes d'OMA bactérienne dans le monde.

Il est estimé que Prevenar 13 devrait couvrir plus de 90 % des sérotypes à l'origine des IIP résistantes aux antimicrobiens.

*Adultes âgés de 50 ans et plus*
La pneumonie représente le tableau clinique le plus fréquent de l'infection pneumococcique chez l'adulte.

L'incidence rapportée de la pneumonie communautaire (PC) et des IIP en Europe varie selon le pays, augmente à partir de 50 ans et est la plus élevée chez les personnes de 65 ans et plus. *S. pneumoniae* représente la cause la plus fréquente des PC et on l'estime responsable d'environ 30 % de l'ensemble des cas de PC qui nécessitent une hospitalisation chez l'adulte dans les pays développés.

La pneumonie bactériémique (environ 80 % des IIP chez l'adulte), la bactériémie sans foyer et la méningite sont les manifestations les plus communes d'IIP chez l'adulte. D'après des données de surveillance après l'introduction de Prevenar et avant l'introduction de Prevenar 13 dans le calendrier vaccinal de l'enfant, les sérotypes pneumococciques de Prevenar 13 peuvent être responsables d'au moins 50 à 76 % (selon le pays) des IIP chez l'adulte âgé de plus de 50 ans.

Le risque de PC et d'IIP chez l'adulte augmente également avec les maladies chroniques sous-jacentes, surtout en cas d'asplénie anatomique ou fonctionnelle, de diabète, d'asthme, de maladie chronique cardiovasculaire, pulmonaire, rénale ou hépatique, et il est le plus élevé chez les personnes immunodéprimées, comme celles qui ont une maladie hématologique maligne ou une infection à VIH.

Immunogénicité de Prevenar 13 au cours des études cliniques chez le nourrisson et l'enfant

L'efficacité protectrice de Prevenar 13 contre les IIP n'a pas été étudiée. Comme recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), l'évaluation de l'efficacité potentielle contre les IIP du nourrisson et du jeune enfant est basée sur une comparaison des réponses immunitaires aux 7 sérotypes communs à Prevenar 13 et à Prevenar, contre lesquels l'efficacité protectrice a été prouvée (voir ci-dessous pour l'efficacite de Prevenar (7-valent) chez les nourrissons et les enfants). Les réponses immunitaires aux 6 sérotypes supplémentaires ont également été mesurées.

Réponses immunitaires après une primovaccination en trois doses chez le nourrisson

Des études cliniques ont été conduites dans un certain nombre de pays européens et aux Etats-Unis avec différents schémas vaccinaux, dont deux études randomisées de non-infériorité (Allemagne utilisant un schéma de primovaccination à 2, 3, 4 mois [006] et Etats-Unis utilisant un schéma de primovaccination à 2, 4, 6 mois [004]). Dans ces deux études, les réponses immunitaires pneumococciques ont été comparées en utilisant un ensemble de critères de non-infériorité, dont le pourcentage de sujets avec un taux sérique d'IgG anti-polyosidiques spécifiques du sérotype ≥ 0,35 µg/ml un mois après la primovaccination et la comparaison des moyennes géométriques des concentrations d'IgG (MGCs mesurées par ELISA) ; en outre, les titres d'anticorps fonctionnels (OPA) entre les sujets recevant Prevenar 13 et ceux recevant Prevenar étaient comparés. Pour les 6 sérotypes supplémentaires, ces valeurs ont été comparées à la réponse la plus faible observée parmi l'ensemble des 7 sérotypes communs chez les sujets recevant Prevenar.

Pour l'étude 006, les comparaisons des réponses immunitaires de non-infériorité, basées sur la proportion de nourrissons atteignant des concentrations d'IgG anti-polyosidiques ≥ 0,35 µg/ml, sont présentées dans le tableau 1. Les résultats pour l'étude 004 étaient similaires. La non-infériorité de Prevenar 13 (la borne inférieure de l'IC 95% pour la différence de pourcentage de répondeurs à 0,35 µg/ml entre les groupes était >-10%) a été démontrée pour l'ensemble des 7 sérotypes communs, à l'exception du sérotype 6B dans l'étude 006, et des sérotypes 6B et 9V dans l'étude 004, pour lesquels le critère de non-infériorité n'était pas tout à fait atteint. L'ensemble des sept sérotypes communs a satisfait au critère de non-infériorité prédéfini pour les MGCs en IgG mesurés par ELISA. Prevenar 13 a induit des taux d'anticorps comparables à ceux de Prevenar pour les 7 sérotypes communs, bien que légèrement plus faibles. La pertinence clinique de ces différences n'est pas connue.

Les résultats étaient compatibles avec l'hypothèse prédéfinie de non-infériorité, basée sur la proportion de nourrissons atteignant des concentrations d'anticorps ≥ 0,35 µg/ml et la comparaison des MGCs en IgG mesurés par ELISA, pour les 6 sérotypes additionnels dans l'étude 006 et pour 5 des 6 sérotypes, à l'exception du sérotype 3, dans l'étude 004. Pour le sérotype 3, les pourcentages de sujets ayant reçu Prevenar 13 présentant des IgG sériques ≥ 0,35 µg/ml étaient de 98,2% (étude 006) et de 63,5% (étude 004).

| **Tableau 1: Comparaison des proportions de sujets atteignant une concentration en anticorps IgG anti-polyosidiques pneumococciques ≥ 0,35 µg/ml après la dose 3 de la primovaccination chez le nourrisson – étude 006** | | | |
|---|---|---|---|
| **Sérotypes** | **Prevenar 13 % (N=282-285)** | **Prevenar 7-valent % (N=277-279)** | **Différence (IC 95 %)** |
| **sérotypes de Prevenar 7-valent** | | | |
| 4 | 98,2 | 98,2 | 0,0 (-2,5 ; 2,6) |
| 6B | 77,5 | 87,1 | -9,6 (-16,0 ; -3,3) |
| 9V | 98,6 | 96,4 | 2,2 (-0,4 ; 5,2) |
| 14 | 98,9 | 97,5 | 1,5 (-0,9 ; 4,1) |
| 18C | 97,2 | 98,6 | -1,4 (-4,2 ; 1,2) |
| 19F | 95,8 | 96,0 | -0,3 (-3,8 ; 3,3) |
| 23F | 88,7 | 89,5 | -0,8 (-6,0 ; 4,5) |
| **sérotypes additionnels de Prevenar 13** | | | |
| 1 | 96,1 | 87,1* | 9,1 (4,5 ; 13,9) |
| 3 | 98,2 | 87,1 | 11,2 (7,0 ; 15,8) |
| 5 | 93,0 | 87,1 | 5,9 (0,8 ; 11,1) |
| 6A | 91,9 | 87,1 | 4,8 (-0,3 ; 10,1) |
| 7F | 98,6 | 87,1 | 11,5 (7,4 ; 16,1) |
| 19A | 99,3 | 87,1 | 12,2 (8,3 ; 16,8) |
| *Le sérotype de Prevenar présentant le taux de réponse en pourcentage le plus faible était le 6B dans l'étude 006 (87.1%). | | | |

Prevenar 13 a induit des anticorps fonctionnels pour chacun des 13 sérotypes vaccinaux dans les études 004 et 006. Pour les 7 sérotypes communs, il n'y avait pas de différence entre les groupes quant à la proportion de sujets présentant des titres OPA ≥ 1:8. Pour chacun des 7 sérotypes communs, plus de 96% et plus de 90% des sujets ayant reçu Prevenar 13 ont atteint un titre OPA ≥ 1:8 un mois après la primovaccination dans les études 006 et 004, respectivement.

Pour chacun des 6 sérotypes additionnels, Prevenar 13 a induit des titres OPA ≥ 1:8 un mois après la primovaccination dans les études 004 et 006 chez 91,4% à 100% des enfants vaccinés. Les moyennes géométriques des titres en anticorps fonctionnels (OPA) pour les sérotypes 1, 3 et 5 étaient plus faibles que les moyennes géométriques des titres pour chacun des autres sérotypes additionnels ; la pertinence clinique de cette observation concernant l'efficacité protectrice n'est pas connue.

Réponses immunitaires après une primovaccination en deux doses chez le nourrisson

L'immunogénicité après l'administration de deux doses chez le nourrisson a été documentée dans quatre études. La proportion de nourrissons atteignant une concentration d'IgG polyosidiques anti-capsulaires pneumococciques ≥ 0,35 µg/ml un mois après la seconde dose a été comprise entre 79,6 % et 98,5 % pour 11 des 13 sérotypes vaccinaux. Des proportions plus faibles de nourrissons ont atteint ce seuil de concentration en anticorps pour le sérotype 6B (27,9 % à 57,3 %) et le sérotype 23F (55,8 % à 68,1 %) pour toutes les études utilisant un schéma à 2, 4 mois contre 58,4 % pour le sérotype 6B et 68,6 % pour le sérotype 23F dans une étude utilisant un schéma à 3, 5 mois. Après la dose de rappel, tous les sérotypes vaccinaux, y compris le 6B et le 23F, ont présenté des réponses immunitaires témoignant de l'induction d'une mémoire immunitaire (« priming ») satisfaisante avec la primovaccination en deux doses. Dans une étude conduite au Royaume-Uni, les réponses en anticorps fonctionnels (OPA) ont été comparables dans les bras Prevenar et Prevenar 13 pour tous les sérotypes, y compris le 6B et le 23F, après la primovaccination à l'âge de deux mois et de quatre mois et après la dose de rappel à l'âge de 12 mois. Chez les enfants recevant Prevenar 13, la proportion de répondeurs avec des titres OPA ≥ 1:8 était d'au moins 87% après la primovaccination du nourrisson, et d'au moins 93% après la dose de rappel. Les moyennes géométriques des titres en OPA pour les

sérotypes 1, 3 et 5 étaient plus faibles que les moyennes géométriques des titres pour chacun des autres sérotypes additionnels ; la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Réponses à la dose de rappel suite à une primovaccination en deux ou trois doses chez le nourrisson

Suite à la dose de rappel, les concentrations en anticorps ont augmenté par rapport aux taux observés avant le rappel, pour chacun des 13 sérotypes. Les concentrations en anticorps après la dose de rappel ont été plus élevées pour 12 sérotypes que celles atteintes après la primovaccination chez le nourrisson. Ces observations sont cohérentes avec une primovaccination adéquate (induction de la mémoire immunitaire). La réponse immune pour le sérotype 3, suivant la dose de rappel, n'était pas augmentée au-delà des niveaux observés après la primovaccination chez le nourrisson ; la pertinence clinique de cette observation concernant l'induction de la mémoire immunitaire pour le sérotype 3 n'est pas connue.

Les réponses en anticorps après des doses de rappel suivant une primovaccination en deux ou trois doses chez le nourrisson ont été comparables pour les 13 sérotypes vaccinaux.

Pour les enfants âgés de 7 mois à 5 ans, des schémas vaccinaux de rattrapage appropriés à l'âge (tels que décrits à la rubrique 4.2) se traduisent par des taux d'anticorps IgG polyosidiques anti-capsulaires pour chacun des 13 sérotypes qui sont au moins comparables à ceux atteints après une primovaccination en trois doses chez le nourrisson.

La persistance d'anticorps et la mémoire immunitaire ont été évaluées dans une étude chez des enfants en bonne santé qui ont reçu une dose unique de Prevenar 13 au moins 2 ans après avoir été immunisés avec soit 4 doses de Prevenar, c'est-à-dire un schéma avec 3 doses de Prevenar chez le nourrisson suivi d'une dose de Prevenar 13 à l'âge de 12 mois, soit 4 doses de Prevenar 13.

Indépendamment du statut de vaccination avec Prevenar ou Prevenar 13, une dose unique de Prevenar 13 chez les enfants âgés d'environ 3,4 ans a induit une réponse anticorps forte pour les 7 sérotypes communs et les 6 sérotypes additionnels de Prevenar 13.

Depuis la commercialisation de Prevenar 7-valent en 2000, les données de surveillance des infections pneumococciques n'ont pas montré que l'immunité induite par Prevenar chez le nourrisson diminuait avec le temps.

Prématurés

La sécurité et l'immunogénicité de Prevenar 13 administré à 2, 3, 4 et 12 mois ont été évaluées chez environ 100 enfants nés prématurément (âge gestationnel moyen estimé à 31 semaines ; intervalle : 26 à 36 semaines) et ont été comparées avec environ 100 enfants nés à terme âge gestationnel moyen estimé à 39 semaines ; intervalle : 37 à 42 semaines).

Les réponses immunitaires chez les enfants prématurés et les enfants nés à terme ont été comparées en calculant la proportion de patients atteignant un mois après la primovaccination des nourrissons, des concentrations en anticorps IgG dirigés contre les polyosides pneumococciques ≥ 0,35 µg/ml, qui était la démarche utilisée pour comparer l'immunogénicité entre Prevenar 13 et Prevenar, sur la base des recommandations de l'OMS.

Un mois après la primovaccination chez le nourrisson, la concentration en anticorps IgG dirigés contre les polyosides pneumococciques était ≥ 0,35 µg/ml chez plus de 85%, excepté pour les sérotypes 5 (71,7%), 6A (82,7%) et 6B (72,7%) dans le groupe des prématurés. Pour ces 3 sérotypes, la proportion de répondeurs parmi les prématurés était significativement plus faible comparé aux enfants nés à terme.

Environ un mois après administration de la dose de rappel, la proportion de sujets atteignant ce seuil de concentration en anticorps était > 97% dans chaque groupe, excepté pour le sérotype 3 (71% chez les prématurés et 79% chez les enfants nés à terme). L'induction d'une mémoire immunologique pour tous les sérotypes chez les nourrissons prématurés n'est pas connue. En général, les MGC des IgG spécifiques des sérotypes étaient plus faibles chez les prématurés que chez les nourrissons nés à terme.

Après la primovaccination chez le nourrisson, les titres OPA MGT étaient similaires chez les prématurés comparés aux enfants nés à terme excepté pour le sérotype 5 qui était inférieur chez les prématurés. Après administration de la dose de rappel les titres OPA MGT étaient similaires ou inférieurs pour 4 sérotypes (4, 14, 18C, et 19F) et étaient significativement statistiquement supérieurs pour 6 des 13 sérotypes (1, 3, 5, 7F, 9V, et19A) chez les prématurés comparés aux 10 des 13 sérotypes (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A, and 23F) des enfants nés à terme.

Enfants (12-59 mois) complètement immunisés avec Prevenar (7-valent)

Après administration d'une dose unique de Prevenar 13 à des enfants (12-59 mois) considérés comme complètement immunisés avec Prevenar (7-valent) (soit 2 ou 3 doses de primo vaccination et rappel), la proportion atteignant des taux d'IgG sériques ≥0.35µg/ml et des titres OPA ≥1:8 était au moins de 90%.

Toutefois, 3 (sérotypes 1, 5 et 6A) des 6 sérotypes additionnels ont montré de plus faibles taux d'IgG MGC et d'OPA MGT lorsqu'ils sont comparés à des enfants qui ont reçu au moins une vaccination préalable par Prevenar 13. La signification clinique de ces MGC et MGT plus faibles est actuellement non connue.

Enfants non vaccinés (12-23 mois)

Des études chez des enfants non vaccinés (12-23 mois) avec Prevenar (7-valent) ont montré que pour 6B et 23F, 2 doses étaient nécessaires pour atteindre des concentrations sériques d'IgG similaires à celles induites par un schéma avec 3 doses chez le nourrisson.

Réponses immunitaires après administration sous-cutanée

L'administration sous-cutanée de Prevenar 13 a été évaluée dans une étude non comparative chez 185 nourrissons et enfants japonais en bonne santé qui ont reçu 4 doses à 2, 4, 6 et 12-15 mois. L'étude a démontré que la sécurité et l'immunogénicité étaient généralement comparables à celles observées dans les études où l'administration était intramusculaire.

Efficacité de Prevenar 13

*Infections invasives à pneumocoques*
Les données publiées par le « Public Health England » montrent que quatre ans après l'introduction de Prevenar en deux doses de primovaccination chez le nourrisson suivie d'une dose de rappel au cours de la deuxième année de vie, et avec un taux de couverture vaccinale de 94 %, il y a eu une diminution de 98 % (IC 95 % 95 ; 99) de la maladie causée par les 7 sérotypes vaccinaux en Angleterre et au Pays de Galles. Par la suite, quatre ans après le passage à Prevenar 13, la diminution supplémentaire de l'incidence des IIP dues aux 7 sérotypes contenus dans Prevenar allait de 76 % chez les enfants de moins de 2 ans à 91 % chez les enfants de 5 à 14 ans. Les diminutions spécifiques de chacun des 5 sérotypes additionnels contenus dans Prevenar 13 (aucun cas d'IIP n'a été observé pour le sérotype 5) figurent dans le tableau 2 par groupe d'âge et vont de 68 % (sérotype 3) à 100 % (sérotype 6A) pour les enfants de moins de 5 ans. Des diminutions significatives de l'incidence ont également été observées dans les groupes d'âge supérieur, qui n'avaient pas été vaccinés par Prevenar 13 (effet indirect).

**Tableau 2: Nombre de cas par sérotype et diminutions de l'incidence des IIP en 2013/14 par rapport à 2008/09-2009/10 (2008/10) par âge en Angleterre et au Pays de Galles**

| | **< 5 ans** | | | **De 5 à 64 ans** | | | **≥ 65 ans** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2008-10[§] | 2013/14[§] | Diminution de l'incidence en % (IC 95 %*) | 2008-10[§] | 2013/14[§] | Diminution de l'incidence en % (IC 95 %*) | 2008-10[§] | 2013/14[§] | Diminution de l'incidence en % (IC 95 %*) |
| **Sérotypes additionnels couverts par Prevenar 13** | | | | | | | | | |
| **1** | 59 (54) | 5 (5) | 91 % (98 % ; 68 %)** | 458 (382) | 77 (71) | 83 % (88 % ; 74 %)** | 102 (89) | 13 (13) | 87 % (94 % ; 72 %)** |
| **3** | 26 (24) | 8 (8) | 68 % (89 % ; 6 %) | 178 (148) | 73 (68) | 59 % (72 % ; 38 %)** | 256 (224) | 143 (146) | 44 % (57 % ; 27 %)** |
| **6A** | 10 (9) | 0 (0) | 100 % (100 % ; 62 %)** | 53 (44) | 5 (5) | 90 % (97 % ; 56 %)** | 94 (82) | 5 (5) | 95 % (99 % ; 81 %)** |
| **7F** | 90 (82) | 8 (8) | 91 % (97 % ; 74 %)** | 430 (361) | 160 (148) | 63 % (71 % ; 50 %)** | 173 (152) | 75 (77) | 56 % (70 % ; 37 %)** |
| **19A** | 85 (77) | 7 (7) | 91 % (97 % ; 75 %)** | 225 (191) | 104 (97) | 54 % (65 % ; 32 %)** | 279 (246) | 97 (99) | 65 % (75 % ; 53 %)** |

§ Ajusté selon le pourcentage d'échantillons sérotypés, les données manquantes pour l'âge, le dénominateur comparé avec 2009/10 et pour la tendance du total des infections invasives à pneumocoques jusqu'à 2009/10 (après quoi aucun ajustement de la tendance n'a été appliqué).

* IC 95 % élargi à partir d'un intervalle de confiance de Poisson, basé sur une sur-dispersion de 2,1 observée dans la modélisation de toutes les données IIP de 2000-06 pré-Prevenar.

** $p < 0,005$ pour couvrir 6A quand $p = 0,002$

*Otite moyenne (OM)*

Dans une étude publiée, réalisée en Israël, avec une primovaccination en deux doses plus une dose de rappel au cours de la deuxième année de vie, les effets de Prevenar 13 sur l'OM ont été documentés dans un système de surveillance active de la population, avec paracentèse et mise en culture du liquide de l'oreille moyenne chez des enfants Israéliens âgés de moins de 2 ans présentant une OM.

Après l'introduction de Prevenar, puis de Prevenar 13, l'incidence a baissé de 2,1 à 0,1 cas pour 1000 enfants (95%) pour les sérotypes compris dans Prevenar et le sérotype 6A et de de 0,9 à 0,1 cas pour

1000 enfants (89%) pour les sérotypes additionnels 1, 3, 5, 7F et 19A, contenus dans Prevenar 13. L'incidence annuelle d'OM à pneumocoques a diminué de 9, 6 à 2,1 cas pour 1000 enfants (78%) entre Juillet 2004 (avant l'introduction de Prevenar) et Juin 2013 (après l'introduction de Prevenar 13).

*Pneumonie*
Dans une étude observationnelle multicentrique menée en France dont le but était de faire une comparaison de la situation avant et après le passage de Prevenar à Prevenar 13, une diminution de 16 % (2060 à 1725 cas) de l'ensemble des cas de pneumonie communautaire (PC) a été observée dans les services d'urgence, chez les enfants âgés d'1 mois à 15 ans.
Ces diminutions étaient de 53 % (167 à 79 cas) ($p < 0,001$) pour les cas de PC avec épanchement pleural et de 63 % (64 à 24 cas) ($p < 0,001$) pour les cas de PC à pneumocoques confirmés par l'examen microbiologique. Lors de la deuxième année suivant l'introduction de Prevenar 13, le nombre total de cas de PC dus aux 6 sérotypes vaccinaux additionnels contenus dans Prevenar 13 a diminué de 27 à 7 isolats (74 %).

La diminution des cas de pneumonie toutes causes confondues était plus prononcée dans le groupe d'âges des sujets plus jeunes vaccinés avec respectivement une diminution de 31,8% (757 à 516 cas) et de 16,6% (833 à 695 cas), dans les groupes d'âge <2 ans et de 2 à 5 ans. L'incidence chez les enfants plus âgés non vaccinés (> 5 ans) n'a pas changé pendant la durée de l'étude.

Dans le cadre d'un système de surveillance continue (2004 à 2013), visant à documenter l'effet de Prevenar, puis de Prevenar 13, sur la PC chez des enfants de moins de 5 ans dans le sud d'Israël, où on a administré une primovaccination en deux doses et une dose de rappel au cours de la deuxième année de vie, par rapport à la période précédant l'introduction de Prevenar, on a observé une diminution de 68 % (IC 95 % 73 ; 61) des visites ambulatoires et de 32 % (IC 95 % 39 ; 22) des hospitalisations pour PC alvéolaire après l'introduction de Prevenar 13.

Effet sur le portage nasopharyngé

En France, dans une étude de surveillance menée chez les enfants présentant une otite moyenne aiguë, les modifications du portage nasopharyngé (PN) des sérotypes du pneumocoque ont été évaluées suite à l'introduction de Prevenar (7-valent) et par la suite de Prevenar 13. Prevenar 13, comparativement à Prevenar, a réduit significativement le PN des 6 sérotypes additionnels (et du sérotype 6C) combinés et des sérotypes 6C, 7F, 19A pris individuellement. Une diminution du portage a également été remarquée pour le sérotype 3 (2,5% contre 1,1% ; $p=0,1$). Le portage des sérotypes 1 et 5 n'a pas été observé.

L'effet de la vaccination pneumococcique conjuguée sur le portage nasopharyngé (PN) a été étudié dans une étude randomisée en double aveugle en Israël chez des nourrissons recevant soit Prevenar 13 soit Prevenar (7-valent) à 2, 4 ,6 et 12 mois. Prevenar 13, comparativement à Prevenar, a réduit significativement l'acquisition récemment identifiée du PN des 6 sérotypes additionnels (et du serotype 6C) combinés et des sérotypes 1, 6A, 6C, 7F, 19A pris individuellement. La réduction du sérotype 3 n'a pas été observée et, pour le sérotype 5, la colonisation était trop peu fréquente pour en évaluer l'impact. Pour 6 des 7 sérotypes communs restants, des taux similaires d'acquisition du PN ont été observés dans les deux groupes de vaccination ; pour le sérotype 19F une réduction significative a été observée.

Dans cette étude, des diminutions des sérotypes 19A, 19F et 6A de *S. pneumoniae* non sensibles à un certain nombre d'antibiotiques ont été documentées. Ces diminutions variaient entre 34% et 62% selon le sérotype et l'antibiotique.

Efficacité protectrice de Prevenar (vaccin 7-valent) chez le nourrisson et l'enfant

L'efficacité de Prevenar 7-valent a été évaluée au cours de deux grandes études – l'étude Kaiser Permanente en Californie du Nord (NCKP) et l'étude finlandaise dans l'otite moyenne (FinOM). Les deux études étaient des études randomisées, en double aveugle, contrôlées, dans lesquelles les nourrissons étaient randomisés pour recevoir soit Prevenar soit un vaccin témoin (NCKP : vaccin méningococcique du sérogroupe C conjugué à la protéine CRM [MnCC] ; FinOM : vaccin contre l'hépatite B) selon un schéma en quatre doses à l'âge de 2, 4, 6 et 12-15 mois. Les résultats d'efficacité de ces études (pour les infections invasives à pneumocoques, la pneumonie et l'otite moyenne aiguë) sont présentés ci-dessous (tableau 3).

**Tableau 3: Résumé d'efficacité de Prevenar 7-valent**[1]

| **Test** | **N** | **EV**[2] | **IC 95%** |
|---|---|---|---|
| NCKP: IIP à sérotype vaccinal[3] | 30 258 | 97% | 85 ; 100 |
| NCKP: Pneumonie clinique avec examen radiographique pulmonaire anormal | 23 746 | 35% | 4 ; 56 |
| NCKP: Otite moyenne aiguë (OMA)[4] | 23 746 | | |
| Nombre total d'épisodes | | 7% | 4 ; 10 |
| OMA récidivantes (3 épisodes en 6 mois, ou 4 épisodes en 1 an) | | 9% | 3 ; 15 |
| OMA récidivantes (5 épisodes en 6 mois, ou 6 épisodes en 1 an | | 23% | 7 ; 36 |
| Mise en place d'aérateurs transtympaniques | | 20% | 2 ; 35 |
| FinOM: OMA | 1 662 | | |
| Nombre total d'épisodes | | 6% | -4 ; 16 |
| Toutes les OMA pneumococciques | | 34% | 21 ; 45 |
| OMA dues à un sérotype vaccinal | | 57% | 44 ; 67 |

[1] Per protocole
[2] Efficacité du vaccin
[3] Octobre 1995 au 20 avril 1999
[4] Octobre 1995 au 30 avril 1998

Efficacité sur le terrain de Prevenar (7-valent)

L'efficacité sur le terrain (effet aussi bien direct qu'indirect) de Prevenar 7-valent contre les infections pneumococciques a été évaluée dans deux programmes de vaccination utilisant une primovaccination chez le nourrisson en trois doses ou deux doses, chacune suivie d'une dose de rappel (tableau 4). Suite à l'utilisation large de Prevenar, l'incidence des IIP a été réduite de façon régulière et substantielle.

En utilisant la méthode de criblage, les estimations de l'efficacité sur le terrain spécifique d'un sérotype pour 2 doses administrées avant l'âge de 1 an au Royaume-Uni ont été de 66 % (-29 ; 91 %) et 100 % (25 ; 100 %) pour respectivement le sérotype 6B et le sérotype 23F.

| Tableau 4 : Résumé de l'efficacité sur le terrain de Prevenar 7-valent dans les infections invasives à pneumocoques | | | |
|---|---|---|---|
| **Pays (année de commercialisation)** | **Schéma recommandé** | **Réduction de l'infection, %** | **IC 95%** |
| Royaume-Uni (Angleterre et Pays de Galles)[1] (2006) | 2, 4, + 13 mois | Sérotypes vaccinaux :<br>Deux doses avant l'âge d'1 an : 85% | 49 ; 95% |
| Etats-Unis (2000)<br><br>Enfants < 5[2]<br><br><br>Personnes ≥ 65[3] | 2, 4, 6, + 12 - 15 mois | <br><br>Sérotypes vaccinaux : 98%<br>Tous sérotypes : 77%<br><br>Sérotypes vaccinaux : 76%<br>Tous sérotypes : 38% | <br><br>97 ; 99%<br>73 ; 79%<br><br>NA<br>NA |
| Canada (Quebec)[4] (2004) | 2, 4, + 12 mois | Tous sérotypes : 73%<br>Sérotypes vaccinaux :<br>Schéma en 2 doses chez le nourrisson : 99%<br>Schéma complet :100% | NA<br><br>92 ; 100%<br><br>82 ; 100% |

[1] Enfants âgés < 2 ans. Efficacité sur le terrain du vaccin calculée en juin 2008 (méthode de Broome).
[2] Données 2005.
[3] Données 2004.
[4] Enfants âgés < 5 ans. Janvier 2005 à décembre 2007. Données finalisées sur l'efficacité sur le terrain du schéma de routine 2+1 non encore disponibles.

*Otite Moyenne Aiguë*
L'efficacité de Prevenar sur le terrain dans le cadre d'un schéma 3 + 1 a également été observée vis-à-vis de l'otite moyenne aiguë et de la pneumonie depuis son introduction dans un programme national de vaccination. Dans une évaluation rétrospective d'une vaste base de données de compagnies d'assurances aux Etats-Unis, les visites pour OMA ont été réduites de 42,7 % (IC 95%, 42,4 ; 43,1%) et les prescriptions pour OMA de 41,9 % chez les enfants âgés de moins de 2 ans, par rapport aux valeurs avant l'introduction de Prevenar (2004 *versus* 1997-99). Dans une analyse similaire, les hospitalisations et les visites ambulatoires pour pneumonie, toutes causes confondues, ont été réduites respectivement de 52,4 % et 41,1 %. Pour ces pathologies spécifiquement identifiées comme étant des pneumonies pneumococciques, les réductions observées des hospitalisations et des visites ambulatoires ont été respectivement de 57,6 % et 46,9 % chez les enfants âgés de moins de 2 ans, par rapport aux valeurs avant l'introduction de Prevenar (2004 *versus* 1997-99). S'il n'est pas possible de déduire une relation directe de cause à effet à partir d'analyses observationnelles de ce type, ces observations suggèrent que Prevenar joue un rôle important dans la réduction du fardeau des maladies muqueuses (OMA et pneumonie) dans la population cible.

Immunogénicité au cours des études cliniques chez les adultes âgés de 50 ans et plus

Chez l'adulte, le seuil de concentration en anticorps de sérotype spécifique IgG anti polyosidique pneumococcique lié à la protection n'a pas été défini. Pour toutes les études cliniques pivots, un test d'opsonophagocytose (OPA) spécifique par sérotype a été utilisé pour évaluer l'efficacité potentielle contre les IIP et la pneumonie. Les moyennes géométriques des titres OPA (MGT) mesurées un mois après chaque vaccination ont été calculées. Les titres OPA sont exprimés comme étant la plus forte séro dilution qui réduit d'au moins 50% la survie des pneumocoques.

Les études pivots de Prevenar 13 ont été conçues pour montrer qu'un mois après l'administration du vaccin, la réponse en anticorps fonctionnels (OPA) pour les 13 sérotypes était non inférieure, et pour

certains sérotypes supérieure, aux 12 sérotypes communs avec le vaccin enregistré pneumococcique polyosidique 23-valent [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F]. La réponse au sérotype 6A, qui n'est contenu que dans Prevenar 13, a été évaluée par démonstration d'une augmentation de 4 fois le titre spécifique OPA de pré-immunisation.

Cinq études cliniques ont été conduites en Europe et aux USA évaluant l'immunogénicité de Prevenar 13 dans différents groupes d'âges allant de 18 à 95 ans. Actuellement, les études cliniques fournissent des données d'immunogénicité avec Prevenar 13 chez les adultes âgés de 18 ans et plus, incluant les adultes âgés de 65 ans et plus, préalablement vaccinés avec une ou plusieurs doses de vaccin pneumococcique polyosidique 23-valent, 5 ans avant inclusion. Chaque étude incluait des adultes sains et des adultes immunocompétents ayant des pathologies stables sous-jacentes connues comme prédisposant les individus aux infections pneumococciques (maladie chronique cardiovasculaire, maladie chronique pulmonaire incluant asthme, atteintes rénales, diabète, et maladie chronique du foie incluant maladie du foie alcoolique), et des adultes avec des facteurs de risque tels que la consommation de tabac ou l'abus d'alcool.

L'immunogénicité et la sécurité de Prevenar 13 ont été démontrées chez les adultes âgés de 18 ans et plus incluant ceux ayant déjà été vaccinés avec un vaccin pneumococcique polyosidique.

*Adultes n'ayant pas déjà été vaccinés avec un vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique*
Dans une étude comparative conduite chez les adultes âgés de 60 à 64 ans, les sujets recevaient soit une dose unique de Prevenar 13, soit une dose unique de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique. Dans la même étude, un autre groupe d'adultes âgés de 50 à 59 ans recevait une dose unique de Prevenar 13.

Le tableau 5 compare les titres OPA MGT, 1 mois après la dose, dans le groupe 60-64 ans recevant soit une dose unique de Prevenar 13, soit une dose unique de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique, et dans le groupe 50-59 ans recevant une dose unique de Prevenar 13.

**Tableau 5: Titre OPA MGT chez les adultes âgés de 60-64 ans recevant Prevenar 13 ou le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique (PPSV23) et chez les adultes âgés de 50-59ans recevant Prevenar 13**[a,b,c]

| | **Prevenar 13** | **Prevenar 13** | **PPSV23** | **Prevenar 13** | | **Prevenar 13 par** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **50-59 Ans** | **60-64 Ans** | **60-64 Ans** | **50-59 par rapport aux 60-64 Ans** | | **rapport aux PPSV23, 60-64 Ans** | |
| | **N=350-384** | **N=359-404** | **N=367-402** | | | | |
| **Sérotype** | MGT | MGT | MGT | GMR | (95% CI) | GMR | (95% IC) |
| 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 | 2833 | 2062 | 1295 | 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) |
| 6A[†] | 4328 | 2593 | 213 | 1.7 | (1.30, 2.15) | 12.1 | (8.63, 17.08) |
| 6B | 3212 | 1984 | 788 | 1.6 | (1.24, 2.12) | 2.5 | (1.82, 3.48) |
| 7F | 1520 | 1120 | 405 | 1.4 | (1.03, 1.79) | 2.8 | (1.98, 3.87) |
| 9V | 1726 | 1164 | 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 | 1939 | 1726 | 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) |

[a] La non-infériorité a été définie comme suit : limite inférieure de l'IC bilatéral à 95% du ratio de Moyenne Géométrique (GMR) supérieure à 0,5.
[b] Une réponse supérieure statistiquement significative a été définie comme suit: limite inférieure de l'IC bilatéral à 95% du GMR supérieure à 1.

[c] Pour le sérotype 6A†, qui n'est contenu que dans Prevenar 13, une réponse supérieure statistiquement significative a été définie comme suit : limite inférieure de l'IC bilatéral à 95% du GMR supérieure à 2.

Chez les adultes âgés de 60 à 64 ans, le titre OPA MGT de Prevenar 13 était non inférieur au titre MGT induit par le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique concernant les 12 sérotypes communs aux 2 vaccins. Pour 9 sérotypes il a été montré que les titres OPA étaient plus élevés, de manière statistiquement significative, dans le groupe Prevenar 13.

Chez les adultes âgés de 50 à 59 ans, les titres OPA MGT pour les 13 sérotypes de Prevenar 13 étaient non inférieurs aux réponses avec Prevenar 13 chez les adultes âgés de 60 à 64 ans. Pour 9 sérotypes les réponses immunes étaient liées à l'âge, montrant une réponse supérieure, de manière statistiquement significative, chez les adultes âgés de 50 à 59 ans par rapport au groupe adulte âgé de 60 à 64 ans.

Chez tous les adultes âgés de 50 ans et plus et recevant une dose unique de Prevenar 13 les titres OPA du sérotype 6A étaient significativement plus élevés que chez les adultes âgés de 60 ans et plus et recevant une dose unique du vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique.

Un an après la vaccination avec Prevenar 13 les titres OPA ont diminué comparativement à ceux un mois après vaccination, cependant, les titres OPA pour tous les sérotypes sont restés plus élevés que les taux à l'inclusion:

| | OPA MGT à l'inclusion | OPA MGT un an après Prevenar 13 |
|---|---|---|
| Adultes 50-59 ans non préalablement vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique | 5 à 45 | 20 à 1 234 |
| Adultes 60-64 ans non préalablement vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique | 5 à 37 | 19 à 733 |

Le tableau 6 indique les titres OPA MGT 1 mois après une dose unique de Prevenar 13, dans le groupe 18-49 ans, comparé au groupe 60-64 ans.

| Tableau 6 : Titres OPA MGT chez les adultes âgés de 18 à 49 ans et de 60 à 64 ans recevant Prevenar 13[a,b] | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **18-49 Ans N=836-866** | **60-64 Ans N=359-404** | **18-49 Ans par rapport aux 60-64 Ans** | |
| **Sérotype** | MGT[b] | MGT[b] | GMR | (95% CI) |
| 1 | 353 | 146 | 2.4 | (2.03, 2.87) |
| 3 | 91 | 93 | 1.0 | (0.84, 1.13) |
| 4 | 4747 | 2062 | 2.3 | (1.92, 2.76) |
| 5 | 386 | 199 | 1.9 | (1.55, 2.42) |
| 6A | 5746 | 2593 | 2.2 | (1.84, 2.67) |
| 6B | 9813 | 1984 | 4.9 | (4.13, 5.93) |
| 7F | 3249 | 1120 | 2.9 | (2.41, 3.49) |
| 9V | 3339 | 1164 | 2.9 | (2.34, 3.52) |
| 14 | 2983 | 612 | 4.9 | (4.01, 5.93) |
| 18C | 3989 | 1726 | 2.3 | (1.91, 2.79) |
| 19A | 1580 | 682 | 2.3 | (2.02, 2.66) |
| 19F | 1533 | 517 | 3.0 | (2.44, 3.60) |
| 23F | 1570 | 375 | 4.2 | (3.31, 5.31) |

[a] La non-infériorité a été définie comme suit : limite inférieure de l'IC bilatéral à 95% du ratio de Moyenne Géométrique (GMR) supérieure à 0,5.
[b] Une réponse supérieure statistiquement significative a été définie comme suit: limite inférieure de l'IC bilatéral à 95% du GMR supérieure à 1.
[c] Les intervalles de confiance (IC) du ratio sont des transformations inverses d'un intervalle de confiance basée sur la distribution t de Student pour la différence moyenne des logarithmes des mesures.

*Adultes préalablement vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique*
Les réponses immunes à Prevenar 13 et au vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique ont été comparées dans une étude chez les adultes âgés de 70 ans et plus ayant reçu une dose unique de vaccin polyosidique pneumococcique au moins 5 ans avant l'étude de vaccination.

Le tableau 7 compare le titre OPA MGT un mois après la vaccination chez les adultes âgés de 70 ans et plus recevant soit une dose unique de Prevenar 13 soit une dose unique de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique.

| Tableau 7 – Titres OPA MGT chez les adultes âgés ≥ 70 ans vaccinés par vaccin pneumococcique polyosidique recevant soit Prevenar 13 soit le vaccine 23-valent pneumococcique polyosidique (PPSV23)[a,b,c] | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Prevenar 13 N=400-426** | **PPSV23 N=395-445** | **OPA MGT Prevenar par rapport au PPSV23** | |
| **Sérotype** | OPA MGT | OPA MGT | GMR | (95% IC) |
| 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) |
| 6A[†] | 903 | 94 | 9.6 | (7.00, 13.26) |
| 6B | 1261 | 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) |

[a] La non-infériorité a été définie comme suit : limite inférieure de l'IC bilatéral à 95% du ratio de Moyenne Géométrique (GMR) supérieure à 0.5.
[b] Une réponse supérieure statistiquement significative a été définie comme suit : limite inférieure de l'IC bilatéral à 95% du GMR supérieure à 1.
[c] Pour le sérotype 6A†, qui n'est contenu que dans Prevenar 13, une réponse supérieure statistiquement significative a été définie comme suit : limite inférieure de l'IC bilatéral à 95% du GMR supérieure à 2.

Chez les adultes vaccinés avec le vaccin pneumococcique polyosidique au moins 5 ans avant l'étude de vaccination, les titres OPA MGT de Prevenar 13 étaient non inférieurs à la réponse du vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique pour les 12 sérotypes en commun. De plus, dans cette étude il a été démontré que les titres OPA MGT étaient supérieurs, de manière statistiquement significative, pour 10 des 12 sérotypes en commun. Les réponses immunes au sérotype 6A étaient supérieures, de manière statistiquement significative, après vaccination avec Prevenar 13 qu'après le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique.

Un an après vaccination avec Prevenar 13 chez les adultes âgés de 70 ans et plus qui avaient été vaccinés avec le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique, au moins 5 ans avant l'entrée dans l'étude, les titres OPA ont décliné comparés à ceux un mois après vaccination. Cependant, les titres OPA pour tous les sérotypes sont restés supérieurs aux taux à l'inclusion:

| | Titres OPA MGT à l'inclusion | Titres OPA MGT un an après Prevenar 13 |
|---|---|---|
| Adultes ≥ 70 ans vaccinés avec vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique au moins 5 ans avant | 9 à122 | 18 à 381 |

Réponses immunitaires chez les populations particulières

Le risque de développer une maladie pneumococcique est accru chez les personnes ayant les pathologies mentionnées ci-dessous. La pertinence clinique des taux d'anticorps induits par Prevenar 13 chez ces populations particulières n'est pas connue.

*Drépanocytose*
Une étude en ouvert à bras unique a été menée en France, en Italie, au Royaume-Uni, aux États-Unis, au Liban, en Égypte et en Arabie saoudite avec 2 doses de Prevenar 13 administrées à 6 mois d'intervalle chez 158 enfants et adolescents âgés de ≥6 à <18 ans drépanocytaires qui avaient été vaccinés préalablement avec au moins une dose de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique au moins 6 mois avant l'inclusion. Après la première vaccination, Prevenar 13 a induit des taux d'anticorps, mesurés par les IgG MGC et par les titres OPA MGT, qui étaient de manière statistiquement significative, plus élevés que les taux avant la vaccination. Après la deuxième dose, les réponses immunitaires étaient comparables à celles obtenues après la première dose. Un an après la deuxième dose, les taux d'anticorps, mesurés par les IgG MGC et par les titres OPA MGT, étaient plus élevés que les taux mesurés avant la première dose de Prevenar 13, à l'exception des IgG MGC, pour les sérotypes 3 et 5, qui étaient numériquement similaires.

*Données complémentaires d'immunogénicité de Prevenar (7-valent) : enfants drépanocytaires*
L'immunogénicité de Prevenar a été étudiée au cours d'une étude en ouvert, multicentrique chez 49 nourrissons drépanocytaires. Les enfants ont été vaccinés par Prevenar (3 doses à 1 mois d'intervalle à partir de l'âge de 2 mois) et 46 de ces enfants ont également reçu le vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique à l'âge de 15-18 mois. Après la primovaccination, 95,6 % des sujets

avaient des taux d'anticorps d'au moins 0,35 µg/ml pour les 7 sérotypes contenus dans Prevenar. Une augmentation significative des concentrations d'anticorps contre les 7 sérotypes a été observée après vaccination par le vaccin polyosidique, ce qui suggère la bonne mise en place de la mémoire immunitaire.

*Infection à VIH*

*Enfants et adultes n'ayant pas déjà été vaccinés avec un vaccin pneumococcique*
Des enfants et des adultes infectés par le VIH avec des CD4 ≥ 200 cellules/µl (moyenne de 717,0 cellules/µl), une charge virale < 50 000 copies/ml (moyenne de 2 090,0 copies/ml), une absence de maladie active en rapport avec le sida et qui n'avaient pas déjà été vaccinés préalablement avec un vaccin pneumococcique ont reçu 3 doses de Prevenar 13. Conformément aux recommandations générales, une seule dose de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique a été administrée par la suite. Les doses ont été administrées à 1 mois d'intervalle. Les réponses immunitaires ont été analysées chez 259 à 270 patients évaluables environ 1 mois après chaque dose de vaccin. Après la première dose, Prevenar 13 a induit des taux d'anticorps, mesurés par les IgG MGC et par les titres OPA MGT, qui étaient de manière statistiquement significative, plus élevés que les taux avant la vaccination. Après la deuxième et la troisième dose de Prevenar 13, les réponses immunitaires étaient similaires ou supérieures à celles obtenues après la première dose.

*Adultes précédemment vaccinés avec un vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique*
Des adultes ≥ 18 ans infectés par le VIH avec des CD4 ≥ 200 cellules/µl (moyenne de 609,1 cellules/µl), une charge virale < 50 000 copies/ml (moyenne de 330,6 copies/ml), une absence de maladie active en rapport avec le sida et qui avaient été vaccinés préalablement avec un vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique administré au moins 6 mois avant l'inclusion, ont reçu 3 doses de Prevenar 13 : au moment de l'inclusion, et 6 et 12 mois après la première dose de Prevenar 13. Les réponses immunitaires ont été analysées chez 231 à 255 patients évaluables environ 1 mois après chaque administration de Prevenar 13. Après la première dose, Prevenar 13 a induit des taux d'anticorps, mesurés par les IgG GMC et les titres OPA MGT qui étaient de manière statistiquement significative plus élevés que les taux mesurés avant vaccination. Après la deuxième et la troisième dose de Prevenar 13, les réponses immunitaires étaient comparables ou supérieures à celles obtenues après la première dose. Dans l'étude, 162 patients avaient reçu au préalable une dose de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique, 143 patients 2 doses et 26 patients plus de 2 doses de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique. Les sujets qui avaient reçu préalablement au moins deux doses de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique ont montré une réponse immunitaire similaire à celle observée chez ceux qui avaient reçu préalablement une seule dose.

*Greffe de cellules souches hématopoïétiques*
Les enfants et les adultes ayant bénéficié d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à l'âge de 2 ans ou plus et ayant obtenu une rémission hématologique complète de la maladie sous-jacente, ou une très bonne rémission partielle dans le cas d'un lymphome ou d'un myélome, ont reçu trois doses de Prevenar 13, avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses. La première dose a été administrée 3 à 6 mois après la GCSH. Une quatrième dose (rappel) de Prevenar 13 a été administrée 6 mois après la troisième dose. Conformément aux recommandations générales, une seule dose de vaccin 23-valent pneumococcique polyosidique a été administrée 1 mois après la quatrième dose de Prevenar 13. Les réponses immunitaires, mesurées par les IgG MGC, ont été analysées chez 168 à 211 patients évaluables environ 1 mois après la vaccination. Prevenar 13 a induit une augmentation des taux d'anticorps après chaque dose de Prevenar 13. Les réponses immunitaires après la quatrième dose de Prevenar 13 avaient augmenté de manière significative pour l'ensemble des sérotypes par rapport aux réponses obtenues après la troisième dose. Les titres d'anticorps fonctionnels (titres OPA) n'ont pas été mesurés dans cette étude.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues d'études conventionnelles pharmacologiques de sécurité, de toxicité en dose simple ou répétée, de tolérance locale, des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide succinique
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

Pour l'adjuvant, voir rubrique 2.

### 6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans

### 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2ºC et 8ºC). Ne pas congeler.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de suspension injectable en seringue préremplie (verre de type I) avec un joint de piston (caoutchouc chlorobutyle sans latex) et un capuchon de protection de l'embout de la seringue (caoutchouc bromobutyle d'isoprène sans latex).

Boîte de 1.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Lors du stockage, un dépôt blanc et un surnageant clair peuvent être observés. Ceci ne constitue pas un signe de dégradation.

Le vaccin doit être bien agité afin d'obtenir une suspension homogène blanche avant d'expulser l'air de la seringue et doit être inspecté visuellement afin de détecter toute présence de particules et/ou variation de l'aspect physique, avant toute administration. Ne pas utiliser si le contenu présente un autre aspect.

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

## 8. NUMERO DE L'AUTORISATION DE LA MISE SUR LE MARCHE EN TUNSIE

8013081

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 07-août-2020

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE DANS LE PAYS TITULAIRE DE L'AMM

03 Avril 2024.

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

## 13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION

Tableau A