MONOGRAPHIE DE PRODUIT

SYNFLORIX

Vaccin antipneumococcique conjugué (polysaccharides conjugués à une protéine D dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae*, à l'anatoxine diphtérique ou à l'anatoxine tétanique) adsorbé

Suspension injectable

Agent d'immunisation active

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
21 septembre 2017

Numéro de contrôle : 200844

©*2017 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.*
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ. 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
DESCRIPTION 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 4
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 14
SURDOSAGE 16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 18
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 20

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 21
ESSAIS CLINIQUES 22
TOXICOLOGIE 45
RÉFÉRENCES 48

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 51

SYNFLORIX

Vaccin antipneumococcique conjugué (polysaccharides conjugués à une protéine D dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae*, à l'anatoxine diphtérique ou à l'anatoxine tétanique) adsorbé

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANT

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	**Présentation et concentration**		**Ingrédients non médicinaux cliniquement importants**
Intramusculaire	Suspension injectable 1 dose (0,5 mL) contient :		Phosphate d'aluminium, chlorure de sodium et eau pour injection. *Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*
	Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 1[1]	1 µg	
	Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 4[1]	3 µg	
	Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 5[1]	1 µg	
	Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 6B[1]	1 µg	
	Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 7F[1]	1 µg	
	Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 9V[1]	1 µg	
	Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 14[1]	1 µg	
	Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 18C[2]	3 µg	
	Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 19F[3]	3 µg	
	Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 23F[1]	1 µg	

[1] conjugué à une protéine D (dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae*) comme porteur
[2] conjugué à l'anatoxine tétanique comme porteur
[3] conjugué à l'anatoxine diphtérique comme porteur

DESCRIPTION

SYNFLORIX, vaccin antipneumococcique conjugué (polysaccharides conjugués à une protéine D dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae*, à l'anatoxine diphtérique ou à l'anatoxine tétanique) adsorbé, est un vaccin polysaccharidique conjugué 10-valent contre le pneumocoque qui utilise une protéine D dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae* comme porteur pour 8 des 10 sérotypes (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F). Les sérotypes 18C et 19F sont conjugués à l'anatoxine tétanique et l'anatoxine diphtérique respectivement. Tous les

conjugués sont adsorbés sur du phosphate d'aluminium. On s'attend à des similitudes immunologiques parmi les sérotypes du même sérogroupe.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

SYNFLORIX est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons et des enfants âgés de 6 semaines à 5 ans contre les maladies causées par les sérotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F et 19A (à réactivité croisée) de *Streptococcus pneumoniae* :

- maladie invasive (notamment la septicémie, la méningite, la pneumonie bactériémique, l'empyème pleural et la bactériémie) (voir la section ESSAIS CLINIQUES dans la Partie II);
- pneumonie;
- otite moyenne aiguë.

Personnes âgées (> 65 ans)
SYNFLORIX n'a pas fait l'objet d'études chez des adultes de 65 ans et plus.

Enfants
Voir la section ESSAIS CLINIQUES dans la Partie II.

CONTRE-INDICATIONS

SYNFLORIX ne doit pas être administré aux personnes hypersensibles à l'un de ses constituants. Pour obtenir une liste complète, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

SYNFLORIX est indiqué et destiné à être utilisé chez les enfants âgés de 5 ans ou moins (voir la section INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE). SYNFLORIX doit être utilisé de façon adéquate en administrant la série vaccinale appropriée selon l'âge (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Généralités
Il est de bonne pratique clinique d'effectuer une anamnèse (portant en particulier sur les antécédents vaccinaux et la survenue possible de manifestations indésirables) et un examen clinique avant la vaccination.

L'administration de SYNFLORIX, comme celle de tout vaccin, doit être différée chez les sujets atteints d'une maladie fébrile aiguë et sévère. La présence d'une légère infection, tel un rhume, ne justifie toutefois pas le report de la vaccination.

SYNFLORIX ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire ou intradermique. Il n'y a pas de données sur l'administration sous-cutanée de SYNFLORIX.

SYNFLORIX ne protège pas contre les sérogroupes ou les sérotypes de pneumocoques qui ne sont pas contenus dans le vaccin, à l'exception du sérotype 19A à réactivité croisée (voir la section RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES – Caractéristiques du produit dans la Partie II). Les réponses immunitaires observées ont varié d'un sérotype à l'autre (voir la section ESSAIS CLINIQUES dans la Partie II). Bien que l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique et la protéine D (la protéine D est hautement conservée dans toutes les souches de *H. influenzae*, y compris les souches non typables) induisent une réponse immunitaire, l'immunisation par SYNFLORIX ne remplace pas les vaccins administrés systématiquement contre la diphtérie, le tétanos et *Haemophilus influenzae* de type b. Il est donc nécessaire de suivre les recommandations officielles pour l'immunisation contre la diphtérie, le tétanos et *Haemophilus influenzae* de type b.

Un traitement antipyrétique prophylactique avant ou tout de suite après l'administration du vaccin peut réduire l'incidence et l'intensité des réactions fébriles. Des données cliniques post-commercialisation sur l'acétaminophène et l'ibuprofène portent à croire qu'une prophylaxie par l'acétaminophène pourrait réduire la réponse immunitaire à SYNFLORIX. La pertinence clinique de cette observation et l'effet des agents antipyrétiques autres que l'acétaminophène et l'ibuprofène restent à établir.

Le risque potentiel d'apnée et la nécessité d'assurer une surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures doivent être pris en considération lorsqu'on administre les injections de primovaccination à un enfant très prématuré (né à 28 semaines de grossesse ou avant), surtout si l'enfant a des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison des bienfaits élevés de la vaccination chez ces nourrissons, la vaccination ne doit pas être suspendue ni retardée. (Voir aussi la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ainsi que la Partie II, ESSAIS CLINIQUES).

La syncope (perte de connaissance) peut survenir après, voire même avant, la vaccination, en raison d'une réaction psychogène à l'aiguille à injection. Il importe que des mesures soient en place pour éviter les blessures consécutives à l'évanouissement.

Hématologique

Comme tout autre vaccin injecté par voie intramusculaire, SYNFLORIX doit être administré avec prudence aux sujets atteints de thrombocytopénie ou d'un trouble de saignement, car l'injection risque de provoquer des saignements chez ces sujets.

Immunitaire

Comme avec tous les vaccins injectables, bien que les réactions anaphylactiques surviennent rarement, il faut être prêt à offrir le traitement médical et la supervision nécessaires au cas où une telle réaction se produirait après l'administration du vaccin.

Comme dans le cas de tout vaccin, il se peut qu'une réponse immunitaire protectrice ne soit pas déclenchée chez tous les vaccinés.

Les enfants qui présentent un déficit immunitaire attribuable à un traitement immunosuppresseur, à un défaut génétique, à une infection par le VIH ou à toute autre cause peuvent produire moins d'anticorps en réponse à la vaccination.

On dispose de données sur l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin chez des nourrissons et des enfants infectés par le VIH et atteints de drépanocytose (populations à risque élevé prédisposées à la pneumococcie invasive) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES et la Partie II, ESSAIS CLINIQUES). Toutefois, il n'y a aucune donnée disponible sur l'innocuité et l'immunogénicité de SYNFLORIX chez les enfants faisant partie d'autres groupes présentant une immunodépression précise; la vaccination doit donc être envisagée au cas par cas.

Populations particulières

Femmes enceintes : Puisque SYNFLORIX n'est pas destiné aux adultes, il n'existe pas de données valables sur son emploi chez la femme enceinte; il n'existe pas non plus d'études valables sur la reproduction chez l'animal.

Femmes qui allaitent : Puisque SYNFLORIX n'est pas destiné aux adultes, il n'existe pas de données valables sur son emploi chez la femme qui allaite; il n'existe pas non plus d'études valables sur la reproduction chez l'animal.

Personnes âgées (> 65 ans) : SYNFLORIX n'a pas fait l'objet d'études chez des adultes de 65 ans et plus.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

> *Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux*.

L'évaluation de l'innocuité de SYNFLORIX a été fondée sur des essais cliniques menés sur l'administration d'environ 64 000 doses de SYNFLORIX comme primovaccination à environ 22 500 enfants bien portants et 137 prématurés en bonne santé. En outre, environ 19 500 enfants bien portants et 116 prématurés ont reçu une dose de rappel de SYNFLORIX durant leur deuxième année de vie. L'innocuité a aussi été évaluée chez 400 enfants âgés de 2 à 5 ans. Dans tous les essais, SYNFLORIX était administré en concomitance avec les vaccins recommandés chez les enfants.

Aucune augmentation de l'incidence ou de la gravité des effets indésirables n'a été observée avec les injections de primovaccination subséquentes à la première.

Les effets indésirables le plus souvent signalés après la primovaccination ont été la rougeur au point d'injection et l'irritabilité : ils ont été observés après l'administration d'environ 41 % et 55 % de toutes les doses respectivement. Les effets indésirables le plus souvent signalés après l'administration de la dose de rappel ont été la douleur au point d'injection et l'irritabilité, observés après environ 51 % et 53 % des doses, respectivement. Dans la majorité des cas, ces effets étaient d'intensité légère ou modérée et de courte durée.

Les effets indésirables signalés (pour tous les groupes d'âge) sont classés selon leur fréquence (voir le tableau 1).

Tableau 1 Effets indésirables considérés par l'investigateur comme étant à tout le moins possiblement liés à la vaccination

Fréquence	Effets indésirables	Organe ou système/appareil
Très courants (≥ 1/10)	Perte d'appétit	Troubles du métabolisme et de l'alimentation
	Somnolence	Troubles du système nerveux
	Douleur, rougeur, enflure au point d'injection, température rectale ≥ 38 °C (âge < 2 ans)	Affections générales et anomalies au point d'administration
	Irritabilité	Troubles psychiatriques
Courants (≥ 1/100 à < 1/10)	Réactions au point d'injection comme induration au point d'injection, température rectale > 39 °C (âge < 2 ans), température rectale ≥ 38 °C (âge de 2 à 5 ans)*	Affections générales et anomalies au point d'administration
Peu courants (≥ 1/1000 à < 1/100)	Diarrhée, vomissements, nausées (âge de 2 à 5 ans)*	Troubles gastro-intestinaux
	Réactions au point d'injection comme hématome, saignement et nodule au point d'injection	Affections générales et anomalies au point d'administration
	Céphalées (âge de 2 à 5 ans)*	Troubles du système nerveux
	Réactions au point d'injection comme prurit, température rectale > 40 °C* (âge < 2 ans)*, température rectale > 39 °C (âge de 2 à 5 ans)*, enflure diffuse du membre injecté, parfois affectant l'articulation adjacente*	Affections générales et anomalies au point d'administration
	Pleurs anormaux	Troubles psychiatriques
	Éruption cutanée	Troubles de la peau ou du tissu sous-cutané
	Apnée (voir la section « Mises en garde et précautions » chez les enfants très prématurés [nés à 28 semaines de grossesse ou avant])	Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
Rares (≥ 1/10 000 à < 1/1000)	Convulsions fébriles et non fébriles	Troubles du système nerveux
	Réactions allergiques (ex. : dermatite allergique, dermatite atopique, eczéma)	Troubles du système immunitaire
	Urticaire	Troubles de la peau ou du tissu sous-cutané
Très rares	Œdème de Quincke	Troubles du système immunitaire

(< 1/10 000)		
	Syndrome de Kawasaki	Troubles vasculaires

*signalée après la dose de rappel de la primovaccination ou de la vaccination de rattrapage

Suivant la dose de rappel, les enfants âgés de plus de 12 mois sont plus susceptibles de présenter des réactions au point d'injection par rapport aux taux observés chez les nourrissons durant la primovaccination par SYNFLORIX.

Suivant l'immunisation de rattrapage chez les enfants âgés de 12 à 23 mois, des cas d'urticaire ont été signalés plus fréquemment (peu courants) par rapport aux taux observés chez les nourrissons durant la primovaccination et la vaccination de rappel.

La fréquence des effets indésirables locaux et généraux signalés sur demande dans les 4 jours suivant l'administration de chaque dose a été semblable avec SYNFLORIX et le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué (voir le tableau 2).

Tableau 2 Pourcentage de sujets ayant signalé un effet indésirable local ou général dans les 4 jours (jours 0 à 3) après chaque dose de primovaccination et après la vaccination de rappel par SYNFLORIX ou par le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué dans le cadre de l'étude de base (10PN-PD-DIT-001) et de l'étude subséquente évaluant la vaccination de rappel (10PN-PD-DIT-007)

	Dose 1		Dose 2		Dose 3		Dose 4	
	SYNFLORIX	Vaccin antipneu-mococcique heptavalent conjugué	SYNFLORIX	Vaccin antipneu-mococcique heptavalent conjugué	SYNFLORIX	Vaccin antipneu-mococcique heptavalent conjugué	SYNFLORIX	Vaccin antipneu-mococcique heptavalent conjugué
Symptôme local	*n* = 1230	*n* = 415	*n* = 1217	*n* = 414	*n* = 1216	*n* = 411	*n* = 735	*n* = 91
Douleur	35,5	27,2	27,8	26,8	22,8	23,4	56,6	49,5
Rougeur	37,3	38,3	37,6	39,1	37,8	36,3	51,7	57,1
Enflure	28,9	26,0	30,1	27,8	28,3	24,6	36,9	38,5
Symptôme général								
Fièvre ≥ 38 °C	36,7	30,1	35,3	39,6	25,6	31,4	33,3	36,3
Fièvre > 39 °C	2,0	1,4	2,2	2,4	1,8	2,4	3,3	7,7
Irritabilité	66,1	64,6	61,5	61,8	51,2	55,5	59,6	60,4
Somnolence	58,0	54,7	47,5	45,2	33,1	35,3	41,2	52,7
Perte d'appétit	29,8	28,4	23,7	23,4	16,9	21,9	31,3	34,1

Étude 10PN-PD-DIT-001 = 3 doses de SYNFLORIX ou du vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué + vaccin DTCa-HB-VPI/Hib, administrées à l'âge de 2, 3 et 4 mois
Étude 10PN-PD-DIT-007 = 1 dose de SYNFLORIX ou du vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué + vaccin DTCa-HB-VPI/Hib, administrée à l'âge de 12 à 18 mois

Les effets indésirables le plus souvent signalés après la primovaccination des enfants prématurés et nés à terme bien portants étaient : l'irritabilité (36,1 %), la rougeur (28,3 %) et la douleur (27,3 %) chez les prématurés et l'irritabilité (40,0 %), la rougeur (48,2 %) et l'œdème (43,5 %) chez les enfants nés à terme et bien portants. Suivant la

vaccination de rappel des prématurés et des enfants nés à terme bien portants, les effets indésirables le plus souvent signalés ont été la douleur (42,0 % et 54,9 %, respectivement) et l'irritabilité (32,1 % et 40,2 %, respectivement) chez les prématurés et les enfants bien portants.

Tableau 3 Fréquence globale des effets indésirables locaux par dose dans les 4 jours (jours 0 à 3) suivant la primovaccination par SYNFLORIX co-administrée avec le vaccin DTCa-HB-VPI/Hib chez les prématurés (étude 10PN-PD-DIT-015) et suivant une dose de rappel par SYNFLORIX co-administrée avec le vaccin DTCa-VPI/Hib à l'âge de 16-18 mois (étude 10PN-PD-DIT-016)

Étude 10PN-PD-DIT-015						
	Prématurés (N = 399) (%†)			Nés à terme (N = 425) (%†)		
Symptôme local	**Total‡**	**SYNFLORIX**	**DTCa-HB-VPI/Hib**	**Total**	**SYNFLORIX**	**DTCa-HB-VPI/Hib**
Douleur	27,3	24,1	21,8	32,7	28,7	28,8
Rougeur	28,3	24,1	21,1	48,2	41,9	39,9
Enflure	21,1	16,0	14,8	43,5	36,5	36,3
Étude 10PN-PD-DIT-016						
	Prématurés (N = 112) (%†)			Nés à terme (N = 122) (%†)		
Symptôme local	**Total**	**SYNFLORIX**	**DTCa- VPI/Hib**	**Total**	**SYNFLORIX**	**DTCa- VPI/Hib**
Douleur	42,0	37,5	33,9	54,9	48,4	46,7
Rougeur	31,3	27,7	23,2	53,3	50,8	45,1
Enflure	24,1	21,4	17,0	45,1	40,2	36,9

Prématurés – nourrissons nés après 27 à 36 semaines de grossesse
Nés à terme – nourrissons nés après plus de 36 semaines de grossesse
N – nombre de doses consignées
†Pourcentage de doses suivies d'au moins un type de symptôme
‡Total représentant le pourcentage de doses accompagnées d'au moins un symptôme local sans égard au nombre d'injections

Durant la primovaccination, la fréquence globale par dose de fièvre avec température rectale > 39,0 °C était de 1,0 % dans le groupe de prématurés et 2,1 % dans le groupe de nourrissons nés à terme. Suivant la vaccination de rappel, une fièvre > 39 °C a été signalée chez 7,1 % de sujets du groupe de prématurés et 4,9 % du groupe de nourrissons nés à terme.

Enflure suivant la vaccination des enfants en bonne santé :
Dans le cadre du programme clinique, la survenue d'une enflure importante (c'est-à-dire une enflure d'un diamètre > 50 mm, un œdème diffus visible ou une augmentation visible de la circonférence du membre) était signalée après une vaccination de rappel ou de rattrapage. Dans les groupes d'étude ayant reçu une vaccination de rappel ou de rattrapage, 61 et 39 cas d'enflure importante au point d'injection de SYNFLORIX ont été signalés respectivement. Dans tous ces cas, l'enflure s'est manifestée dans les trois jours suivant la vaccination et est disparue dans les 8 jours suivant la vaccination, sauf pour deux cas qui ont duré 32 et 33 jours respectivement. La plupart de ces cas d'enflure étaient localisés au point d'injection. On a observé 13 cas d'enflure diffuse n'affectant pas les articulations adjacentes.

Effets indésirables graves suivant la vaccination des enfants en bonne santé :
Quinze des 22 429 sujets (0,07 %) ayant reçu SYNFLORIX en primovaccination et trois des 1461 sujets ayant reçu le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué (0,2 %) ont subi un effet indésirable grave qui a été évalué par l'investigateur comme étant causé par la vaccination. Dans les études évaluant la vaccination de rappel, sept des 19 466 sujets (0,04 %) ayant reçu SYNFLORIX et aucun des 1011 sujets ayant reçu le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué ont signalé un effet indésirable grave qui a été évalué par l'investigateur comme étant causé par la vaccination. Dans le cadre de la vaccination de rattrapage, aucun des effets indésirables graves n'a été considéré comme étant causé par la vaccination.

Décès suivant la vaccination des enfants en bonne santé :
Dans les études évaluant la primovaccination, 21 décès sont survenus parmi les 22 429 sujets ayant reçu SYNFLORIX (total de 63 905 doses). L'un des décès dans le groupe de vaccinés par SYNFLORIX a été évalué par l'investigateur comme étant causé par la vaccination (le lendemain de la 1re dose administrée en association avec *Tritanrix HepB/Hib* et un jour après l'administration concomitante du vaccin antipoliomyélitique oral). L'un des 1461 sujets ayant reçu le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué est décédé en raison d'une atrophie musculaire. Dans les études menées sur la vaccination de rappel, huit des 19 466 sujets ayant reçu la dose de rappel de SYNFLORIX et un des 1011 sujets ayant reçu le vaccin antipneumococcique heptavalent ont présenté un effet indésirable mortel. Aucun des décès signalés dans les études portant sur la vaccination de rappel n'a été considéré par l'investigateur comme étant causé par la vaccination. Aucun effet indésirable mortel n'a été signalé dans le cadre des études évaluant les vaccinations de rattrapage.

Populations à risque élevé (enfants atteints d'affections sous-jacentes associées à une immunodépression, prédisposés à la pneumococcie invasive)

L'innocuité de SYNFLORIX a été évaluée chez 83 nourrissons infectés par le VIH (VIH+/+) (infection asymptomatique ou d'intensité légère [OMS, 2007] et nombre moyen de lymphocytes CD4 de 1936 cellules/mm^3), 101 nourrissons séronégatifs nés d'une mère infectée par le VIH (VIH+/-) et 50 nourrissons atteints de drépanocytose ayant reçu la primovaccination. Parmi ceux-ci, 76, 96 et 49 nourrissons, respectivement, ont reçu une dose de rappel. L'innocuité de SYNFLORIX a également été évaluée chez 50 enfants atteints de drépanocytose chez qui la vaccination a été amorcée alors qu'ils avaient entre 7 et 11 mois et qui ont tous reçu la dose de rappel, de même que chez 50 enfants atteints de drépanocytose chez qui la vaccination a été amorcée entre 12 et 23 mois. Les résultats obtenus portent à croire que le profil de réactogénicité et d'innocuité de SYNFLORIX chez ces groupes d'enfants à risque élevé correspondait au profil enregistré chez les enfants en bonne santé.

Enflure suivant la vaccination des enfants à élevé :

Aucun cas d'enflure importante n'a été signalé après la vaccination par *Synflorix* chez les nourrissons VIH+/+ ou VIH+/- et les enfants atteints de drépanocytose.

Effets indésirables graves suivant la vaccination des enfants à risque élevé :

Un nourrisson VIH+/+ a présenté un effet indésirable grave non mortel qui a été évalué par l'investigateur comme ayant un lien causal avec la vaccination (gastro-entérite); cet effet indésirable s'est résorbé sans séquelles. Aucun effet indésirable grave non mortel n'a été évalué par l'investigateur comme ayant un lien causal avec la vaccination chez les nourrissons VIH+/- ni chez les enfants atteints de drépanocytose.

Décès suivant la vaccination des enfants à risque élevé :

Des effets indésirables graves mortels sont survenus chez 5 nourrissons VIH+/+ et 3 nourrissons VIH+/- au cours de la phase suivant la primovaccination et chez 1 nourrisson VIH+/- au cours de la phase suivant l'administration de la dose de rappel. Parmi ces cas d'effets indésirables graves mortels, 1 cas observé chez un nourrisson VIH+/- a été évalué par l'investigateur comme ayant un lien causal avec la vaccination (syndrome de mort subite du nourrisson) étant donné le temps écoulé entre la vaccination et la survenue de l'effet indésirable (3 jours).

Des effets indésirables graves mortels ont été signalés chez 1 nourrisson atteint de drépanocytose (méningite à *Salmonella*) au cours de la période séparant les phases de primovaccination et d'administration de la dose de rappel, et chez 1 enfant atteint de drépanocytose du groupe chez qui la vaccination a été amorcée entre l'âge de 7 et 11 mois (pyrexie) durant la phase suivant l'administration de la dose de rappel. Aucun de ces effets indésirables mortels n'a été évalué par l'investigateur comme ayant un lien causal avec la vaccination.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les manifestations suivantes liées à l'emploi de SYNFLORIX après l'homologation du produit ont été signalées spontanément. Étant donné que ces rapports ont été faits dans une population de taille incertaine et de façon spontanée, il est impossible d'estimer leur fréquence de manière fiable ou d'établir une relation causale avec l'exposition au vaccin.

Troubles du système nerveux
Rare : épisode hypotonique-hyporéactif

Troubles du système immunitaire
Très rare : anaphylaxie

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Emploi avec d'autres vaccins
SYNFLORIX peut être administré en même temps que n'importe quel des vaccins monovalents ou combinés suivants (notamment le vaccin DTCa-HB-VPI/Hib) : vaccin antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheux acellulaire (DTCa), vaccin contre l'hépatite B (HB), vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI), vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO), vaccin contre la varicelle, vaccin contre les méningocoques du sérogroupe C (conjugué à la protéine CRM_{197} ou à l'anatoxine tétanique), vaccin conjugué contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W-135, Y (ou à l'anatoxine tétanique) et le vaccin contre le rotavirus. Les différents vaccins injectables devraient toujours être administrés à des points d'injection distincts.

Les études cliniques ont démontré que l'administration concomitante des vaccins n'a pas eu d'effet sur les réponses immunitaires, à l'exception de la réponse au poliovirus de type 2 inactivé, pour laquelle les résultats n'ont pas été constants d'une étude à l'autre (taux de séroprotection variant de 78 % à 100 %). En outre, un mois après l'administration concomitante d'un vaccin polysaccharidique conjugué contre les méningocoques des groupes A, C, W-135 et Y, de plus faibles moyennes géométriques des titres d'anticorps et d'activité opsonophagocytaire ont été observées pour un sérotype pneumococcique (18C conjugué à l'anatoxine tétanique comme porteur). L'administration concomitante n'a eu aucune répercussion sur les neuf autres sérotypes pneumococciques. On a observé une augmentation de la production d'anticorps en réponse au conjugué Hib-AT et aux anatoxines diphtérique et tétanique. La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Le profil d'innocuité des vaccins administrés en concomitance n'a pas semblé changer.

Emploi chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur
Comme avec d'autres vaccins, il est possible que le vaccin n'induise pas une réponse adéquate chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur.

Emploi en concomitance avec un traitement antipyrétique prophylactique
Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités.

Interactions médicament-aliment
Des interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale
Des interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire
Des interactions avec des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques
Il convient de tenir compte des recommandations officielles du Guide canadien d'immunisation lorsqu'on administre SYNFLORIX.

Il est recommandé d'administrer toute la série vaccinale aux sujets ayant reçu une première dose de SYNFLORIX.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois
Calendrier de primovaccination de 3 doses
Le calendrier de vaccination recommandé pour conférer une protection optimale comporte 4 doses de 0,5 mL chacune.

Tableau 4 Calendrier de vaccination chez les nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois

Dose	Dose 1*	Dose 2**	Dose 3**	Dose 4^
Âge au moment de la dose	2 mois	4 mois	6 mois	12 à 15 mois

* La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines.
** Un intervalle d'au moins un mois entre les doses est recommandé. Les résultats disponibles semblent indiquer que l'administration des doses à l'âge de 2, 4 et 6 mois induit une meilleure réponse immunitaire que l'administration à l'âge de 2, 3 et 4 mois ou de 3, 4 et 5 mois.
^ Il est recommandé d'administrer une dose de rappel au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination; cette dose de rappel peut être administrée à partir de l'âge de 9 mois.
Voir la section ESSAIS CLINIQUES dans la Partie II.

Calendrier de primovaccination de 2 doses
En outre, si SYNFLORIX est administré dans le cadre d'un programme de vaccination systématique des nourrissons, on peut opter pour un calendrier comportant 3 doses de 0,5 mL chacune.

Tableau 5 Calendrier de vaccination chez les nourrissons âgés de 2 à 6 mois

Dose	Dose 1*	Dose 2**	Dose 3^
Âge au moment de la dose	2 mois	4 mois	11 ou 12 mois

* La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines.
** Un intervalle de 2 mois entre les doses est recommandé.
^ Il est recommandé d'administrer une dose de rappel au moins 6 mois après la dernière injection de primovaccination; cette dose de rappel peut être administrée à partir de l'âge de 9 mois.

Remarque : En dehors d'un programme de vaccination systématique, il est possible que la série de primovaccination de 2 doses ne confère pas une protection optimale, surtout chez les nourrissons qui présentent un risque élevé de pneumococcie.
Voir la section ESSAIS CLINIQUES dans la Partie II.

Prématurés nés entre 27 et 36 semaines de grossesse
Le calendrier de primovaccination comporte 3 doses de 0,5 mL, la première généralement administrée à l'âge de 2 mois avec au moins un mois d'intervalle entre les doses (voir la section ESSAIS CLINIQUES dans la Partie II).

Il est recommandé d'administrer une dose de rappel au moins 6 mois après la dernière injection de primovaccination (voir la section ESSAIS CLINIQUES dans la Partie II).

Nourrissons plus vieux et enfants n'ayant pas été vaccinés auparavant
Chez les enfants qui ont dépassé l'âge pour recevoir les vaccins administrés systématiquement aux nourrissons, le calendrier de rattrapage ci-après s'applique.

Tableau 6 Calendrier de vaccination par SYNFLORIX chez les enfants âgés de 7 mois à 5 ans n'ayant pas été vaccinés auparavant

Âge au moment de la 1re dose	Nombre total de doses de 0,5 mL
7 à 11 mois	3[a]
12 mois à 5 ans	2[b*]

[a]2 doses à au moins un mois d'intervalle; il est recommandé d'administrer une troisième dose après le premier anniversaire de naissance, au moins 2 mois après la deuxième dose.
[b]2 doses à au moins 2 mois d'intervalle.
*La réponse immunitaire induite après 2 doses de SYNFLORIX chez les enfants âgés de 12 à 23 mois est comparable à celle induite après 3 doses chez les nourrissons (voir la section ESSAIS CLINIQUES dans la Partie II). Chez les enfants âgés de 12 à 23 mois qui présentent un risque élevé de pneumococcie (comme les enfants présentant une drépanocytose, une asplénie, une infection par le VIH ou une maladie chronique et les enfants immunodéprimés), l'administration de 2 doses ne suffit pas toujours pour procurer une protection optimale.

Populations à risque élevé (enfants atteints d'affections sous-jacentes associées à une immunodépression, prédisposés à la pneumococcie invasive)
Chez les enfants atteints d'affections associées à une immunodépression sous-jacente (comme la drépanocytose ou l'infection à VIH) prédisposés à la pneumococcie invasive, SYNFLORIX peut être administré selon les directives suivantes (voir également la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et la Partie II, ESSAIS CLINIQUES) :
- chez les nourrissons, en suivant le « Calendrier de primovaccination de 3 doses » décrit plus haut.
- chez les enfants de 7 mois à moins de 2 ans n'ayant pas été vaccinés auparavant, en suivant le calendrier décrit dans la section « Nourrissons plus vieux et enfants n'ayant pas été vaccinés auparavant » ci-dessus.

Administration
Mode d'emploi des seringues préremplies : voir la section INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.

SYNFLORIX doit être injecté par voie intramusculaire, de préférence dans la région antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons ou dans le muscle deltoïde (partie supérieure du bras) chez les enfants.

Pendant l'entreposage de la seringue ou de la fiole, un fin dépôt de couleur blanche et un surnageant clair (incolore) peuvent se former, ce qui n'est pas un signe de détérioration.

L'administration du vaccin doit être précédée d'une inspection visuelle du contenu de la seringue ou de la fiole avant de l'agiter, de même qu'après : si des particules étrangères sont présentes ou que l'aspect physique semble anormal, jeter le vaccin.

Bien agiter avant d'administrer le vaccin.

Tout reste de vaccin ou déchet doit être jeté de façon conforme aux exigences locales.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

SYNFLORIX est un vaccin conjugué adsorbé qui se compose de 10 ingrédients actifs sous forme de polysaccharides de pneumocoques des sérotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de *S. pneumoniae*. Chaque polysaccharide est conjugué à une protéine porteuse, soit une protéine D (PD), l'anatoxine tétanique (AT) ou l'anatoxine diphtérique (AD).

Les protéines porteuses (PD, AT et AD) fournissent des lymphocytes T qui aident les lymphocytes B à produire une réponse immunitaire pouvant être renforcée et ayant une forte affinité pour les antigènes polysaccharidiques, procurant ainsi une protection contre les infections bactériennes causées par *S. pneumoniae*.

La quantité d'anticorps polysaccharidiques capsulaires antipneumococciques produits en réponse au vaccin est mesurée par dosage immunoenzymatique (technique ELISA). Ces anticorps aident à protéger l'hôte en facilitant l'opsonisation des pneumocoques et, du même coup, la phagocytose. Il est possible de mesurer la capacité d'un échantillon de sérum à faciliter l'opsonisation des bactéries en effectuant un test d'opsonophagocytose *in vitro*. Il est généralement admis que l'activité opsonophagocytaire est le meilleur

paramètre pour établir une corrélation fonctionnelle avec la protection contre les pneumococcies invasives (voir la section ESSAIS CLINIQUES dans la Partie II).

Données épidémiologiques

Pneumococcie invasive

La pneumococcie invasive est une maladie grave qui survient quand des bactéries envahissent des sites normalement stériles. *S. pneumoniae* en est la principale cause. La pneumococcie invasive peut se manifester sous forme de bactériémie, de pneumonie bactériémique et de méningite. Même dans les pays développés où les normes en matière de soins de santé sont élevées, la pneumococcie invasive peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes, en particulier chez les enfants. La vaccination systématique par le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué a considérablement réduit l'incidence des pneumococcies invasives entre 2000 et 2007. Une étude de surveillance menée à l'échelle du Canada pendant cette période a révélé que la proportion des sérotypes contenus dans le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué avait diminué de 92 % chez les enfants âgés de 0 à 4 ans après la vaccination, alors que la proportion des sérotypes non contenus dans le vaccin, par exemple 19A, 7F, 3 et 22F, avait augmenté chez les enfants de moins de 5 ans. SYNFLORIX a été introduit en Ontario et au Québec en 2009, tandis que le vaccin antipneumococcique 13-valent conjugué a été introduit dans ces mêmes provinces et dans le reste du Canada à compter de 2010. Au Québec, l'introduction de SYNFLORIX en 2009, puis du vaccin antipneumococcique 13-valent conjugué en 2011, a entraîné une réduction du nombre de pneumococcies invasives attribuables au sérotype 19A chez les enfants de moins de 5 ans dans cette province. Au Canada, l'incidence globale des pneumococcies invasives, tous groupes d'âge confondus, est demeurée stable de 2008 à 2012, s'établissant à 9,7 cas pour 100 000.

Otite moyenne aiguë (OMA)

L'otite moyenne aiguë est une maladie infantile courante associée à différentes étiologies. Les bactéries seraient responsables d'au moins 60 à 70 % des épisodes cliniques d'OMA. En effet, *Streptococcus pneumoniae* et les souches non typables de *Haemophilus influenzae* sont les principales causes d'OMA dans le monde.

Au Canada, avant l'introduction du vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué, l'incidence annuelle des OMA s'élevait à environ 600 cas pour 1000 chez les enfants de 6 ans et moins. *Streptococcus pneumoniae* constitue la principale cause d'OMA en Amérique du Nord, étant à l'origine de 42 % des cas.

Pneumonie

La pneumonie, peu importe son étiologie, est une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les enfants du monde entier. Des études prospectives ont permis d'estimer

que *Streptococcus pneumoniae* était responsable de 30 à 50 % des cas de pneumonie bactérienne.

Au Canada, bien que la vaccination ait contribué à réduire l'incidence des pneumonies bactériennes chez les enfants vaccinés, la pneumonie demeure courante chez les enfants en bonne santé. *Streptococcus pneumoniae* est toujours la principale cause de pneumonie bactérienne chez les enfants.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler. En cas de gel, jeter le vaccin.

Conserver le vaccin dans son emballage original afin de le protéger de la lumière.

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

On doit administrer SYNFLORIX dès que possible après l'avoir retiré du réfrigérateur. Toutefois, les données de stabilité disponibles indiquent que si SYNFLORIX n'est pas conservé au réfrigérateur, il demeure stable jusqu'à 72 heures à des températures de 8 à 25 °C, et peut être administré. Ces données ne sont toutefois pas des recommandations d'entreposage.

Fioles multidoses
Une utilisation immédiate est recommandée dès qu'une fiole multidose a été ouverte. S'il n'est pas utilisé dans l'immédiat, le vaccin doit être conservé dans un réfrigérateur (2 à 8 °C). S'il n'est pas utilisé dans les 6 heures suivant l'ouverture de la fiole, le vaccin doit être jeté.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

En raison de l'absence d'étude de compatibilité, SYNFLORIX ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicinaux.

Pendant l'entreposage de la seringue ou de la fiole, un fin dépôt de couleur blanche et un surnageant clair (incolore) peuvent se former, ce qui n'est pas un signe de détérioration.

L'administration du vaccin doit être précédée d'une inspection visuelle du contenu de la seringue ou de la fiole avant de l'agiter, de même qu'après : si des particules étrangères sont présentes ou que l'aspect physique semble anormal, jeter le vaccin.

Bien agiter avant d'administrer le vaccin.

Tout reste de vaccin ou déchet doit être jeté de façon conforme aux exigences locales.

Mode d'emploi des seringues préremplies

Pour fixer l'aiguille à la seringue, consulter l'illustration ci-dessous.

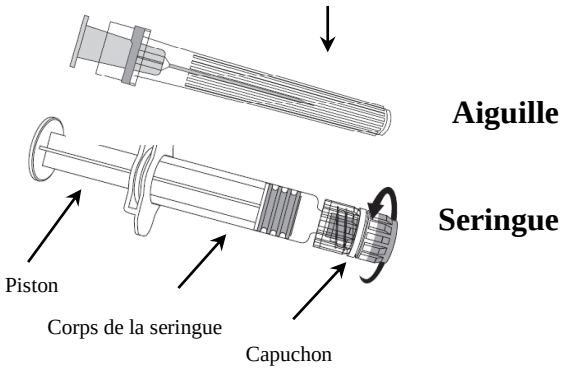
Remarque : La seringue fournie avec SYNFLORIX peut être légèrement différente (sans filet de vis) de celle qui est illustrée ici. Si c'est le cas, on doit la fixer sans la visser.

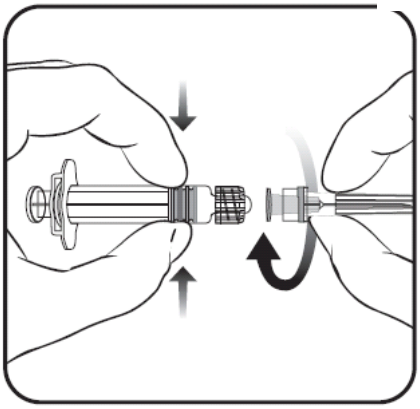
1. En tenant d'une main le **corps** de la seringue (tout en évitant de toucher le piston), retirer le capuchon de la seringue en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.

2. Pour fixer l'aiguille à la seringue, visser l'aiguille en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit bien en place (voir l'illustration).

3. Retirer le protège-aiguille, qui peut parfois opposer un peu de résistance.

4. Administrer le vaccin.





PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation
SYNFLORIX est offert sous forme de suspension injectable.

Composition
Une dose (0,5 mL) contient :

Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 1[1,2]	1 microgramme
Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 4[1,2]	3 microgrammes
Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 5[1,2]	1 microgramme
Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 6B[1,2]	1 microgramme
Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 7F[1,2]	1 microgramme
Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 9V[1,2]	1 microgramme
Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 14[1,2]	1 microgramme
Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 18C[1,3]	3 microgrammes
Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 19F[1,4]	3 microgrammes
Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 23F[1,2]	1 microgramme
[1] adsorbé sur du phosphate d'aluminium	0,5 milligramme d'Al^{3+}
[2] conjugué à la protéine D (dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae*) comme porteur	9 à 16 microgrammes
[3] conjugué à l'anatoxine tétanique comme porteur	5 à 10 microgrammes
[4] conjugué à l'anatoxine diphtérique comme porteur	3 à 6 microgrammes

Autres excipients : chlorure de sodium, eau pour injection

Conditionnement

SYNFLORIX est offert comme suit :

Seringues préremplies

- 0,5 mL de suspension pour l'administration d'une seule dose dans des seringues préremplies (verre de type I) munies d'un bouchon de piston (butylcaoutchouc), avec ou sans aiguilles, en boîtes de 1 ou 10.

Fioles

- 0,5 mL de suspension pour l'administration d'une seule dose dans des fioles (verre de type I) munies d'un bouchon (butylcaoutchouc), en boîtes de 1 ou 100.
- 1 mL de suspension pour l'administration de 2 doses dans des fioles (verre de type I) munies d'un bouchon (butylcaoutchouc), en boîtes de 100.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substances pharmaceutiques

- Polysaccharides de pneumocoques des sérotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F conjugués à une protéine D dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae*
- Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 18C conjugué à l'anatoxine tétanique comme porteur
- Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 19F conjugué à l'anatoxine diphtérique comme porteur

Toutes les substances pharmaceutiques sont individuellement adsorbées sur du phosphate d'aluminium.

Caractéristiques du produit

L'anatoxine tétanique, l'anatoxine diphtérique et chacun des polysaccharides sont préparés par un processus de fermentation, d'inactivation et de purification d'isolats.

La protéine D est une protéine de surface de 40kD initialement dérivée d'une souche non typable de *H. influenzae* et maintenant produite par recombinaison.

Tous les polysaccharides sont conjugués et adsorbés sur du phosphate d'aluminium en préparation monovalente, puis sont mélangés pour obtenir la formulation finale du vaccin.

Les polysaccharides de pneumocoques des sérotypes 19A et 19F font partie du même sérogroupe et sont étroitement liés du point de vue biochimique. Ils sont composés d'unités trisaccharidiques semblables polymérisées par l'intermédiaire de groupes de diesters de phosphate et diffèrent seulement par leur position sur la liaison avec le résidu α-L-rhamnose. SYNFLORIX induit la production d'anticorps à réactivité croisée dirigés contre le sérotype 19A en raison de l'inclusion du sérotype 19F dans le vaccin (voir la section ESSAIS CLINIQUES de la Partie II).

ESSAIS CLINIQUES

L'organisation des études évaluant la primovaccination et la vaccination de rappel menées dans les populations en bonne santé et à risque élevé (sujets infectés par le VIH ou atteints de drépanocytose) est présentée au tableau 7.

Tableau 7 Organisation des études

Nº de l'étude	**Méthodologie**	**Calendrier de vaccination**	**Nombre de sujets[†]**
Études évaluant la primovaccination			
10PN-PD-DIT-001	Étude multicentrique contrôlée, à simple insu et à répartition aléatoire	À l'âge de 2, 3 et 4 mois	SYNFLORIX = 1235 Vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué = 415
10PN-PD-DIT-002*	Étude multicentrique ouverte, à répartition aléatoire	À l'âge de 2 et 4 mois, ou à l'âge de 2, 3 et 4 mois	SYNFLORIX = 351
10PN-PD-DIT-003	Étude unicentrique contrôlée, à simple insu et à répartition aléatoire	À l'âge de 2, 3 et 4 mois	SYNFLORIX = 70 Vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué = 64
10PN-PD-DIT-005	Étude unicentrique contrôlée, à l'insu de l'observateur et à répartition aléatoire	À l'âge de 2, 4 et 6 mois	SYNFLORIX = 119 Vaccin contre l'hépatite A = 121
10PN-PD-DIT-010	Étude unicentrique ouverte et contrôlée, à répartition aléatoire	À l'âge de 3, 4 et 5 mois	SYNFLORIX = 459
10PN-PD-DIT-013[§]	Étude unicentrique ouverte et contrôlée	À l'âge de 3, 4 et 5 mois	SYNFLORIX = 150
		À l'âge de 24 mois à 5 ans	SYNFLORIX = 150
10-PN-PD-DIT-015[◊]	Étude multicentrique ouverte et contrôlée, à répartition aléatoire	À l'âge de 2, 4 et 6 mois	SYNFLORIX = 286[◊] Groupe de prématurés I = 50 Groupe de prématurés II = 87 Groupe nés à terme = 149
10PN-PD-DIT-028[Σ]	Étude multicentrique contrôlée, à double insu et à répartition aléatoire	À l'âge de 2, 4 et 6 mois et à l'âge de 15 à 18 mois	SYNFLORIX = 11 798
10PN-PD-DIT-043[γ]	Étude multicentrique contrôlée, à répartition aléatoire par groupes	À l'âge de 6 semaines à 6 mois	SYNFLORIX = 20 327
		À l'âge de 7 à 11 mois	SYNFLORIX = 3880
		À l'âge de 12 à 18 mois	SYNFLORIX = 6535
10PN-PD-DIT-046**	Étude multicentrique ouverte et contrôlée à long terme	À l'âge de 36 à 46 mois et à l'âge de 38 à 48 mois	SYNFLORIX = 62
10PN-PD-DIT-053[β]	Étude multicentrique contrôlée, à répartition aléatoire par groupes	À l'âge de 6 semaines à 6 mois[κ]	SYNFLORIX = 3165

		À l'âge de 7 à 11 mois	SYNFLORIX = 241
		À l'âge de 12 à 18 mois	SYNFLORIX = 368
Études évaluant la vaccination de rappel			
10PN-PD-DIT-002¶	Étude multicentrique ouverte, à répartition aléatoire	À l'âge de 11 mois	SYNFLORIX = 345
10PN-PD-DIT-007	Étude multicentrique contrôlée, à simple insu et à répartition aléatoire partielle	À l'âge de 12 à 18 mois	SYNFLORIX = 1020 Vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué = 92
10PN-PD-DIT-022	Étude unicentrique ouverte et contrôlée, à répartition aléatoire	À l'âge de 12 à 16 mois	SYNFLORIX = 324
10-PN-PD-DIT-016 Ω	Étude multicentrique ouverte et contrôlée	À l'âge de 16 à 18 mois	SYNFLORIX = 245 Ω Groupe de prématurés I = 44 Groupe de prématurés II = 72 Groupe de nés à terme = 129
Études après la vaccination de rappel			
10PN-PD-DIT-046^ (donnant suite à l'étude 10PN-PD-DIT-002)	Étude de suivi à long terme multicentrique, ouverte et contrôlée	À l'âge de 36 à 46 mois	SYNFLORIX = 110
Études réalisées chez des sujets infectés par le VIH ou atteints de drépanocytose			
10PN-PD-DIT-034¥	Étude unicentrique ouverte, contrôlée et à répartition aléatoire partielle	Sujets infectés par le VIH :	
		À l'âge de 6, 10 et 14 semaines et de 9 à 10 mois	VIH+/+ (3+1) SYNFLORIX = 83 VIH+/- (3+1) SYNFLORIX = 101
		Sujets en bonne santé :	
		À l'âge de 6, 10 et 14 semaines et de 9 à 10 mois	VIH- (3+1) SYNFLORIX = 100
		À l'âge de 6 et 14 semaines et de 9 à 10 mois	VIH- (2+1) SYNFLORIX = 100
		À l'âge de 6, 10 et 14 semaines	VIH- (3+0) SYNFLORIX = 100
10-PN-PD-DIT-064θ	Étude unicentrique ouverte comportant 6 groupes parallèles stratifiés en fonction de l'âge et de la présence ou non d'une drépanocytose	Sujets atteints de drépanocytose :	
		À l'âge de 8 semaines à 2 ans	< 6 mois SYNFLORIX = 50 7 à 11 mois SYNFLORIX = 50 12 à 23 mois SYNFLORIX = 50
		Sujets en bonne santé :	
		À l'âge de 8 semaines à 2 ans	< 6 mois SYNFLORIX = 50 7 à 11 mois SYNFLORIX = 50 12 à 23 mois SYNFLORIX = 50

† Le nombre de sujets reflète la cohorte totale de vaccinés pour l'évaluation de l'innocuité.

* L'étude 10PN-PD-DIT-002 portait à la fois sur la primovaccination et la vaccination de rappel : le nombre de sujets reflète les vaccinés évalués à la phase de primovaccination.

§ L'étude 10PN-PD-DIT-013 portait à la fois sur la primovaccination, la vaccination de rappel et la vaccination de rattrapage : le nombre de sujets reflète les vaccinés évalués à la phase de primovaccination avant l'âge de 6 mois et à l'âge de 24 mois à 5 ans.

¶ L'étude 10PN-PD-DIT-002 portait à la fois sur la primovaccination et la vaccination de rappel : le nombre de sujets reflète les

vaccinés évalués à la phase de vaccination de rappel.

**L'étude 10PN-PD-DIT-046 portait sur l'immunogénicité et l'innocuité à long terme chez les enfants de l'étude 10PN-PD-DIT-002. Elle visait également à évaluer l'immunogénicité et l'innocuité après l'administration de 2 doses de rattrapage durant la 4e année de vie chez des enfants qui n'avaient reçu aucun vaccin antipneumococcique auparavant.

Δ L'étude 10PN-PD-DIT-046 a permis d'évaluer la mémoire immunologique après l'administration d'une dose supplémentaire de SYNFLORIX à l'âge de 36 à 46 mois chez des enfants qui avaient reçu, dans le cadre de l'étude 10PN-PD-DIT-002, une série de primovaccination de 2 ou 3 doses au cours de leurs 6 premiers mois de vie ainsi qu'une dose de rappel à l'âge de 11 ou 12 mois.

◊ L'étude 10PN-PD-DIT-015 a permis d'évaluer la primovaccination chez les nourrissons prématurés par rapport aux nourrissons nés à terme âgés de moins de 6 mois. L'étude comprenait les trois groupes parallèles suivants : groupe de prématurés I (nourrissons très prématurés nés après 27 à 30 semaines de grossesse), groupe de prématurés II (nourrissons légèrement prématurés nés après 31 à 36 semaines de grossesse) et groupe de nourrissons nés à terme (nourrissons nés après plus de 36 semaines de grossesse).

Ω L'étude 10PN-PD-DIT-016 est l'étude sur la vaccination de rappel 10-PN-DIT-015 et comportait les trois mêmes groupes parallèles de l'étude 10PN-PD-DIT-015.

Σ L'étude 10PN-PD-DIT-028 portait à la fois sur la primovaccination et la vaccination de rappel : 3 doses de primovaccination à l'âge de 6 à 16 semaines et dose de rappel à l'âge de 15 à 18 mois.

γ L'étude 10PN-PD-DIT-043 portait à la fois sur la primovaccination et la vaccination de rappel : 2 ou 3 doses de primovaccination à l'âge de 6 semaines à 6 mois, suivies d'une dose de rappel de préférence dans les 6 mois pour les nourrissons âgés de moins de 7 mois, ou 2 doses de primovaccination à l'âge de 7 à 11 mois, suivies d'une dose de rappel de préférence dans les 6 mois pour les enfants âgés de 7 à 11 mois, ou 2 doses de vaccin, administrées à au moins 6 mois d'intervalle, pour les enfants âgés de 12 à 18 mois.

β L'étude 10PN-PD-DIT-053 a été menée auprès d'un sous-groupe de l'essai 10PN-PD-DIT-043; elle portait à la fois sur la primovaccination et la vaccination de rappel : 2 ou 3 doses de primovaccination à l'âge de 6 semaines à 6 mois, suivies d'une dose de rappel de préférence dans les 6 mois pour les nourrissons âgés de moins de 7 mois, ou 2 doses de primovaccination à l'âge de 7 à 11 mois, suivies d'une dose de rappel de préférence dans les 6 mois pour les enfants âgés de 7 à 11 mois, ou 2 doses de vaccin, administrées à au moins 6 mois d'intervalle, pour les enfants âgés de 12 à 18 mois.

κ Le nombre de sujets reflète la cohorte totale de vaccinés par SYNFLORIX pour l'évaluation de l'innocuité des calendriers 3+1 et 2+1 combinés.

¥ L'étude 10PN-PD-DIT-034 visait à évaluer la primovaccination et la vaccination de rappel dans 5 groupes parallèles : 3 doses de primovaccination (3+1) à 6, à 10 et à 14 semaines chez des nourrissons infectés par le VIH (VIH+/+) et des nourrissons exposés au VIH mais non infectés (VIH+/-) suivies de l'administration d'une dose de rappel à l'âge de 9 à 10 mois. Les nourrissons non exposés au VIH et non infectés (VIH-) ont été répartis au hasard en 3 sous-groupes : le groupe VIH- (3+1) a reçu 3 doses à l'âge de 6, de 10 et de 14 semaines et une dose de rappel à l'âge de 9 à 10 mois; le groupe VIH- (3+0) a reçu 3 doses à l'âge de 6, de 10 et de 14 semaines et n'a pas reçu de dose de rappel; le groupe VIH- (2+1) a reçu 2 doses à l'âge de 6 et de 14 semaines et une dose de rappel à l'âge de 9 à 10 mois.

Θ L'étude 10-PN-PD-DIT-064 a permis d'évaluer la primovaccination, la vaccination de rappel et la vaccination de rattrapage chez des enfants atteints de drépanocytose et des enfants en bonne santé : 3 doses de primovaccination à l'âge de 8, de 12 et de 16 semaines et dose de rappel précoce administrée à l'âge de 9 à 10 mois, ainsi que 2 ou 3 doses de vaccination de rattrapage chez des enfants âgés de 7 à 11 mois ou de 12 à 23 mois au moment de l'administration du premier vaccin.

Données sur l'efficacité

Dans le cadre d'un vaste essai clinique de phase III/IV, contrôlé, à double insu et à répartition aléatoire par groupes mené en Finlande (FinIP) (étude 10PN-PD-DIT-043), des enfants ont été répartis aléatoirement en 4 groupes selon les 2 calendriers de vaccination pour nourrissons (schéma à 2 doses [3 et 5 mois] ou à 3 doses [3, 4 et 5 mois] suivis d'une dose de rappel à l'âge de 11 mois; 2+1 ou 3+1) afin de recevoir soit SYNFLORIX (2/3 des groupes) ou des vaccins contre l'hépatite comme témoin (1/3 des groupes). Dans les cohortes de rattrapage, les nourrissons âgés de 7 à 11 mois à l'administration de la première dose ont reçu 2 doses de SYNFLORIX ou d'un vaccin témoin contre l'hépatite B, suivies d'une dose de rappel, alors que les enfants âgés de 12 à 18 mois à l'administration de la première dose ont reçu 2 doses de SYNFLORIX ou d'un vaccin témoin contre l'hépatite A. La durée moyenne de suivi à compter de l'administration de la première dose a été de 24 à 28 mois pour les maladies invasives, les pneumonies diagnostiquées à l'hôpital et les ordonnances d'antimicrobiens reçues par des patients non hospitalisés. Dans une étude menée auprès d'un sous-groupe de l'essai FinIP, également en Finlande (10PN-PD-DIT-053), des nourrissons ont été suivis jusqu'à l'âge de 21 mois environ pour évaluer l'effet du vaccin sur le portage nasopharyngé.

Dans le cadre d'un vaste essai clinique de phase III, à double insu et à répartition aléatoire (*Clinical Otitis Media and Pneumonia Study* ou COMPAS, 10PN-PD-DIT-028) mené en Argentine, au Panama et en Colombie, des nourrissons en bonne santé âgés de 6 à 16 semaines ont reçu soit SYNFLORIX ou un vaccin témoin contre l'hépatite B à l'âge de 2, 4 et 6 mois, suivis respectivement soit de SYNFLORIX ou d'un vaccin témoin contre l'hépatite A à l'âge de 15 à 18 mois.

Pneumococcie invasive

Efficacité contre la pneumococcie invasive dans les essais cliniques

L'efficacité du vaccin (EV) a été démontrée dans la prévention de la pneumococcie invasive confirmée par des cultures, attribuable aux sérotypes pneumococciques contenus dans le vaccin lorsque SYNFLORIX a été administré aux nourrissons selon des calendriers de vaccination 2+1 ou 3+1 au cours de l'étude FinIP ou 3+1 au cours de l'étude COMPAS (voir le tableau 8).

Tableau 8 Nombre de cas de pneumococcie invasive attribuable aux sérotypes contenus dans le vaccin et efficacité du vaccin (étude FinIP) chez les nourrissons âgés de moins de 7 mois au moment de l'inscription recevant au moins une dose du vaccin (cohorte totale de nourrissons vaccinés)

	Étude FinIP				
Type de PI	**Nombre de cas de PI**			**EV (IC à 95 %)**	
	SYNFLORIX calendrier 3+1 (N = 10 273)	**SYNFLORIX calendrier 2+1 (N = 10 054)**	**Témoin[2] (N = 10 200)**	**Calendrier 3+1**	**Calendrier 2+1**
PI attribuable au sérotype contenu dans le vaccin[1]	0	1	12	100 %[3] (82,8; 100)	91,8 %[4] (58,3; 99,6)
PI attribuable au sérotype 6B	0	0	5	100 % (54,9; 100)	100 % (54,5; 100)
PI attribuable au sérotype 14	0	0	4	100 % (39,6; 100)	100 % (43,3; 100)

PI Pneumococcie invasive
EV Efficacité du vaccin
N Nombre de sujets par groupe
(1) Dans le cadre de l'étude FinIP, mis à part les sérotypes 6B et 14, les cas de PI confirmée par des cultures attribuable à un sérotype contenu dans le vaccin, y compris 7F (1 cas dans le groupe SYNFLORIX selon le calendrier 2+1), 18C, 19F et 23F (1 cas pour chacun dans les groupes témoins).
(2) Les 2 groupes témoins de nourrissons ont été réunis
(3) valeur de $p < 0,0001$
(4) valeur de $p = 0,0009$

Dans le cadre de l'étude FinIP, l'efficacité du vaccin observée dans la cohorte totale de vaccinés contre les cas de PI confirmée par des cultures attribuable à tout sérotype a été de 100 % (IC à 95 %, 85,6-100 %; 0 cas vs 14) pour le calendrier 3+1, 85,8 % (IC à 95 %, 49,1-97,8 %; 2 cas vs 14) pour le calendrier 2+1 et 93,0 % (IC à 95 %, 74,9-98,9 %; 2 cas vs 14) sans égard au calendrier de primovaccination.

Dans l'étude COMPAS, l'efficacité du vaccin observée contre les cas de PI attribuable aux sérotypes contenus dans le vaccin a été de 100 % dans la cohorte traitée selon le protocole. L'efficacité du vaccin observée contre les cas de PI attribuable à tout sérotype a été de 65,0 % dans la cohorte traitée selon le protocole.

Efficacité suivant l'immunisation de rattrapage
Au nombre des 15 447 enfants des cohortes de vaccination de rattrapage, aucun cas de PI confirmée par des cultures n'a été observé dans les groupes SYNFLORIX alors que 7 cas ont été observés dans les groupes témoins (sérotypes 7F et 14 dans la cohorte des 7 à 11 mois et sérotypes 3, 4, 6B, 15C et 19F dans la cohorte des 12 à 18 mois).

Efficacité dans le cadre de la pharmacovigilance

Suivant les recommandations de l'OMS, des études post-commercialisation ont été menées et continuent d'être menées pour confirmer l'efficacité de SYNFLORIX. L'efficacité post-commercialisation de SYNFLORIX a été évaluée dans le cadre de trois études d'observation post-commercialisation menées au Brésil, en Finlande et au Québec; l'efficacité de SYNFLORIX a été observée contre les cas de PI attribuable à un sérotype contenu dans le vaccin et au sérotype 19A à réactivité croisée.

Comme c'est le cas pour toutes les études d'observation post-commercialisation, les résultats des trois études décrites ci-dessous doivent être interprétés avec prudence. Pour des renseignements détaillés, notamment sur les limites inhérentes à chaque étude, on se reportera à la publication pertinente.

Au Québec, Canada, le vaccin SYNFLORIX a été introduit dans le programme d'immunisation des nourrissons (2 doses de primovaccination administrées aux nourrissons de moins de 6 mois et une dose de rappel à 12 mois) suivant l'utilisation du vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué durant 4,5 ans. D'après une surveillance d'une durée de 1,5 an, suivant l'introduction de SYNFLORIX, et une couverture supérieure à 90 % du groupe d'âge admissible au vaccin, on a observé une diminution de l'incidence de PI attribuable aux sérotypes contenus dans le vaccin (s'expliquant en grande partie par des changements au niveau de la maladie attribuable au sérotype 7F). Aucune augmentation concomitante de l'incidence de PI non attribuable aux sérotypes contenus dans le vaccin n'a été observée, donnant lieu à une diminution globale de l'incidence de la PI dans le groupe d'âge cible par rapport à l'incidence observée au cours de la période précédente.

Toujours au Québec, une étude post-commercialisation établie, en vigueur depuis 2005, évalue l'efficacité du vaccin contre la PI chez les enfants âgés de 2 à 59 mois. À ce jour, les résultats de cette étude portent sur une période de 8 ans durant laquelle le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué (PREVNAR), le vaccin antipneumococcique 10-valent conjugué (SYNFLORIX) et le vaccin antipneumococcique 13-valent conjugué (PREVNAR 13) ont été utilisés séquentiellement dans cette province. L'efficacité de SYNFLORIX (≥ 1 dose) a été de 97 % contre les cas de PI attribuable aux sérotypes contenus dans le vaccin et au sérotype 6A et de 71 % contre les cas dus au sérotype 19A. L'efficacité de SYNFLORIX (≥ 2 doses) a été de 75 % contre les cas de PI dus à tout sérotype et de 71 % contre ceux dus au sérotype 19A (Deceuninck *et al.*, 2015).

Au Brésil, le vaccin SYNFLORIX a été introduit dans le programme national d'immunisation en mars 2010, selon un calendrier 3+1 chez les nourrissons (primovaccination à l'âge de 2, 4 et 6 mois, suivie d'une dose de rappel à 12 mois); une campagne de rattrapage a été menée auprès des enfants âgés d'au plus 2 ans. Selon une étude cas-témoins appariés reposant sur les données de surveillance couvrant près de 3 ans recueillies depuis l'introduction de SYNFLORIX, l'efficacité du vaccin contre les cas de PI attribuable à un sérotype contenu dans le vaccin a été de 84 %. Son efficacité a été de 83 % et 88 %, respectivement, contre les cas de PI dus aux sérotypes 6B et 14 et de 82 % contre ceux dus au sérotype 19A (Domingues *et al.*, 2014).

En Finlande, le vaccin SYNFLORIX a été introduit dans le programme national d'immunisation en septembre 2010, selon un calendrier 2+1 chez les nourrissons (primovaccination à l'âge de 3 et 5 mois, suivie d'une dose de rappel à 12 mois), sans campagne de rattrapage. La comparaison des données recueillies avant et après l'instauration du programme national d'immunisation semble indiquer une réduction de 80 % de l'incidence des cas de PI attribuable à tout sérotype confirmée par des cultures, une réduction de 92 % des cas de PI attribuable aux sérotypes contenus dans le vaccin et une réduction de 62 % des cas de PI attribuable au sérotype 19A (Jokinen *et al.*, 2015).

Pneumonie

L'efficacité contre la pneumonie a été évaluée dans le cadre de l'étude COMPAS. L'analyse provisoire (qui comprenait l'analyse définitive de l'objectif principal axé sur les événements) portait sur une période de suivi d'une durée médiane de 24,3 mois (19,9 mois dans le 1er quartile, 28,4 mois dans le 3e quartile) ayant commencé 2 semaines après l'administration de la 3e dose dans la cohorte traitée selon le protocole; l'analyse de fin d'étude portait sur une période de suivi d'une durée médiane de 32,3 mois (27,6 mois pour le 1er quartile, 36,2 mois pour le 3e quartile) dans la cohorte traitée selon le protocole.

L'efficacité de SYNFLORIX contre les premiers épisodes de pneumonie extra-hospitalière (PEH) d'origine bactérienne probable, objectif principal de l'analyse provisoire, a été démontrée dans la cohorte traitée selon le protocole (ayant reçu au moins les trois doses de primovaccination) (valeur de $p \leq 0{,}002$) (tableau 9). La PEH d'origine bactérienne probable correspond aux cas de PEH confirmée par radiographie accompagnée soit d'une consolidation alvéolaire ou d'un épanchement pleural observés à la radiographie pulmonaire, soit d'infiltrats non alvéolaires associés à un taux de protéine C-réactive (CRP) $\geq$ 40 mg/L.

L'efficacité du vaccin contre la PEH d'origine bactérienne probable observée dans le cadre de cette étude est présentée ci-dessous (tableau 9).

Tableau 9 Nombre et pourcentage de sujets ayant présenté un premier épisode de PEH d'origine bactérienne probable après l'administration de 3 doses de SYNFLORIX ou d'un vaccin témoin et efficacité du vaccin (analyse provisoire, cohorte soumise à une analyse de l'efficacité en fonction du protocole)

SYNFLORIX N = 10 295		Vaccin témoin N = 10 201		Efficacité du vaccin IC à 95 %
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3 %	304	3,0 %	22,0 % (7,7; 34,2)* (Valeur de $p \leq 0{,}002$)$^{\alpha}$

N Nombre de sujets par groupe
n Nombre de sujets ayant signalé un premier épisode de PEH d'origine bactérienne probable à tout moment après la période de 2 semaines suivant l'administration de la 3e dose
% Pourcentage de sujets ayant signalé un premier épisode de PEH d'origine bactérienne probable à tout moment après la période de 2 semaines suivant l'administration de la 3e dose
IC Intervalle de confiance
* Aucun ajustement de l'erreur de type I pour l'analyse provisoire
α Niveau alpha unilatéral ajusté de 1,75 %

Dans l'analyse provisoire réalisée au sein de la cohorte traitée selon le protocole, le vaccin a été associé à une efficacité de 25,7 % contre les cas de PEH accompagnée d'une consolidation alvéolaire ou d'un épanchement pleural et de 6,7 % contre les cas de signes cliniques évocateurs de PEH entraînant une orientation en radiologie.

Dans l'analyse de fin d'étude, le vaccin a été associé à une efficacité de 18,2 % contre les cas de PEH d'origine bactérienne probable, de 22,4 % contre les cas de PEH accompagnée d'une consolidation alvéolaire ou d'un épanchement pleural et de 7,3 % contre les cas de signes cliniques évocateurs de PEH entraînant une orientation en radiologie. La réduction du nombre de cas de PEH d'origine bactérienne probable était supérieure chez les enfants de moins de 36 mois (efficacité du vaccin de 20,6 %). La persistance de la protection contre la PEH d'origine bactérienne au-delà de l'âge de 36 mois n'a pas encore été établie.

Lors de l'étude FinIP, l'efficacité du vaccin sur le plan de la réduction du nombre de cas de pneumonie diagnostiqués à l'hôpital au sein de la cohorte totale de vaccinés (recensés au moyen des codes CIM-10 pour la pneumonie) était de 26,7 % dans le cas du calendrier pour nourrissons 3+1 et de 29,3 % dans le cas du calendrier pour nourrissons 2+1. En ce qui a trait à la vaccination de rattrapage, l'efficacité du vaccin était de 33,2 % dans la cohorte des 7 à 11 mois et de 22,4 % dans celle des 12 à 18 mois.

OMA

Deux études sur l'efficacité, COMPAS et POET (*Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial*) ont été réalisées avec des vaccins antipneumococciques conjugués contenant une protéine D, soit respectivement SYNFLORIX et un vaccin conjugué 11-valent expérimental (11PN-PD) contenant les 10 sérotypes qui entrent dans la composition de

SYNFLORIX ainsi que le sérotype 3. Dans le cadre de l'étude COMPAS, 7214 sujets (cohorte totale de vaccinés) ont été inclus dans l'analyse de l'efficacité contre les OMA, dont 5989 sujets faisant partie de la cohorte traitée selon le protocole (tableau 10).

Tableau 10 Efficacité du vaccin contre les premiers épisodes d'OMA[(1)] dans l'étude COMPAS (cohorte traitée selon le protocole)

Type ou cause d'OMA	Efficacité du vaccin (IC à 95 %)
	Étude COMPAS (SYNFLORIX)
OMA clinique toutes causes confondues	16,1 % (-1,1; 30,4)[(2)]
Tout sérotype pneumococcique	56,1 %
10 sérotypes pneumococciques contenus dans le vaccin	67,1 %
Souche non typable de *H. influenzae* seulement	15,0 %

IC Intervalle de confiance
(1) Cohorte traitée selon le protocole = 5989 sujets (3010 sujets dans le groupe 10Pn et 2979 sujets dans le groupe témoin)
(2) Non statistiquement significatif selon les critères prédéfinis (valeur de *p* unilatérale = 0,032)

Dans la cohorte totale de vaccinés, l'efficacité du vaccin contre les épisodes cliniques d'OMA était de 19 %.

L'essai POET (*Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial*), un vaste essai à double insu avec répartition aléatoire réalisé antérieurement en République tchèque et en Slovaquie, a permis d'évaluer 2489 nourrissons ayant reçu un vaccin 11-valent (11Pn-PD) contenant les 10 sérotypes qui entrent dans la composition de SYNFLORIX ainsi que le sérotype 3 (dont l'efficacité n'avait pas été démontrée) ou le vaccin témoin, selon un calendrier de vaccination à l'âge de 3, 4 et 5 mois et de 12 à 15 mois. Le sérotype 3 a été retiré de la formulation de SYNFLORIX en raison de l'absence de protection contre les OMA causées par ce sérotype et du fait que la réponse mesurée par la technique ELISA était plus faible après la vaccination de rappel qu'après la primovaccination, contrairement aux réponses observées pour les autres sérotypes.

Au sein de la cohorte traitée selon le protocole de l'essai POET, 333 épisodes cliniques d'OMA au total ont été confirmés par des otorhinolaryngologistes dans le groupe 11Pn-PD et 499 dans le groupe témoin. On a observé une réduction statistiquement significative de 33,6 % (IC à 95 %, 20,8-44,3) du nombre de cas d'OMA toutes causes confondues dans le groupe 11Pn-PD. L'efficacité globale contre les épisodes d'OMA attribuables à l'un ou l'autre des 11 sérotypes pneumococciques contenus dans le vaccin 11Pn-PD était de 57,6 % (IC à 95 %, 41,4-69,3).

Aucune augmentation de l'incidence des OMA attribuables à des sérotypes non contenus dans le vaccin, à des sérotypes sans réactivité croisée ou à d'autres bactéries pathogènes n'a été observée dans les essais COMPAS (d'après les quelques cas recensés) et POET.

Répercussions sur le portage nasopharyngé

L'effet de SYNFLORIX sur le portage nasopharyngé a été évalué dans le cadre de deux études à répartition aléatoire et à double insu avec témoin inactif, soit dans une étude menée auprès d'un sous-groupe de l'essai FinIP en Finlande et dans l'étude COMPAS, au cours desquelles 5023 sujets et 1700 sujets, respectivement, ont été soumis à un écouvillonnage pour culture après au moins une visite.

Dans les deux études, on a observé que SYNFLORIX avait tendance à réduire le portage des sérotypes contenus dans le vaccin et à accroître le portage des sérotypes non contenus dans le vaccin (à l'exception des sérotypes à réactivité croisée) après la vaccination de rappel dans la cohorte totale de vaccinés. Globalement, dans l'étude COMPAS, l'efficacité du vaccin contre le portage nasopharyngé de tout sérotype et des sérotypes contenus dans le vaccin était de 3,0 % et de 25,6 %, respectivement, alors que dans l'étude d'un sous-groupe de l'essai FinIP (étude 053), elle était de 11,5 % et de 37,6 %, respectivement, dans le cas du calendrier pour nourrissons 3+1, et de 7,9 % et de 28,4 %, respectivement, dans le cas du calendrier pour nourrissons 2+1. Dans l'étude 053, on a noté une tendance vers une réduction du portage nasopharyngé du sérotype 19A chez les enfants du groupe SYNFLORIX comparativement aux enfants du groupe témoin pour les calendriers 3+1 et 2+1. Selon les analyses des données exploratoires groupées recueillies lors de l'ensemble des visites de l'étude 053 pour les calendriers 3+1 et 2+1, la réduction du portage nasopharyngé du sérotype 19A était de 47,4 % et de 12,6 %, respectivement. Lors de l'ensemble des visites de l'étude 028, l'efficacité du vaccin contre le portage nasopharyngé du sérotype 19A était de -6,5 % pour le calendrier 2+1.

Au cours d'une étude clinique visant à évaluer le portage nasopharyngé chez des nourrissons infectés par le VIH (infection asymptomatique ou d'intensité légère [OMS, 2007] et nombre moyen de lymphocytes CD4 de 1936 cellules/mm^3) (VIH+/+, N = 83) et des nourrissons séronégatifs nés d'une mère infectée par le VIH (VIH+/-, N = 101), les pourcentages d'écouvillonnages nasopharyngés positifs pour les sérotypes de *S. pneumoniae* contenus dans le vaccin et la souche non typable de *H. influenzae* chez les nourrissons VIH+/+ et les nourrissons VIH+/- correspondaient à ceux enregistrés chez les nourrissons séronégatifs nés de mères non infectées par le VIH (VIH-/-, N = 100).

Données sur l'immunogénicité

Pneumococcies invasives

Au moment de l'homologation initiale, l'indication contre les pneumococcies invasives, notamment la septicémie, la méningite, la pneumonie bactériémique et la bactériémie, était conforme aux recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS; voir les critères de l'OMS ci-après). Selon ces recommandations, l'homologation d'un nouveau vaccin conjugué contre les pneumococcies invasives peut se fonder sur la démonstration de sa non-infériorité immunologique par rapport au vaccin conjugué heptavalent avec protéine CRM_{197} (vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué), qui est déjà homologué. Les données immunologiques relatives aux sérotypes contenus dans le vaccin sont présentées ci-après (voir les critères de l'OMS). Des données immunologiques relatives au sérotype 19A à réactivité croisée sont également présentées (voir la section ESSAIS CLINIQUES, Autres données sur l'immunogénicité, Tableau 15, dans la partie II). Un vaste essai clinique de phase III/IV, intitulé FinIP (*Finnish Invasive Pneumococcal disease vaccine effectiveness trial*), a été mené afin d'évaluer l'efficacité clinique de SYNFLORIX contre les pneumococcies invasives attribuables aux sérotypes contenus dans le vaccin chez des enfants vaccinés selon un calendrier 2+1 ou 3+1 (voir la section ESSAIS CLINIQUES, Pneumococcies invasives, dans la partie II). Une autre étude portant sur une formulation différente a démontré que le vaccin pouvait conférer une protection contre les otites moyennes aiguës causées par des pneumocoques (voir la section ESSAIS CLINIQUES, OMA, dans la Partie II).

Critères de l'OMS

Selon les recommandations de l'OMS, l'homologation d'un nouveau vaccin conjugué contre les pneumococcies invasives peut se fonder sur la démonstration de sa non-infériorité immunologique par rapport au vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué en mesurant la quantité totale d'IgG anticapsulaires par dosage immunoenzymatique (technique ELISA).

Selon ces recommandations, le principal paramètre permettant de démontrer la non-infériorité immunologique est le pourcentage de sujets atteignant un seuil d'anticorps prédéterminé un mois après l'administration des trois doses de primovaccination par le vaccin antipneumococcique conjugué. Étant donné que des seuils d'anticorps n'avaient pas été établis pour chaque sérotype particulier, l'OMS recommandait d'utiliser un seul et même seuil pour tous les sérotypes. Ce seuil était dérivé d'une analyse de l'ensemble des données de trois études sur l'efficacité de vaccins conjugués contre le pneumocoque et avait été établi à 0,35 μg/mL avec les tests ELISA de 2^{e} génération utilisés à l'époque. Le seuil d'anticorps choisi ne représente pas un niveau de protection individuelle.

Afin d'accroître la spécificité, des tests ELISA de 3^{e} génération, dont une étape d'adsorption du sérotype 22F, ont été mis au point. D'après les recommandations de l'OMS, il est nécessaire d'établir l'équivalence entre les tests ELISA de 3^{e} génération et ceux de 2^{e} génération. Des expériences ont démontré que des titres d'anticorps de 0,2 μg/mL selon les tests ELISA de 3^{e} génération utilisés par GSK équivalaient au seuil de référence de 0,35 μg/mL établi par l'OMS. Le seuil de 0,2 μg/mL a donc été utilisé pour démontrer la non-

infériorité immunologique par rapport au vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué dans une étude comparative directe.

L'OMS exige également que la fonctionnalité des anticorps produits soit démontrée. L'opsonophagocytose (destruction des bactéries médiée par les anticorps) est reconnue comme étant le principal mécanisme de protection contre la pneumococcie. La capacité des anticorps induits par le vaccin à opsoniser les pneumocoques et favoriser leur destruction peut être mesurée *in vitro* par un test de l'activité opsonophagocytaire (OPA). Le pourcentage de sujets ayant présenté des titres OPA ≥ 8 est le paramètre utilisé pour comparer les vaccins, bien que les données disponibles pour justifier l'utilisation de titres OPA ≥ 8 comme marqueur de protection soient insuffisantes à l'heure actuelle.

Finalement, il est également nécessaire de démontrer que le vaccin induit une mémoire immunologique aux fins d'homologation.

Résultats

Dans le cadre de l'étude de base nº 10PN-PD-DIT-001, des nourrissons ont été vaccinés selon un calendrier d'administration à l'âge de 2, 3 et 4 mois afin d'évaluer la non-infériorité immunologique par rapport au vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué. Cette étude multicentrique, contrôlée et à répartition aléatoire a été menée en Pologne, en France et en Finlande. La non-infériorité immunologique était démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 96,5 % pour la différence entre les groupes (vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué moins SYNFLORIX) quant au pourcentage de sujets ayant présenté des titres d'anticorps ≥ 0,2 µg/mL était inférieure à 10 %.

Comme l'indique le tableau 11, la non-infériorité de SYNFLORIX a été démontrée à l'aide de la technique ELISA pour tous les sérotypes, sauf 6B et 23F (limite supérieure de l'IC à 96,5 % de la différence entre les groupes > 10 %). Pour les sérotypes 6B et 23F, respectivement, 65,9 % et 81,4 % des vaccinés ont atteint le seuil d'anticorps un mois après la troisième dose de primovaccination (comparativement à 79,0 % et 94,1 % pour le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué). La pertinence clinique de ces différences reste à établir. Pour ce qui est des autres sérotypes contenus dans les deux vaccins, de 95,4 % à 99,5 % des vaccinés ont atteint le seuil. Les pourcentages de vaccinés ayant atteint le seuil pour les trois sérotypes additionnels ont été de 97,3 %, 99,0 % et 99,5 % pour les sérotypes 1, 5 et 7F respectivement, ce qui était au moins aussi bon que la réponse induite par le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué contre l'ensemble des 7 sérotypes communs aux deux vaccins (95,8 %).

Tableau 11 Étude 10PN-PD-DIT-001 : analyse de non-infériorité par la technique ELISA

Anticorps	SYNFLORIX		Vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué		Différence entre les % avec titres ≥ 0,2 µg/mL (vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué *moins* SYNFLORIX)		
	N	**%**	***N***	**%**	**%**	**IC à 96,5 %**	
Anti-4	1106	97,1	373	100	**2,89**	1,71	4,16
Anti-6B	1100	65,9	372	79,0	**13,12**	7,53	18,28
Anti-9V	1103	98,1	374	99,5	**1,37**	-0,28	2,56
Anti-14	1100	99,5	374	99,5	**-0,08**	-1,66	0,71
Anti-18C	1102	96,0	374	98,9	**2,92**	0,88	4,57
Anti-19F	1104	95,4	375	99,2	**3,83**	1,87	5,50
Anti-23F	1102	81,4	374	94,1	**12,72**	8,89	16,13

Le tableau 12 présente les pourcentages de sujets ayant atteint le seuil de non-infériorité et les moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps antipneumococciques après la troisième dose de primovaccination (calendrier d'administration à l'âge de 2, 3 et 4 mois) de même qu'avant et après la vaccination de rappel (à l'âge de 12 à 18 mois) par SYNFLORIX ou par le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué dans le cadre de l'étude de non-infériorité de base (10PN-PD-DIT-001) et de l'étude évaluant la vaccination de rappel (10PN-PD-DIT-007).

Après la primovaccination, les MGT pour les 7 sérotypes communs aux deux vaccins étaient moins élevées chez les sujets ayant reçu SYNFLORIX que chez ceux ayant reçu le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué. Par contre, la persistance des anticorps 8 à 12 mois après la dernière dose de primovaccination était semblable ou supérieure chez les sujets ayant reçu SYNFLORIX par rapport à ceux ayant reçu le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué pour tous les sérotypes, sauf le sérotype 14. Après la vaccination de rappel, les MGT étaient toujours moins élevées chez les sujets ayant reçu SYNFLORIX que chez ceux ayant reçu le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué pour la plupart des sérotypes communs aux deux vaccins (voir le tableau 12); cependant, les pourcentages de sujets ayant atteint le seuil de 0,2 µg/mL étaient semblables pour les deux vaccins.

La même étude a démontré que SYNFLORIX induit la production d'anticorps fonctionnels pour tous les sérotypes qu'il contient. Pour chacun des sérotypes communs aux deux vaccins, le pourcentage de sujets qui ont atteint des titres OPA ≥ 8 un mois après la troisième dose a varié de 87,7 % à 100 % avec SYNFLORIX et de 92,1 % à 100 % avec le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué. La différence entre les deux vaccins quant au pourcentage de sujets ayant atteint des titres OPA ≥ 8 était inférieure à 5 % pour tous les sérotypes communs aux deux vaccins, y compris les sérotypes 6B et 23F.

Pour les sérotypes 1, 5 et 7F, les pourcentages de sujets vaccinés par SYNFLORIX ayant atteint des titres OPA ≥ 8 ont été de 65,7 %, 90,9 % et 99,6 % respectivement après la primovaccination et de 91,0 %, 96,3 % et 100 % après la vaccination de rappel. Les titres OPA contre les sérotypes 1 et 5 ont été inférieurs à ceux obtenus pour les autres sérotypes, surtout après la primovaccination, ce qui pourrait se traduire par une moins grande efficacité contre ces sérotypes avant la dose de rappel qui induit une réponse anamnestique. La pertinence clinique de cette observation reste à établir, car dans les populations étudiées, la

vaste majorité des pneumococcies invasives attribuables aux sérotypes 1 et 5 surviennent après l'âge d'un an. La réponse observée pour le sérotype 7F a été semblable à celle observée pour les 7 sérotypes communs aux deux vaccins.

Tableau 12 Pourcentages de sujets ayant atteint le seuil de non-infériorité et MGT d'anticorps un mois après la primovaccination de même qu'avant et un mois après la vaccination de rappel – Études 10PN-PD-DIT-001 et -007

Sérotype	Moment	SYNFLORIX		Vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué	
		% avec titres ≥ 0,2 µg/ml	MGT	% avec titres ≥ 0,2 µg/ml	MGT
1	Après la primovaccination	97,3 (96,1; 98,2)	1,05 (1,00; 1,10)	4,0 (2,3; 6,6)	0,03 (0,03; 0,03)
	Avant la vaccination de rappel	36,4 (31,3; 41,8)	0,14 (0,13; 0,16)	3,7 (0,8; 10,3)	0,03 (0,03; 0,04)
	Après la vaccination de rappel	99,4 (97,9; 99,9)	1,53 (1,40; 1,68)	4,9 (1,4; 12,2)	0,04 (0,03; 0,05)
4	Après la primovaccination	97,1 (95,9; 98,0)	1,45 (1,38; 1,53)	100,0 (99,0; 100,0)	2,78 (2,58; 3,00)
	Avant la vaccination de rappel	57,3 (51,9; 62,6)	0,23 (0,21; 0,26)	67,9 (56,4; 78,1)	0,30 (0,25; 0,37)
	Après la vaccination de rappel	99,7 (98,4; 100,0)	3,35 (3,06; 3,67)	100,0 (95,9; 100,0)	4,40 (3,75; 5,15)
5	Après la primovaccination	99,0 (98,2; 99,5)	1,70 (1,62; 1,78)	1,9 (0,8; 3,8)	0,03 (0,03; 0,03)
	Avant la vaccination de rappel	67,2 (61,9; 72,1)	0,27 (0,25; 0,30)	6,0 (2,0; 13,3)	0,04 (0,04; 0,05)
	Après la vaccination de rappel	99,4 (97,9; 99,9)	2,20 (2,00; 2,42)	6,1 (2,0; 13,7)	0,05 (0,04; 0,07)
6B	Après la primovaccination	65,9 (63,0; 68,7)	0,33 (0,30; 0,36)	79,0 (74,5; 83,1)	0,59 (0,51; 0,67)
	Avant la vaccination de rappel	67,0 (61,6; 72,0)	0,31 (0,27; 0,35)	30,7 (20,5; 42,4)	0,14 (0,11; 0,19)
	Après la vaccination de rappel	96,5 (93,9; 98,2)	1,94 (1,74; 2,17)	97,7 (91,9; 99,7)	3,53 (2,83; 4,41)
7F	Après la primovaccination	99,5 (98,8; 99,8)	1,72 (1,64; 1,80)	4,5 (2,7; 7,2)	0,04 (0,04; 0,04)
	Avant la vaccination de rappel	90,6 (87,0; 93,5)	0,57 (0,52; 0,62)	4,7 (1,3; 11,6)	0,03 (0,03; 0,04)
	Après la vaccination de rappel	100,0 (98,9; 100,0)	3,50 (3,25; 3,76)	7,1 (2,6; 14,7)	0,04 (0,03; 0,05)
9V	Après la primovaccination	98,1 (97,1; 98,8)	1,32 (1,25; 1,38)	99,5 (98,1; 99,9)	2,68 (2,47; 2,91)
	Avant la vaccination de rappel	84,6 (80,3; 88,2)	0,54 (0,48; 0,60)	90,9 (82,2; 96,3)	0,62 (0,51; 0,76)
	Après la vaccination de rappel	100,0 (98,9; 100,0)	3,25 (2,99; 3,53)	100,0 (95,9; 100,0)	6,09 (5,19; 7,15)
14	Après la primovaccination	99,5 (98,9; 99,9)	2,90 (2,75; 3,05)	99,5 (98,1; 99,9)	4,49 (4,07; 4,96)
	Avant la vaccination de rappel	79,8 (75,1; 83,9)	0,66 (0,56; 0,76)	93,3 (85,1; 97,8)	1,06 (0,82; 1,38)
	Après la vaccination de rappel	99,1 (97,4; 99,8)	5,56 (5,01; 6,18)	100,0 (95,8; 100,0)	9,29 (7,85; 10,99)

Sérotype	Moment	SYNFLORIX		Vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué	
		% avec titres ≥ 0,2 µg/ml	MGT	% avec titres ≥ 0,2 µg/ml	MGT
18C	Après la primovaccination	96,0 (94,7; 97,1)	1,66 (1,56; 1,77)	98,9 (97,3; 99,7)	2,46 (2,25; 2,69)
	Avant la vaccination de rappel	70,4 (65,2; 75,2)	0,30 (0,28; 0,34)	72,3 (61,4; 81,6)	0,32 (0,26; 0,39)
	Après la vaccination de rappel	100,0 (98,9; 100,0)	5,01 (4,60; 5,46)	100,0 (95,8; 100,0)	5,21 (4,44; 6,11)
19F	Après la primovaccination	95,4 (94,0; 96,5)	1,84 (1,71; 1,98)	99,2 (97,7; 99,8)	3,42 (3,16; 3,70)
	Avant la vaccination de rappel	78,4 (73,7; 82,6)	0,53 (0,46; 0,61)	44,7 (33,9; 55,9)	0,23 (0,17; 0,31)
	Après la vaccination de rappel	99,4 (97,9; 99,9)	6,05 (5,46; 6,71)	100,0 (95,8; 100,0)	3,35 (2,83; 3,97)
23F	Après la primovaccination	81,4 (79,0; 83,7)	0,53 (0,50; 0,57)	94,1 (91,2; 96,3)	1,34 (1,18; 1,52)
	Avant la vaccination de rappel	60,9 (55,5; 66,2)	0,27 (0,23; 0,31)	55,8 (44,1; 67,2)	0,24 (0,19; 0,31)
	Après la vaccination de rappel	97,4 (95,0; 98,8)	2,38 (2,13; 2,66)	98,9 (93,8; 100,0)	6,67 (5,38; 8,26)

Autres données sur l'immunogénicité

Nourrissons âgés de moins de 6 mois
Calendrier de primovaccination de 3 doses
Dans le cadre d'essais cliniques, l'immunogénicité de SYNFLORIX a été évaluée après 3 doses de primovaccination administrées selon divers calendriers (incluant l'administration à l'âge de 2, 3 et 4 mois, à l'âge de 3, 4 et 5 mois ou à l'âge de 2, 4 et 6 mois) et après une quatrième dose (vaccination de rappel) administrée au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination et à partir de l'âge de 9 mois.

Une étude clinique a permis de démontrer que SYNFLORIX peut être administré sans danger comme vaccination de rappel durant la deuxième année de vie aux enfants primovaccinés avec trois doses du vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué. Cette étude a révélé que la réponse immunitaire contre les 7 sérotypes communs aux deux vaccins était comparable après la vaccination de rappel. Par contre, étant donné que la primovaccination par le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué ne protège pas contre les sérotypes additionnels contenus dans SYNFLORIX (1, 5, 7F), on doit s'attendre chez ces enfants à un niveau de protection inférieur contre les maladies causées par ces trois sérotypes par rapport à celles causées par les autres sérotypes.

Calendrier de primovaccination de 2 doses
Au cours d'essais cliniques, l'immunogénicité de SYNFLORIX a été évaluée après 2 doses de primovaccination administrées selon divers calendriers (incluant l'administration à l'âge de 6 et 14 semaines, de 2 et 4 mois ou de 3 et 5 mois) et après une troisième dose (vaccination de rappel) administrée au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination et à partir de l'âge de 9 mois.

Dans l'étude 10PN-PD-DIT-002, on a effectué une analyse exploratoire afin de comparer l'immunogénicité du calendrier 2+1 à celle du calendrier 3+1. Veuillez vous reporter au tableau 13.

Tableau 13 Taux de séropositivité et MGT pour les anticorps ANTI-1, ANTI-4, ANTI-5, ANTI-6B, ANTI-7F, ANTI-9V, ANTI-14, ANTI-18C, ANTI-19F et ANTI-23F (cohorte soumise à une analyse de l'immunogénicité en fonction du protocole)

				≥ 0,2 µg/mL			MGT	
Anticorps	**Groupe**	**Moment**	***n***	***t***	**%**	**IC à 95 %**	**valeur**	**IC à 95 %**
ANTI-1	10Pn_2d	PII(M3)	153	149	97,4	93,4; 99,3	1,03	0,90; 1,18
		PIII(M10)	156	155	99,4	96,5; 100	1,85	1,59; 2,15
	10Pn_3d	PIII(M3)	151	149	98,7	95,3; 99,8	1,23	1,07; 1,42
		PIV(M10)	147	147	100	97,5; 100	1,88	1,62; 2,17
ANTI-4	10Pn_2d	PII(M3)	153	150	98,0	94,4; 99,6	1,37	1,21; 1,55
		PIII(M10)	155	155	100	97,6; 100	3,06	2,68; 3,49
	10Pn_3d	PIII(M3)	153	152	99,3	96,4; 100	1,71	1,47; 1,99
		PIV(M10)	147	147	100	97,5; 100	3,47	3,03; 3,98
ANTI-5	10Pn_2d	PII(M3)	152	146	96,1	91,6; 98,5	1,32	1,14; 1,52
		PIII(M10)	155	155	100	97,6; 100	2,65	2,31; 3,03
	10Pn_3d	PIII(M3)	149	149	100	97,6; 100	1,85	1,63; 2,10
		PIV(M10)	147	147	100	97,5; 100	3,21	2,81; 3,67
ANTI-6B	10Pn_2d	PII(M3)	149	83	55,7	47,3; 63,8	0,19	0,15; 0,24
		PIII(M10)	156	138	88,5	82,4; 93,0	1,12	0,88; 1,41
	10Pn_3d	PIII(M3)	149	94	63,1	54,8; 70,8	0,31	0,25; 0,38
		PIV(M10)	147	142	96,6	92,2; 98,9	1,85	1,54; 2,22
ANTI-7F	10Pn_2d	PII(M3)	153	148	96,7	92,5; 98,9	1,28	1,13; 1,46
		PIII(M10)	156	156	100	97,7; 100	2,81	2,51; 3,15
	10Pn_3d	PIII(M3)	152	151	99,3	96,4; 100	2,14	1,90; 2,40
		PIV(M10)	147	147	100	97,5; 100	3,88	3,45; 4,37
ANTI-9V	10Pn_2d	PII(M3)	152	142	93,4	88,2; 96,8	0,92	0,81; 1,05
		PIII(M10)	156	155	99,4	96,5; 100	2,95	2,59; 3,37
	10Pn_3d	PIII(M3)	153	152	99,3	96,4; 100	1,47	1,29; 1,68
		PIV(M10)	147	147	100	97,5; 100	3,97	3,49; 4,50
ANTI-14	10Pn_2d	PII(M3)	152	146	96,1	91,6; 98,5	1,72	1,45; 2,05
		PIII(M10)	156	155	99,4	96,5; 100	4,19	3,62; 4,85
	10Pn_3d	PIII(M3)	152	152	100	97,6; 100	2,57	2,22; 2,97
		PIV(M10)	147	145	98,6	95,2; 99,8	5,47	4,68; 6,40
ANTI-18C	10Pn_2d	PII(M3)	152	146	96,1	91,6; 98,5	1,26	1,06; 1,51
		PIII(M10)	156	156	100	97,7; 100	6,24	5,43; 7,18
	10Pn_3d	PIII(M3)	153	152	99,3	96,4; 100	3,42	2,87; 4,07
		PIV(M10)	147	146	99,3	96,3; 100	7,20	6,08; 8,52
ANTI-19F	10Pn_2d	PII(M3)	152	141	92,8	87,4; 96,3	2,43	1,97; 2,98
		PIII(M10)	156	150	96,2	91,8; 98,6	5,58	4,65; 6,69
	10Pn_3d	PIII(M3)	152	146	96,1	91,6; 98,5	4,43	3,60; 5,45
		PIV(M10)	147	144	98,0	94,2; 99,6	6,95	5,92; 8,17
ANTI-23F	10Pn_2d	PII(M3)	153	106	69,3	61,3; 76,5	0,38	0,30; 0,47
		PIII(M10)	154	148	96,1	91,7; 98,6	2,41	1,98; 2,94
	10Pn_3d	PIII(M3)	152	118	77,6	70,2; 84,0	0,52	0,42; 0,63
		PIV(M10)	147	141	95,9	91,3; 98,5	2,78	2,31; 3,35

10Pn_2d = 10Pn-PD-DiT (2, 4 et 11 mois) + DCaT-(VHB)-VIP/Hib (2, 4 et 11 mois);
10Pn_3d = 10Pn-PD-DiT (2, 3, 4 et 11 mois) + DCaT-(VHB)-VIP/Hib (2, 4 et 11 mois);
MGT = moyenne géométrique des titres d'anticorps; *n* = nombre de sujets dont les résultats étaient connus; t/% = total/pourcentage de sujets dont les titres se situaient dans l'intervalle spécifié; PII(M3) = un mois après la 2e dose (groupe ayant reçu 2 doses de primovaccination); PIII(M10) = un mois après la dose de rappel (groupe ayant reçu 2 doses de

primovaccination); PIII(M3) = un mois après la 3e dose (groupe ayant reçu 3 doses de primovaccination); PIV(M10) = un mois après la dose de rappel (groupe ayant reçu 3 doses de primovaccination)
Remarque : Les intervalles de confiance sont indiqués à des fins descriptives et ne sont pas destinés à être utilisés pour tirer des conclusions.

On ignore les conséquences cliniques des moins fortes réponses immunitaires observées après la primovaccination et la vaccination de rappel chez les sujets ayant reçu 2 doses de primovaccination.

Dans l'étude 10PN-PD-DIT-002, un mois après la primovaccination, aucune différence significative n'a été observée entre le calendrier de 2 doses et celui de 3 doses en ce qui a trait aux pourcentages de sujets présentant un titre d'anticorps ≥ 0,2 µg/mL (ELISA) et ayant atteint les MGT d'anticorps contre le sérotype 19A à réactivité croisée. Toutefois, après la primovaccination et la vaccination de rappel, les pourcentages de sujets présentant des titres OPA ≥ 8 et ayant atteint les MGT étaient plus faibles avec le calendrier de 2 doses qu'avec celui de 3 doses. Une réponse à la vaccination de rappel évoquant une réponse immunologique à la primovaccination a été observée pour le sérotype 19A à réactivité croisée avec l'un ou l'autre calendrier (tableau 14).

Tableau 14 Étude 10 PN-PD-DIT-002 : Pourcentage de sujets présentant un titre d'anticorps supérieur ou égal à 0,2 µg/mL ainsi qu'un titre OPA supérieur ou égal à 8 et ayant atteint les MGT d'anticorps contre le sérotype pneumococcique 19A à réactivité croisée (cohorte soumise à une analyse de l'immunogénicité en fonction du protocole)

			ELISA							OPA							
			0,2 µg/mL				MGT				≥ 8				MGT		
					IC à 95 %			IC à 95 %					IC à 95 %			IC à 95 %	
Groupe (calendrier)	Moment de la vaccination	N	n	%	LI	LS	Valeur	LI	LS	N	n	%	LI	LS	Valeur	LI	LS
10Pn_3d (2, 3, 4 mois)	1 mois après la dose 3	150	80	53,3	45,0	61,5	0,19	0,16	0,24	130	46	35,4	27,2	44,2	15,8	11,2	22,3
	Avant la dose de rappel	147	76	51,7	43,3	60,0	0,20	0,16	0,24	133	5	3,8	1,2	8,6	4,6	4,0	5,2
	1 mois après la dose de rappel	147	122	83,0	75,9	88,7	0,87	0,69	1,11	116	54	46	37,2	56,0	27,2	18,0	41,2
10Pn_2d (2-4 mois)	1 mois après la dose 2	150	64	42,7	34,6	51,0	0,14	0,12	0,17	133	17	12,8	7,6	19,7	5,5	4,8	6,5
	Avant la dose de rappel	149	63	42,3	34,2	50,6	0,14	0,12	0,17	134	2	1,5	0,2	5,3	4,2	3,9	4,6
	1 mois après la	156	127	81,4	74,4	87,2	0,73	0,58	0,92	119	29	24,4	17,0	33,1	8,7	6,6	11,6

			ELISA							OPA							
			0,2 µg/mL				MGT				≥ 8				MGT		
					IC à 95 %			IC à 95 %					IC à 95 %			IC à 95 %	
Groupe (calendrier)	**Moment de la vaccination**	**N**	**n**	**%**	**LI**	**LS**	**Valeur**	**LI**	**LS**	**N**	**n**	**%**	**LI**	**LS**	**Valeur**	**LI**	**LS**
	dose de rappel																

10Pn_2d = *SYNFLORIX* (2, 4 et 11 mois) + *Infanrix hexa/Infanrix-IPV/Hib* (2, 4 et 11 mois)
10Pn_3d = *SYNFLORIX* (2, 3, 4 et 11 mois) + *Infanrix hexa/Infanrix-IPV/Hib* (2, 4 et 11 mois)
MGT = moyenne géométrique des titres;
N = nombre de sujets dont les résultats étaient connus;
n/% = nombre/pourcentage de sujets dont les titres se situaient dans l'intervalle spécifié;
IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 %; LI = limite inférieure; LS = limite supérieure

Une étude réalisée en Afrique du Sud a permis d'évaluer l'immunogénicité de la dose de rappel de SYNFLORIX administrée à l'âge de 9 à 10 mois après une primovaccination de 3 doses (à l'âge de 6, 10 et 14 semaines) ou de 2 doses (à l'âge de 6 et 14 semaines). La dose de rappel a entraîné des augmentations des MGT d'anticorps et des MGT selon le test OPA pour chaque sérotype contenu dans le vaccin et pour le sérotype 19A dans les groupes de primovaccination de 2 et de 3 doses, évoquant une réponse immunologique à la primovaccination.

Mémoire immunitaire
Les tests ELISA et OPA ont démontré que l'administration d'une dose de rappel au cours de la deuxième année de vie induit une réponse anamnestique pour les 10 sérotypes contenus dans le vaccin, témoignant ainsi de l'induction d'une mémoire immunitaire après les trois doses de primovaccination. Dans le cadre de l'étude 10PN-PD-DIT-008, l'administration de polysaccharides pneumococciques non conjugués à l'âge de 13 mois après la primovaccination par SYNFLORIX a également été suivie d'une augmentation marquée de la réponse immunitaire pour les 10 sérotypes, ce qui confirme là encore que SYNFLORIX induit une mémoire immunitaire.

Dans l'étude 10PN-PD-DIT-046, on a évalué un sous-ensemble des sujets (110/351 = 31 %) répartis au hasard dans l'étude 10PN-PD-DIT-002; 24 à 36 mois après la dernière dose du calendrier 2+1 ou du calendrier 3+1, au moins 83,7 % ou 96,6 % des sujets, respectivement, étaient encore séropositifs (c.-à-d. qu'ils présentaient des titres d'anticorps décelables > 0,05 µg/mL) pour chacun des sérotypes de pneumocoques contenus dans le vaccin. Dans ce sous-ensemble de sujets, une dose unique de SYNFLORIX administrée durant la 4^{e} année de vie, comme test de provocation, a induit des MGT d'anticorps (ELISA) plus élevés 7 à 10 jours après la vaccination chez les sujets ayant reçu 2 doses de primovaccination (plage : 4,00 à 20,28 µg/mL) et ceux ayant reçu 3 doses de primovaccination (plage : 4,72 à 30,55 µg/mL).

Nourrissons prématurés
Dans les études 10PN-PD-DIT-015 et 10PN-PD-DIT-016, l'immunogénicité de SYNFLORIX chez les très prématurés (nés après 27 à 30 semaines de grossesse) (N = 42), les prématurés (nés après 31 à 36 semaines de grossesse) (N = 82) et les nourrissons nés à terme (après plus de 36 semaines de grossesse) (N = 132) a fait l'objet d'une évaluation descriptive suivant un calendrier de primovaccination à 2, 4 et 6 mois. L'immunogénicité a également été évaluée chez 44 nourrissons très prématurés, 69 prématurés et 127 nourrissons nés à terme suivant une dose de rappel administrée à l'âge de 16 à 18 mois. Voir les données d'immunogénicité mesurées par la méthode ELISA dans le tableau 15 ci-dessous.

Tableau 15 Répondants ELISA et MGT ELISA aux 10 sérotypes communs un mois suivant la primovaccination (étude 10PN-PD-DIT-015), avant et un mois après la dose de rappel (étude 10PN-PD-DIT-016)

			ELISA			
			≥ 0,2 µg/mL		MGT	
Sérotype	Groupe	Moment de la vaccination	%	IC à 95 %	Valeur	IC à 95 %
1	Prém.1	Post-primo.	97,6	87,4; 99,9	0,97	0,75; 1,26
		Pré-rappel	37,2	23,0; 53,3	0,15	0,11; 0,20
		Post-rappel	100	91,8; 100	1,57	1,20; 2,05
	Prém. 2	Post-primo.	100	95,6; 100	1,10	0,93; 1,30
		Pré-rappel	42,4	30,3; 55,2	0,14	0,11; 0,18
		Post-rappel	100	94,6; 100	1,74	1,41; 2,15
	À terme	Post-primo.	99,2	95,8; 100	1,35	1,18; 1,55
		Pré-rappel	43,8	34,8; 53,1	0,17	0,15; 0,21
		Post-rappel	99,2	95,4; 100	1,98	1,66; 2,37
4	Prém.1	Post-primo.	97,6	87,1; 99,9	1,53	1,19; 1,98
		Pré-rappel	53,5	37,7; 68,8	0,25	0,18; 0,35
		Post-rappel	100	91,8; 100	2,98	2,31; 3,85
	Prém. 2	Post-primo.	98,8	93,4; 100	1,88	1,61; 2,20
		Pré-rappel	58,0	45,5; 69,8	0,24	0,20; 0,30
		Post-rappel	100	94,6; 100	3,67	3,07; 4,39
	À terme	Post-primo.	100	97,2; 100	2,42	2,13; 2,74
		Pré-rappel	66,7	57,6; 74,9	0,30	0,25; 0,35
		Post-rappel	100	96,9; 100	4,23	3,67; 4,88

			ELISA			
			≥ 0,2 µg/mL		MGT	
Sérotype	Groupe	Moment de la vaccination	%	IC à 95 %	Valeur	IC à 95 %
5	Prém.1	Post-primo.	100	91,6; 100	1,45	1,13; 1,86
		Pré-rappel	62,8	46,7; 77,0	0,24	0,18; 0,33
		Post-rappel	100	91,8; 100	1,84	1,43; 2,38
	Prém. 2	Post-primo.	100	95,6; 100	1,93	1,65; 2,25
		Pré-rappel	63,2	50,7; 74,6	0,27	0,21; 0,34
		Post-rappel	100	94,6; 100	2,38	1,93; 2,94
	À terme	Post-primo.	100	97,2; 100	2,31	2,00; 2,66
		Pré-rappel	84,7	77,1; 90,5	0,40	0,34; 0,48
		Post-rappel	100	96,9; 100	2,58	2,20; 3,02
6B	Prém.1	Post-primo.	92,7	80,1; 98,5	0,85	0,61; 1,19
		Pré-rappel	65,1	49,1; 79,0	0,28	0,21; 0,38
		Post-rappel	100	91,6; 100	2,44	1,87; 3,17
	Prém. 2	Post-primo.	95,1	88,0; 98,7	1,11	0,89; 1,37
		Pré-rappel	61,2	48,5; 72,9	0,30	0,23; 0,37
		Post-rappel	98,5	91,8; 100	2,46	1,97; 3,06
	À terme	Post-primo.	93,9	88,3; 97,3	1,18	1,00; 1,39
		Pré-rappel	79,8	71,7; 86,5	0,37	0,31; 0,45
		Post-rappel	100	96,9; 100)	2,67	2,27; 3,13
7F	Prém.1	Post-primo.	100	91,4; 100	1,87	1,47; 2,39
		Pré-rappel	79,1	64,0; 90,0	0,42	0,31; 0,56
		Post-rappel	100	91,8; 100	3,11	2,48; 3,90
	Prém. 2	Post-primo.	100	95,6; 100	2,37	2,07; 2,73
		Pré-rappel	86,2	75,3; 93,5	0,46	0,37; 0,58
		Post-rappel	100	94,6; 100	4,16	3,52; 4,90
	À terme	Post-primo.	100	97,2; 100	2,69	2,39; 3,03
		Pré-rappel	93,5	87,6; 97,2	0,66	0,57; 0,77
		Post-rappel	100	96,9; 100	3,93	3,45; 4,47
9V	Prém.1	Post-primo.	97,6	87,1; 99,9	1,43	1,17; 1,74
		Pré-rappel	90,7	77,9; 97,4	0,51	0,39; 0,67
		Post-rappel	100	91,8; 100	2,87	2,23; 3,70
	Prém. 2	Post-primo.	100	95,6; 100	1,69	1,44; 1,99
		Pré-rappel	85,5	75,0; 92,8	0,42	0,35; 0,52
		Post-rappel	100	94,6; 100	3,47	2,86; 4,20
	À terme	Post-primo.	100	97,2; 100	2,41	2,13; 2,73
		Pré-rappel	93,5	87,6; 97,2	0,59	0,51; 0,69
		Post-rappel	100	96,9; 100	4,17	3,60; 4,83
14	Prém.1	Post-primo.	100	91,4; 100	3,52	2,81; 4,42
		Pré-rappel	95,3	84,2; 99,4	0,78	0,54; 1,11
		Post-rappel	100	91,8; 100	4,88	3,42; 6,98
	Prém. 2	Post-primo.	100	95,6; 100	3,28	2,77; 3,89
		Pré-rappel	80,9	69,5; 89,4	0,48	0,37; 0,61
		Post-rappel	100	94,6; 100	5,14	4,22; 6,25
	À terme	Post-primo.	100	97,2; 100	3,71	3,21; 4,30
		Pré-rappel	84,7	77,1; 90,5	0,68	0,55; 0,84
		Post-rappel	100	96,9; 100	5,98	5,10; 7,02
18C	Prém.1	Post-primo.	100	91,4; 100	3,28	2,51; 4,29
		Pré-rappel	83,7	69,3; 93,2	0,58	0,42; 0,80
		Post-rappel	100	91,8; 100	9,51	7,36; 12,29
	Prém. 2	Post-primo.	100	95,5; 100	4,86	3,92; 6,02
		Pré-rappel	88,2	78,1; 94,8	0,56	0,45; 0,70
		Post-rappel	100	94,6; 100	13,20	10,97; 15,89
	À terme	Post-primo.	98,5	94,6; 99,8	5,22	4,27; 6,38
		Pré-rappel	84,8	77,3; 90,6	0,60	0,49; 0,73
		Post-rappel	99,2	95,4; 100	12,38	10,21; 15,00

			ELISA			
			≥ 0,2 µg/mL		MGT	
Sérotype	Groupe	Moment de la vaccination	%	IC à 95 %	Valeur	IC à 95 %
19F	Prém.1	Post-primo.	100	91,6; 100	3,60	2,83; 4,57
		Pré-rappel	88,4	74,9; 96,1	0,86	0,58; 1,30
		Post-rappel	100	91,8; 100	6,83	5,24; 8,89
	Prém. 2	Post-primo.	100	95,6; 100	4,80	4,15; 5,55
		Pré-rappel	97,1	89,8; 99,6	1,07	0,78; 1,46
		Post-rappel	100	94,6; 100	9,78	8,19; 11,68
	À terme	Post-primo.	100	97,2; 100	4,56	3,95; 5,26
		Pré-rappel	96,0	90,9; 98,7	1,27	1,02; 1,59
		Post-rappel	100	96,9; 100	9,72	8,38; 11,29
23F	Prém.1	Post-primo.	95,1	83,5; 99,4	1,05	0,74; 1,49
		Pré-rappel	69,8	53,9; 82,8	0,27	0,20; 0,36
		Post-rappel	97,6	87,4; 99,9	2,70	1,91; 3,81
	Prém. 2	Post-primo.	96,3	89,7; 99,2	1,33	1,07; 1,65
		Pré-rappel	65,2	52,8; 76,3	0,30	0,24; 0,38
		Post-rappel	100	94,6; 100	3,45	2,93; 4,06
	À terme	Post-primo.	95,4	90,3; 98,3	1,54	1,28; 1,85
		Pré-rappel	80,5	72,4; 87,1	0,42	0,35; 0,51
		Post-rappel	99,2	95,4; 100	3,30	2,74; 3,99

Prém.1 = Groupe de prématurés 1 (enfants nés après 27 à 30 semaines de grossesse); Prém. 2 = Groupe de prématurés 2 (enfants nés après 31 à 36 semaines de grossesse), À terme = Groupe d'enfants nés à terme (nés après plus de 36 semaines de grossesse); MGT = moyenne géométrique des titres d'anticorps; % = pourcentage de sujets dont la concentration se situe dans l'intervalle spécifié.

Dans les études 10PN-PD-DIT-015 et 10PN-PD-DIT-016 menées auprès de nourrissons prématurés, un mois après la primovaccination, tous les sujets ont présenté des MGT d'anticorps et des MGT selon le test OPA similaires pour le sérotype 19A à réactivité croisée, sauf ceux du groupe de prématurés I (nés après 27 à 30 semaines de grossesse), qui ont présenté de plus faibles MGT d'anticorps. La pertinence clinique de ces différences reste à établir.

Un mois après la dose de rappel, des augmentations des MGT d'anticorps et des MGT selon le test OPA pour le sérotype 19A ont été observées entre les périodes précédant et suivant l'administration de la dose de rappel (de 4,6 à 6,9 fois pour les MGT d'anticorps et de 5,8 à 7,8 fois pour les MGT selon le test OPA), évoquant une mémoire immunologique. Indépendamment du degré de maturité, on a observé des MGT d'anticorps et des MGT selon le test OPA similaires contre le sérotype 19A à réactivité croisée dans tous les groupes de nourrissons.

Les profils des MGT selon les tests ELISA et OPA pour le sérotype 19A correspondaient aux profils liés aux sérotypes contenus dans le vaccin.

Nourrissons plus vieux et enfants n'ayant pas été vaccinés auparavant :

Une étude clinique (013) a été menée pour évaluer la vaccination de rattrapage chez les enfants âgés de plus de 7 mois (trois groupes d'âge avec calendriers différents). Les enfants âgés de 7 à 11 mois ont reçu 2 doses de primovaccination suivies d'une dose de rappel durant leur 2^{e} année de vie, tandis que les enfants âgés de 12 à 23 mois ont reçu 2 doses à au moins un mois d'intervalle et ceux âgés de 24 mois à 5 ans ont reçu une seule dose.

Tableau 16 MGT d'anticorps contre les sérotypes de pneumocoques contenus dans le vaccin (un mois après la dernière dose)

Sérotype	Âge = moins de 6 mois (4e dose) *n* = 137 (IC à 95 %)	Âge = 7 à 11 mois (3e dose) *n* = 114 (IC à 95 %)	Âge = 12 à 23 mois (2e dose) *n* = 133 (IC à 95 %)	Âge = 24 mois à 5 ans (1 dose) *n* = 138-140 (IC à 95 %)
1	1,84 (1,59; 2,12)	1,77 (1,55; 2,02)	1,22 (1,06; 1,40)	0,77 (0,66; 0,89)
4	2,98 (2,60; 3,42)	3,79 (3,27; 4,40)	4,21 (3,77; 4,69)	5,72 (5,00; 6,54)
5	2,21 (1,94; 2,53)	2,88 (2,48; 3,34)	1,80 (1,57; 2,06)	1,16 (0,99; 1,36)
6B	1,62 (1,35; 1,94)	1,39 (1,14; 1,69)	0,53 (0,43; 0,65)	0,38 (0,30; 0,47)
7F	3,31 (2,92; 3,74)	3,73 (3,24; 4,28)	3,62 (3,22; 4,06)	2,60 (2,25; 3,01)
9V	3,41 (2,96; 3,92)	2,13 (1,82; 2,50)	1,50 (1,30; 1,73)	1,01 (0,84; 1,22)
14	3,96 (3,39; 4,62)	5,41 (4,71; 6,22)	4,24 (3,64; 4,95)	1,36 (1,06; 1,74)
18C	5,28 (4,55; 6,12)	9,40 (8,04; 10,98)	9,20 (8,22; 10,29)	4,65 (4,06; 5,31)
19F	3,38 (2,81; 4,06)	5,71 (4,68; 6,97)	5,45 (4,63; 6,41)	5,26 (4,34; 6,39)
23F	2,76 (2,37; 3,21)	1,65 (1,33; 2,03)	0,88 (0,73; 1,05)	0,37 (0,30; 0,47)

n = nombre de sujets dont les résultats étaient connus
Remarque : Les intervalles de confiance sont indiqués à des fins descriptives et ne sont pas destinés à être utilisés pour tirer des conclusions.

Dans une autre étude clinique, une dose unique de SYNFLORIX administrée durant la deuxième année de vie après deux doses de rattrapage à l'âge de 12 à 20 mois a produit une augmentation marquée des MGT selon les tests ELISA et OPA (après comparaison des réponses obtenues avant et après la dernière dose), ce qui indique que deux doses de rattrapage constituent une primovaccination adéquate.

Dans l'étude 002, les enfants ont été vaccinés selon un calendrier de primovaccination de 3 doses (résultats indiqués dans le tableau 17 ci-dessous) ou de 2 doses au cours de leurs 6 premiers mois de vie avec une dose de rappel à l'âge de 11 mois. Dans l'étude 046, les enfants qui n'avaient reçu aucun vaccin antipneumococcique auparavant ont reçu 2 doses de vaccination de rattrapage au cours de leur 4e année de vie.

Tableau 17 MGT d'anticorps contre les sérotypes de pneumocoques contenus dans le vaccin

Sérotype	002* 3e dose *n* = 149-153	046^ Sans primovaccination *n* = 60
1	1,23	2,81
4	1,71	8,44
5	1,85	3,54
6B	0,31	1,11
7F	2,14	6,10
9V	1,47	2,22
14	2,57	6,48
18C	3,42	22,28
19F	4,43	17,03
23F	0,52	1,09

N = nombre de sujets dont les résultats étaient connus
* Un mois après la 3e dose (calendrier de primovaccination de 3 doses)
^2 doses au cours de la 4e année de vie, sans primovaccination

Hyporéactivité
Aucun signe d'hyporéactivité n'a été observé après une vaccination de rappel par SYNFLORIX ou par un vaccin antipneumococcique polysaccharidique.

Il n'existe pas de données permettant de savoir si l'administration d'un vaccin antipneumococcique polysaccharidique à des enfants primovaccinés par SYNFLORIX peut entraîner une hyporéactivité à des doses supplémentaires du vaccin antipneumococcique polysaccharidique ou à un vaccin antipneumococcique conjugué.

Immunogénicité chez les nourrissons et les enfants immunodéprimés :

Nourrissons infectés par le VIH (VIH+/+) et nourrissons séronégatifs nés de mères infectées par le VIH (VIH+/-)
Dans une étude clinique menée en Afrique du Sud, l'immunogénicité de SYNFLORIX administré selon une primovaccination de 3 doses (à l'âge de 6, 10 et 14 semaines) suivie d'une dose de rappel (à l'âge de 9 à 10 mois) a été évaluée chez 70 nourrissons infectés par le VIH (VIH+/+) (infection asymptomatique ou d'intensité légère [OMS, 2017] et nombre moyen de lymphocytes CD4 de 1936 cellules/mm^3), 91 nourrissons séronégatifs nés de mères infectées par le VIH (VIH+/-) et 93 nourrissons séronégatifs nés de mères non infectées par le VIH (VIH-/-).

Pour la majorité des sérotypes contenus dans le vaccin, les comparaisons n'ont pas révélé de différence quant aux réponses immunitaires observées après la primovaccination entre

les groupes VIH+/+ et VIH-/- ou entre les groupes VIH+/- et VIH-/-, à l'exception d'une tendance vers un pourcentage moins élevé de sujets ayant atteint des titres OPA ≥ 8 et des MGT selon le test OPA inférieures dans le groupe VIH+/+. La pertinence clinique de ces faibles titres OPA suivant la primovaccination est inconnue. En ce qui a trait au sérotype 19A à réactivité croisée, les résultats obtenus ne révélaient aucune différence entre les groupes quant aux MGT d'anticorps selon le test ELISA et aux MGT selon le test OPA.

Chez les nourrissons VIH+/+ et VIH+/-, la dose de rappel de SYNFLORIX a entraîné des augmentations importantes des MGT d'anticorps selon le test ELISA et des MGT selon le test OPA pour chacun des sérotypes contenus dans le vaccin et pour le sérotype 19A, évoquant une réponse immunologique à la primovaccination. Pour la majorité des sérotypes contenus dans le vaccin et le sérotype 19A, les comparaisons n'ont pas révélé de différence après l'administration de la dose de rappel quant aux MGT d'anticorps selon le test ELISA et aux MGT selon le test OPA entre les groupes VIH+/+ et VIH-/- ou entre les groupes VIH+/- et VIH-/-.

Les résultats relatifs à la protéine D donnent à penser que les réponses immunitaires observées après la primovaccination et la vaccination de rappel sont comparables entre les groupes.

Enfants atteints de drépanocytose

Au cours d'une étude menée au Burkina Faso, l'immunogénicité de SYNFLORIX a été évaluée chez 146 enfants atteints de drépanocytose (48 enfants âgés de < 6 mois qui ont reçu la primovaccination à l'âge de 8, 12 et 16 semaines, puis une dose de rappel à l'âge de 9 à 10 mois, 50 enfants âgés de 7 à 11 mois et 48 enfants âgés de 12 à 23 mois qui ont commencé à recevoir la vaccination de rattrapage en fonction de leur âge) et comparée à celle observée chez 143 enfants non atteints de drépanocytose appariés selon l'âge. La réponse immunitaire induite par SYNFLORIX pour chacun des sérotypes contenus dans le vaccin et le sérotype 19A, ainsi que pour la protéine D, n'a pas semblé être influencée par la drépanocytose.

TOXICOLOGIE

Pharmacologie chez l'animal

Dans les études de pharmacodynamie primaires, le vaccin 10-valent proposé ou les vaccins 11-valents apparentés se sont révélés immunogènes chez la souris, le cobaye et le lapin. Plusieurs préparations 11-valentes de phase II ont été mises au point. Ces préparations renfermaient les mêmes sérotypes que ceux contenus dans le vaccin 10Pn-PD-DiT actuel ainsi que le sérotype 3; en outre, les protéines porteuses (protéine D, anatoxine tétanique et anatoxine diphtérique) variaient d'une préparation à l'autre. Toutes les préparations vaccinales ont induit des IgG spécifiques aux polysaccharides pour tous les sérotypes chez les modèles animaux testés. La validité prédictive des résultats obtenus chez les modèles animaux pour établir l'immunogénicité chez l'homme n'est pas claire, et l'évaluation de la comparabilité de la réponse immunitaire entre les préparations

vaccinales a été confirmée par les données cliniques. La voie d'administration intramusculaire a été utilisée pour l'analyse de l'immunogénicité, et la technique ELISA a été utilisée dans toutes les études pour déterminer les titres d'anticorps sériques contre chacun des sérotypes. Les sérums des souris et cobayes immunisés présentaient une activité fonctionnelle (opsonophagocytaire) *in vitro* contre plusieurs des sérotypes testés.

Deux études d'immunogénicité chez la souris ont démontré l'effet amplificateur de l'adjuvant sur la réponse immunitaire pour la plupart des sérotypes. Des données cliniques ont fourni d'autres justifications pour l'ajout au vaccin du phosphate d'aluminium comme adjuvant.

Pour ce qui est des données non cliniques sur la protéine D, protéine porteuse dérivée de *H. influenzae*, un modèle de jeune chinchilla atteint d'une otite moyenne a été utilisé pour démontrer que l'inoculation passive par les sérums d'enfants qui avaient reçu un vaccin 10-valent ou 11-valent conférait une protection contre les otites moyennes causées par une souche non typable de *H. influenzae*. Le taux de protection contre l'otite moyenne obtenu avec les sérums transmis a été d'environ 34 %, et il n'y a pas eu de différence significative entre les deux vaccins.

Toxicologie chez l'animal

Bien qu'aucune étude évaluant la toxicologie de la formulation finale du vaccin SYNFLORIX (10Pn-PD-DiT) n'ait été menée, des études toxicologiques ont été réalisées avec des vaccins 11-valents de composition semblable qui contenaient de plus grandes quantités d'antigènes, de protéines porteuses ou de résidus. Les formulations vaccinales utilisées dans ces études se sont révélées immunogènes et bien tolérées, sans indice de toxicité autre que des réactions au point d'injection qui se sont résorbées après un certain temps. On considère que les études de toxicité évaluant les vaccins 11-valents de composition semblable sont représentatives de la formulation finale du vaccin 10-valent 10Pn-PD-DiT proposé aux fins d'homologation.

Les effets néfastes que l'administration intramusculaire du vaccin 11Pn-PD-DiT pourrait avoir sur les paramètres cardiovasculaires et respiratoires ont fait l'objet d'une étude chez des rats Wistar mâles anesthésiés, et on n'a observé aucun effet lié au traitement sur les paramètres cardiovasculaires et respiratoires mesurés dans cette étude.

La dose humaine de plusieurs vaccins 11-valents a été administrée au complet dans le cadre d'études de toxicité aiguë et à doses répétées chez le lapin; ces études n'ont révélé aucune toxicité générale ni toxicité de l'organe cible, démontrant ainsi que le vaccin était généralement sûr et bien toléré chez les espèces animales étudiées. On a observé une réaction inflammatoire locale qui avait tendance à diminuer avec le temps sans causer d'atteinte musculaire durable, comme c'est le cas avec d'autres vaccins contenant un adjuvant aluminique.

La 4-diméthylaminopyridine (DMAP) est une impureté résultant de la conjugaison des sérotypes polysaccharidiques à leurs protéines porteuses respectives. La toxicité, la mutagénicité et le pouvoir de sensibilisation de la DMAP ont été étudiées. La DMAP n'est pas mutagène et n'entraîne qu'une sensibilisation cutanée modérée chez le cobaye à des

doses très élevées par rapport à la dose humaine du vaccin; elle ne présente donc aucun danger pour les vaccinés.

Cancérogenèse et mutagenèse
La capacité de SYNFLORIX d'entraîner des effets cancérogènes ou génotoxiques n'a pas été évaluée.

Toxicologie de la reproduction
Aucune étude sur la toxicité pour la reproduction et le développement n'a été réalisée. Ce vaccin n'est pas destiné aux femmes en âge de procréer.

RÉFÉRENCES

1. Bruce MG, Deeks SL, Zulz T, Bruden D, Navarro C, Lovgren M *et al*. International Circumpolar Surveillance System for invasive pneumococcal disease, 1999-2005. Emerg Infect Dis 2008 Jan; 14(1): 25-33.

2. Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N, Lefebvre B, De Wals P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. Vaccine. 2015; (publication en ligne avant l'impression).

3. De Wals P, Lefebvre B, Defay F, Deceuninck G, Boulianne N. Invasive pneumococcal diseases in birth cohorts vaccinated with PCV-7 and/or PH*i*D-CV in the province of Quebec, Canada. Vaccine 2012; 30(45): 6416-20.

4. Deng X, Church D, Vanderkool OT, Low DE, Pillai DR. Streptococcus pneumonia infection: a Canadian perspective. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2013; 11(8): 781-791.

5. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoiner EI *et al*. Brazilian Pneumococcal Conjugate Vaccine Effectiveness Study Group. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. Lancet Respir Med 2014;2:464-71.

6. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, Part I. Clin Infect Dis 2000; 30:100-121.

7. Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, Part II. Clin Infect Dis 2000; 30:122-140.

8. Hausdorff WP, Brueggemann AB, Hackell J, Scott JAG. Pneumococcal serotype epidemiology. In: Pneumococcal Vaccines: The Impact of Conjugate Vaccine (eds: G.R. Siber, K. P. Klugman, P. H. Makela), ASM Press: Washington, D.C. (2008 - in press)

9. Henckaerts I., Goldblatt D., Ashton L., Poolman J. Critical differences between pneumococcal polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assays with and without 22F inhibition at low antibody concentrations in pediatric sera. Clin Vaccine Immunol 2006; 13:356-360.

10. Jakobsen H, Sigurdsson VD, Sigurdardottir S, Schulz D, Jonsdottir I. Pneumococcal serotype 19F conjugate vaccine induces cross-protective immunity

to serotype 19A in a murine pneumococcal pneumonia model. Infect Immun 2003; 71:2956-2959.

11. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, Palmu AA, Virtanen MJ, Nohynek H, Virolainen-Julkunen A, Toropainen M, Nuorti JP. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in finnish children - a population-based study. PLoS One. 2015;10(3):e0120290.

12. Kellner JD, Church DL, MacDonald J, Tyrrell GJ, Scheifele D. Progress in the prevention of pneumococcal infection. CMAJ 2005 Nov 8; 173(10): 1149-51.

13. Comité consultatif national de l'immunisation, Guide canadien d'immunisation : Partie 4 - Agents d'immunisation active, Vaccin contre le pneumocoque – Lien vers le site Web (consulté en novembre 2016) : http://canadiensensante.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/4-canadian-immunization-guide-canadien-immunisation/index-fra.php?page=16.

14. Surveillance nationale des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* et à *Streptococcus pyogenes* au Canada. Rapport sommaire annuel 2012. Agence de santé publique du Canada.

15. Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, Bishop CJ, Hsu KK, Kellenberg J *et al*. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant Pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J 2007 Jun; 26(6): 468-72.

16. Programme de surveillance du pneumocoque, Rapport 2013. Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec 2014.

17. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E *et al*. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomized double-blind efficacy study. Lancet 2006; 367:740-748.

18. Quataert S., Kirch C., Quackenbush Wiedl L., Phipps D., Strohmeyer S. *et al*. Assignment of weight-based antibody units to a human antipneumococcal standard reference serum, Lot 89-S. Clin Diagn Lab Immunol 1995; 2:590-597.

19. Romney MG, Hull MW, Gustafson R, Sandhu J, Champagne S, Wong T *et al*. Large community outbreak of Streptococcus pneumoniae serotype 5 invasive infection in an impoverished, urban population. Clin Infect Dis 2008 Sep 15; 47(6): 768-74.

20. Le Saux N, JL Robinson, Canadian Paediatric Society Infectious Diseases and Immunization Committee. Paediatr Child Health 2011;16(7):417-20.

21. Vakevainen M, Eklund C, Eskola J, Kayhty H. Cross-reactivity of antibodies to type 6B and 6A polysaccharides of Streptococcus pneumoniae, evoked by pneumococcal conjugate vaccines, in infants. J Infect Dis 2001; 184:789-793.

22. World Health Organization (WHO) case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. WHO, 2007.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

SYNFLORIX

Vaccin antipneumococcique conjugué (polysaccharides conjugués à une protéine D dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae*, à l'anatoxine diphtérique ou à l'anatoxine tétanique) adsorbé

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de SYNFLORIX pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SYNFLORIX. Pour toute question au sujet de ce vaccin, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE VACCIN

Les raisons d'utiliser ce vaccin :
SYNFLORIX est un vaccin qui aide à protéger votre enfant contre des maladies causées par certains types d'une bactérie appelée *Streptococcus pneumoniae*. Cette bactérie peut entraîner des maladies graves, comme une méningite, une pneumonie, une otite ou une infection sanguine.

SYNFLORIX agit en aidant l'organisme de votre enfant à produire ses propres anticorps contre ces maladies, ce qui le protège.

Comme tout autre vaccin, SYNFLORIX ne procure pas toujours une protection complète aux enfants vaccinés.

SYNFLORIX ne protège pas contre les sérogroupes ou les sérotypes de pneumocoques qui ne sont pas contenus dans le vaccin, à l'exception du sérotype 19A à réactivité croisée.

Il se peut que SYNFLORIX n'exerce pas son plein effet chez les enfants dont le système immunitaire est affaibli, par exemple en raison d'une infection par le VIH.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce vaccin :
Voir la section Mises en garde et précautions.

Les ingrédients médicinaux sont :

- Polysaccharides de pneumocoques des sérotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F conjugués à une protéine D dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae*
- Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 18C conjugué à l'anatoxine tétanique comme porteur
- Polysaccharide du pneumocoque de sérotype 19F conjugué à l'anatoxine diphtérique comme porteur

Les ingrédients non médicinaux importants sont :
SYNFLORIX contient les ingrédients non médicinaux suivants : phosphate d'aluminium, chlorure de sodium et eau pour injection.

La présentation :
SYNFLORIX est offert sous forme de suspension injectable.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Votre enfant ne doit pas recevoir SYNFLORIX s'il a déjà eu une réaction allergique à SYNFLORIX ou à l'un de ses ingrédients. Les signes d'une réaction allergique peuvent comporter une éruption cutanée accompagnée de démangeaison, un essoufflement et une enflure du visage ou de la langue.

Précautions spéciales à prendre avec SYNFLORIX
Si l'un ou l'autre des cas suivants s'applique à votre enfant, assurez-vous d'en informer votre médecin avant la vaccination :

- votre enfant présente une infection grave accompagnée d'une forte fièvre. Il pourrait être nécessaire d'attendre que votre enfant soit rétabli avant de procéder à la vaccination. La présence d'une infection légère, comme un rhume, ne devrait pas poser de problème, mais parlez-en à votre médecin avant l'administration du vaccin.
- votre enfant a un problème de saignement ou a des bleus facilement.
- votre enfant éprouve des difficultés respiratoires, veuillez consulter votre médecin. Cela risque davantage de poser un problème dans les trois jours qui suivent la vaccination si votre enfant est né prématurément (à 28 semaines de grossesse ou avant).

Un évanouissement peut survenir après, ou même avant, toute injection au moyen d'une aiguille. Par conséquent, informez le médecin ou l'infirmière si vous ou votre enfant avez déjà perdu connaissance par le passé lors d'une injection.

INTERACTIONS AVEC CE VACCIN

Veuillez informer votre médecin de tout médicament que votre enfant prend présentement ou a pris dernièrement, y compris les médicaments obtenus sans ordonnance, et de tout autre vaccin qu'il a reçu dernièrement.

L'effet de SYNFLORIX pourrait être atténué si votre enfant prend un médicament qui réduit la capacité de son système immunitaire à combattre les infections.

SYNFLORIX peut être administré en même temps que d'autres vaccins destinés aux enfants. Chaque type de vaccin différent est administré à un point d'injection distinct.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

Posologie habituelle :

SYNFLORIX est toujours injecté dans un muscle, habituellement dans la cuisse ou le haut du bras.

Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois
Habituellement, l'enfant vacciné reçoit trois injections et l'intervalle entre les injections est d'au moins un mois. L'enfant peut recevoir la première injection dès l'âge de 6 semaines. Au moins 6 mois après la troisième injection et à partir de l'âge de 9 mois, l'enfant reçoit une dose supplémentaire (dose de rappel).

Comme autre possibilité, l'enfant peut recevoir deux injections à un intervalle d'au moins deux mois. La première injection peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. Au moins 6 mois après la deuxième injection et à partir de l'âge de 9 mois, l'enfant reçoit une dose supplémentaire (dose de rappel).

Nourrissons plus vieux et enfants n'ayant pas été vaccinés auparavant

Nourrissons âgés de 7 à 11 mois :
L'enfant reçoit deux injections à un intervalle d'au moins un mois. Au moins deux mois après la dernière injection, au cours de sa deuxième année de vie, l'enfant reçoit une troisième dose (dose de rappel).

Enfants âgés de 12 mois à 5 ans :
L'enfant reçoit un total de deux injections à un intervalle d'au moins deux mois.

On vous informera de la date à laquelle votre enfant devrait recevoir l'injection suivante, s'il y a lieu.

Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois nés prématurément (entre la 27e et la 36e semaine de grossesse)
L'enfant reçoit un total de trois injections à un intervalle d'au moins un mois entre chaque dose. Au moins six mois après la dernière (troisième) injection, l'enfant recevra une dose de rappel.

Enfants immunodéprimés :
Les enfants âgés de moins de 2 ans que l'on considère exposés à un risque élevé de pneumococcie (comme les enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH] ou atteints de drépanocytose) peuvent recevoir SYNFLORIX. Le nombre d'injections et le moment auquel votre enfant les recevra seront prescrits par son médecin. Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez consulter le médecin.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Oubli d'une dose :
Si votre enfant manque une injection prévue, il est important de fixer un autre rendez-vous.

Assurez-vous que votre enfant reçoive toutes les doses du vaccin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments et vaccins, SYNFLORIX peut occasionner des effets secondaires, bien que ce ne soit pas chez tous les enfants qui le reçoivent.

Les effets secondaires ci-dessous ont été observés pendant les essais cliniques évaluant SYNFLORIX.

Effets très courants (pouvant survenir après au moins une dose sur 10 du vaccin) :
- douleur, rougeur et enflure au point d'injection;
- fièvre (38 °C ou plus);
- somnolence;
- irritabilité;
- perte d'appétit.

Effet courant (pouvant survenir après moins d'une dose sur 10 du vaccin) :
- durcissement des tissus au point d'injection.

Effets peu courants (pouvant survenir après moins d'une dose sur 100 du vaccin) :
- démangeaisons, caillot de sang, saignement et petite masse (bosse) au point d'injection;
- nausées, diarrhée, vomissements;
- pleurs inhabituels;
- arrêt temporaire de la respiration (apnée);
- céphalées;
- éruptions cutanées;
- enflure sur plus de 5 cm au point d'injection;
- urticaire.

Effets rares (pouvant survenir après moins d'une dose sur 1000 du vaccin) :
- réactions allergiques telles que allergies cutanées;
- convulsions sans fièvre ou dues à une température élevée (fièvre);
- collapsus (affaissement musculaire soudain), périodes d'inconscience ou absence de reconnaissance, pâleur ou coloration bleutée de la peau.

Effets très rares (pouvant survenir après moins d'une dose sur 10 000 du vaccin) :

- réactions allergiques sévères pouvant se manifester par :
  - éruption cutanée avec démangeaisons et plaques en relief (urticaire)
  - enflure, parfois au niveau du visage ou de la bouche (œdème de Quincke) entraînant une difficulté à respirer
  - collapsus

Ces réactions surviennent généralement avant que le patient quitte le cabinet du médecin. Toutefois, si votre enfant présente un de ces symptômes, vous devez sans tarder faire appel à un médecin.

- syndrome de Kawasaki (fièvre qui dure plus de cinq jours associée à une éruption cutanée sur le tronc parfois suivie d'une desquamation (peau qui pèle) au niveau des mains et des doigts, enflure des glandes du cou, rougissement des yeux, des lèvres, de la gorge et de la langue).

Suivant la dose de rappel, les enfants âgés de plus de 12 mois sont plus susceptibles de présenter des réactions au point d'injection comme une éruption cutanée (rare) et des pleurs anormaux (rares) par rapport aux taux observés chez les nourrissons durant la primovaccination par SYNFLORIX.

D'autres effets secondaires ont été signalés depuis l'arrivée de SYNFLORIX sur le marché :

- réaction allergique extrême, pouvant mettre la vie en danger (en de très rares cas).

Si l'un de ces effets devient grave ou si vous remarquez un effet secondaire qui n'est pas mentionné dans ce dépliant, veuillez en parler à votre médecin ou votre pharmacien.

Suivant la dose de rappel, les enfants âgés de plus de 12 mois sont plus susceptibles de présenter des réactions au point d'injection.

COMMENT CONSERVER LE VACCIN

- Garder le vaccin hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser SYNFLORIX après la date de péremption figurant sur l'emballage. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.
- Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).
- Ne pas congeler.
- Conserver le vaccin dans son emballage original afin de le protéger de la lumière.
- Par souci de protéger l'environnement, il faut éviter de jeter quelque médicament que ce soit dans les eaux usées ou les déchets ménagers.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des vaccins, l'Agence de la santé publique du Canada recueille les exposés de cas sur les effets secondaires suivant l'immunisation.

À l'intention des professionnels de la santé :
Si un patient a un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de votre province ou territoire.

À l'intention du grand public :
Si vous avez un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez demander à votre médecin, infirmière ou pharmacien de remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI).

Si vous avez des questions ou éprouvez des difficultés à communiquer avec votre unité locale des services de santé, veuillez communiquer directement avec la Section de la sécurité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada :

par téléphone (sans frais) : 1-866-844-0018
par télécopieur (sans frais) : 1-866-844-5931
par courriel : caefi@phac-aspc.gc.ca
par le biais du site Web :
http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php

par courrier :
Agence de la santé publique du Canada
Section de la sécurité des vaccins
130, Chemin Colonnade
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9 Indice de l'adresse 6502A

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de les déclarer à l'Agence de la santé publique du Canada. L'Agence de la santé publique du Canada ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :
http://www.gsk.ca
ou en communiquant avec le promoteur,

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 21 septembre 2017

©*2017 Groupe de sociétés GSK ou son concédant de licence.*
Les marques de commerce sont détenues ou utilisées sous licence par le groupe de sociétés GSK.