

Une déclaration du comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

Directives provisoires sur l'utilisation du vaccin
conjugué 15-valent (PNEU-C-15) contre le
pneumocoque dans les populations pédiatriques

PROTÉGER LES CANADIENS ET LES AIDER À AMÉLIORER LEUR SANTÉ



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

Canada

Préambule

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) et un organisme consultatif externe qui donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des conseils indépendants, continus et à jour dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique liés aux questions de l'ASPC concernant l'immunisation.

En plus de la prise en compte du fardeau associé aux maladies et des caractéristiques vaccinales, l'ASPC a élargi le mandat du CCNI de façon à lui permettre d'inclure l'étude systématique des facteurs liés aux programmes dans la formulation de ses recommandations axées sur des données probantes. Cette initiative devrait aider le CCNI à prendre des décisions en temps opportun en ce qui a trait aux programmes de vaccination à fonds publics à échelle provinciale et territoriale.

Les nouveaux facteurs que le CCNI devra examiner de façon systématique sont les suivants : économie, équité, éthique, acceptabilité et faisabilité. Les déclarations du CCNI ne nécessiteront pas toutes une analyse approfondie de l'ensemble des facteurs programmatiques. Même si l'étude systématique des facteurs liés aux programmes sera effectuée à l'aide d'outils fondés sur des données probantes afin de cerner les problèmes distincts susceptibles d'avoir une incidence sur la prise de décision pour l'élaboration des recommandations, seuls les problèmes distincts considérés comme étant propres au vaccin ou à la maladie évitable par la vaccination seront inclus.

Cette déclaration contient les conseils et recommandations indépendants du CCNI, qui reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes, et diffuse ce document aux fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait autoriser les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité potentielle lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit uniquement. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'ASPC régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

table des matières

I. Contexte	4
II. Objectif de la déclaration	4
III. Méthodologie	5
IV. Vaccin.....	5
V. Sommaire des données probantes	7
V.1 Fardeau de la maladie.....	7
V.2 Données probantes sur l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité potentielle du PNEU-C-15 dans les populations pédiatriques.....	8
V.3 Données probantes sur l'administration concomitante du PNEU-C-15 avec d'autres vaccins pédiatriques systématiques	12
VI. Recommandation.....	12
VII. Tableau des considérations programmatiques.....	15
VIII. Priorités de recherche.....	16
Liste des abréviations	17
Remerciements.....	18
Références	19
ANNEXE A: Immunogénicité du PNEU-C-15 dans les populations pédiatriques	21
Données sur les essais cliniques du PNEU-C-15 chez les enfants; Tableaux	22

I. Contexte

Le 16 novembre 2021, Santé Canada a autorisé l'utilisation d'un vaccin conjugué 15-valent contre le pneumocoque, le PNEU-C-15 (Vaxneuvance^{MD})¹ pour les adultes de 18 ans et plus. Un élargissement des indications relatives à l'âge pour l'utilisation de ce vaccin dans la population pédiatrique a été autorisé le 8 juillet 2022, dans le cadre d'une revue prioritaire. Le PNEU-C-15 offre une protection supplémentaire contre 2 sérotypes (22F et 33F) par rapport au vaccin conjugué 13-valent contre le pneumocoque actuellement autorisé, le PNEU-C-13 (Pneumovax^{MD}). Le PNEU-C-15 est actuellement indiqué pour l'immunisation active des nourrissons, des enfants et des adolescents âgés de 6 semaines à 17 ans (avant le 18^e anniversaire) et des adultes de 18 ans et plus afin de prévenir les infections invasives à pneumocoques (IIP), y compris la sepsie, la méningite, la pneumonie compliquée avec ou sans empyème et la bactériémie causées par les sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F et 33F).

Au Canada, les programmes actuels d'immunisation systématique des nourrissons en bonne santé comprennent l'utilisation de vaccins conjugués contre le pneumocoque (PNEU-C) administrés selon un calendrier à 3 doses (à 2, à 4 mois et à 12 mois) ou à 4 doses (à 2, à 4 et à 6 mois, suivies d'une dose de rappel à 12 à 15 mois). Le calendrier de vaccination systématique des enfants en santé et à faible risque au Québec est un calendrier mixte qui comprend l'utilisation du PNEU-C-10 à 2 et à 4 mois et l'utilisation du PNEU-C-13 à 12 mois⁸. Pour les enfants à risque élevé, il existe une dose supplémentaire de PNEU-C-10 à 6 mois.

Chez les nourrissons présentant un risque élevé d'IIP en raison d'une affection sous-jacente, les programmes actuels de vaccination systématique dans l'ensemble des provinces et des territoires prévoient l'administration du vaccin PNEU-C selon un calendrier de 4 doses (à 2, à 4 et à 6 mois, suivies d'une dose de rappel à 12 à 15 mois), ainsi qu'une dose de vaccin PNEU-P-23 à 24 mois, au moins 8 semaines après la dernière dose de vaccin PNEU-C-13⁹. Les enfants et adolescents les plus exposés au risque d'IIP devraient également recevoir une (1) dose de rappel du vaccin PNEU-P-23⁹.

D'après l'Enquête nationale sur la couverture vaccinale des enfants de 2019, on estime que 84,4 % des enfants de 2 ans au Canada ont reçu 3 ou 4 doses du vaccin contre le pneumocoque¹⁰. L'objectif national actuel de couverture vaccinale d'ici 2025 est que 95 % des enfants de 2 ans reçoivent 3 ou 4 doses du ou des vaccins contre le pneumocoque recommandés¹¹. Seules quelques administrations ont déjà atteint cet objectif.

II. Objectif de la déclaration

L'objectif principal des présentes directives provisoires est d'examiner les données probantes sur l'innocuité et l'immunogénicité du PNEU-C-15 dans le groupe d'âge pédiatrique et d'élaborer des recommandations provisoires sur son interchangeabilité avec le PNEU-C-13 en vue de son utilisation dans les programmes pédiatriques systématiques ainsi que pour les enfants qui présentent un risque élevé d'IIP².

III. Méthodologie

Le CCNI a examiné les principales questions soulevées en consultation avec le Comité canadien d'immunisation et le Groupe de travail sur le pneumocoque. Il s'agit notamment de la nécessité de disposer de données probantes concernant le fardeau de la maladie à prévenir dans la ou les populations cibles, l'innocuité, l'immunogénicité, l'efficacité potentielle (EP) et réelle (ER) du ou des vaccins, les calendriers de vaccination et d'autres aspects de la stratégie globale d'immunisation pédiatrique contre le pneumocoque. Une synthèse rapide des données probantes des essais cliniques a été réalisée par le secrétariat du CCNI et examinée par le GTP le 28 septembre 2022.

Le CCNI a examiné ces données probantes le 3 octobre 2022. Une description des considérations pertinentes, des raisons sous-tendant certaines décisions et des lacunes dans les connaissances est présentée ci-dessous. Le CCNI a voté les recommandations provisoires sur l'utilisation du PNEU-C-15 dans les populations pédiatriques le 4 octobre 2022, et les recommandations ont été approuvées le 12 décembre 2022.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur les recommandations actuelles du CCNI concernant l'utilisation des vaccins contre le pneumocoque chez les enfants, voir [le chapitre sur le vaccin contre le pneumocoque](#) du [Guide canadien d'immunisation \(GCI\)](#).

Des renseignements complémentaires sur les méthodes et les processus du CCNI sont disponibles ailleurs^{3,4}.

IV. Vaccin

Au Canada, 4 préparations, PNEU-C-10 (Synflorix^{MC})⁵, PNEU-C-13 (PREVNAR^{MD}13)⁶, PNEU-C-15 (Vaxneuvance^{MD})¹ et PNEU-P-23 (Pneumovax^{MD}23)⁷ du vaccin contre le pneumocoque sont actuellement autorisées pour une utilisation chez les personnes de moins de 18 ans ([Tableau 1](#)). Tous les vaccins sont indiqués pour la prévention de l'IIP causée par les sérotypes de *S. pneumoniae* contenus dans le vaccin.

Tableau 1: Comparaison des vaccins dont l'utilisation est autorisée chez les personnes de moins de 18 ans au Canada

	SYNFLORIX ^{MC} (PNEU-C-10) ⁵	PREVNAR ^{MD} 13 (PNEU-C-13) ⁶	VAXNEUVANCE ^{MD} (PNEU-C-15) ¹	PNEUMOVAX ^{MD} 23 (PNEU-P-23) ⁷
Fabricant	GSK	Pfizer	Merck	Merck
Date de l'autorisation initiale au Canada	11 décembre 2008	21 décembre 2009	16 novembre 2021 (adultes) 8 juillet 2022 (pédiatrie)	23 décembre 1983

6 | DIRECTIVES PROVISOIRES SUR L'UTILISATION DU VACCIN CONJUGUÉ 15-VALENT (PNEU-C-15) CONTRE LE PNEUMOCOQUE DANS LES POPULATIONS PÉDIATRIQUES

	SYNFLORIX^{MC} (PNEU-C-10)⁵	PREVNAR^{MD}13 (PNEU-C-13)⁶	VAXNEUVANCE^{MD} (PNEU-C-15)¹	PNEUMOVAX^{MD}23 (PNEU-P-23)⁷
Indication	Indiqué pour la protection contre les maladies causées par les sérotypes de S. pneumoniae contenus dans le vaccin chez les nourrissons et les enfants de 6 semaines à 5 ans.	Indiqué pour la protection contre l'IIP (tous les groupes d'âge) et l'OMA (de 6 semaines à 5 ans) causées par les sérotypes de S. pneumoniae contenus dans le vaccin chez les nourrissons et les enfants de 6 semaines à moins de 18 ans.	Indiqué pour la protection contre l'IIP causée par les sérotypes de S. pneumoniae contenus dans le vaccin chez les nourrissons et les enfants de 6 semaines à moins de 18 ans.	Indiqué pour la protection contre l'IIP causée par les sérotypes de S. pneumoniae contenus dans le vaccin chez les enfants de 2 à moins de 18 ans à haut risque d'IIP.
Type de vaccin	Conjugué	Conjugué	Conjugué	Polysaccharide
Composition / Protéine porteuse / adjuvant	1 mcg de chaque saccharide pour les sérotypes 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F de S. pneumoniae, et 3 mcg de saccharide pour les sérotypes 4, 18C et 19F. Protéine D de l'Haemophilus influenzae non typable (NTHi), protéine porteuse de l'anatoxine diphtérique et de l'anatoxine tétanique. Aluminium (sous forme de phosphate d'aluminium), chlorure de sodium et eau pour préparations injectables.	2.2 mcg de chaque saccharide pour les sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F de S. pneumoniae, 4,4 mcg de saccharide pour le sérotype 6B. Concentration totale de 34 mcg de la variante non toxique de la toxine diphtérique CRM197, protéine porteuse (conjuguée individuellement). 125 mcg d'aluminium comme phosphate d'aluminium à titre d'adjuvant. 4.25 mg de chlorure de sodium, 100 mcg de polysorbate 80, 295 mcg d'acide succinique et eau pour injection.	2.0 mcg de chacun des sérotypes polysaccharidiques 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F et 33F et 4,0 mcg au sérotype polysaccharidique 6B. 30 mcg de concentration totale de la variante non toxique de la protéine porteuse de la toxine diphtérique CRM197. 125 mcg d'aluminium (sous forme d'adjuvant phosphate d'aluminium). 1,55 mg de L-histidine, 1 mg de polysorbate 20, 4,5 mg de chlorure de sodium et de l'eau pour injection.	25 mcg de chaque polysaccharide capsulaire des sérotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F. Sans adjuvant Chlorure de sodium à 0,9 % p/p, phénol à 0,25 % p/p (agent de conservation) et eau pour injection au volume.
Voie d'administration	Injection intramusculaire	Injection intramusculaire	Injection intramusculaire	Injection intramusculaire ou sous-cutanée

	SYNFLORIX^{MC} (PNEU-C-10)⁵	PREVNAR^{MD}13 (PNEU-C-13)⁶	VAXNEUVANCE^{MD} (PNEU-C-15)¹	PNEUMOVAX^{MD}23 (PNEU-P-23)⁷
Contrindications	Hypersensibilité connue à l'un des composants du vaccin.	Hypersensibilité connue à l'un des composants du vaccin, y compris l'anatoxine diphtérique.	Antécédents de réaction allergique sévère (p. ex., anaphylaxie) à l'un des composants du vaccin ou à tout vaccin contenant de l'anatoxine diphtérique.	Hypersensibilité connue (p. ex., anaphylaxie) à l'un des composants du vaccin.
Conditions d'entreposage	Seringue préremplie à dose unique. Réfrigérer entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine.	Seringue préremplie à dose unique. Réfrigérer entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine.	Seringue préremplie à dose unique. Réfrigérer entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière. Administrer dès que possible après la sortie du réfrigérateur.	Flacon multidose. Réfrigérer entre 2 °C et 8 °C. Jeter le flacon ouvert après 48 heures.

V. Sommaire des données probantes

V.1 Fardeau de la maladie

L'IIP est devenue à déclaration obligatoire au niveau national en 2000; avant cette date, seuls les cas de méningite à pneumocoques l'étaient. Avec la mise en œuvre de la vaccination contre le pneumocoque systématique des enfants par le vaccin PNEU-C-7 entre 2002 et 2006, et le vaccin PNEU-C-13 entre 2010 et 2012, l'incidence des IIP chez les enfants de moins de 2 ans a considérablement diminué, passant d'un pic de 73,0 cas pour 100 000 habitants en 2003 à une moyenne de 16,2 cas pour 100 000 habitants de 2015 à 2019¹².

Selon les données déclarées au Système canadien de surveillance des maladies à déclaration obligatoire (SCSMDO), l'IIP causée par les sérotypes PNEU-C-13 a diminué dans tous les groupes d'âge pédiatriques entre 2011 et 2020¹³. Au cours de cette période, la baisse a varié d'environ 42 % chez les 2 à 4 ans à environ 20 % dans les autres groupes d'âge. L'IIP causée par le sérotype 3 est passée de 6,8 % en 2011 à 4,9 % en 2020 chez les enfants de moins de 2 ans, tandis qu'elle a augmenté de 11,1 % en 2011 à 15,8 % en 2020 chez les enfants de 2 à 4 ans. Dans le même temps, les cas d'IIP causée par 2 sérotypes supplémentaires, 22F et 33F, inclus dans le vaccin PNEU-C-15 nouvellement autorisé sont passés de 7,9 % à 15,9 % chez les moins de 2 ans, et de 11,8 % à 18,4 % chez les 2 à 4 ans¹³.

La proportion de sérotypes 22F et 33F chez les enfants de 0 à 4 ans est passée de 9,6 % en 2011 à 16,7 % en 2020. Dans le groupe des 5 à 17 ans, la proportion de ces sérotypes est passée de 5,4 % en 2011 à 20,2 % en 2019, avant de redescendre à 5,0 % en 2020. La proportion de sérotype 3 chez les enfants de 0 à 4 ans est restée relativement stable (8,7 % en 2011, 8,3 % en

2020) et chez les 5 à 17 ans, elle a augmenté de 6,7 % en 2011 à 20,0 % en 2020. Les données pour 2020 peuvent ne pas refléter la tendance réelle, car la pandémie de COVID-19 peut avoir eu un impact sur l'incidence de la maladie dans tous les groupes d'âge.

Le sérotype 22F était plus fréquemment signalé (11,7 %) en 2020 parmi les cas d'IIP chez les enfants de moins de 5 ans que le sérotype 33F (5,0 %). En 2020, les sérotypes 3, 22F, 10A, 19A et 15B/C ont été les causes les plus fréquentes d'IIP pédiatrique, représentant environ la moitié des cas. Le sérotype 3 a été à lui seul à l'origine de 11,3 % de tous les cas d'IIP pédiatriques en 2020; il était le moins répandu (4,9 %) dans le groupe d'âge de moins de 2 ans.

V.2 Données probantes sur l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité potentielle du PNEU-C-15 dans les populations pédiatriques

Le CCNI a examiné les données relatives à l'innocuité et à l'immunogénicité du vaccin PNEU-C-15 provenant de 8 essais cliniques de phase 2/3¹⁵⁻²² qui portaient sur un éventail de populations pédiatriques et qui utilisaient différents calendriers de vaccination ([Tableau 2](#)). Un autre essai, V114-022²³, a fourni des données sur l'immunogénicité et l'innocuité après l'immunisation de greffés de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

Étant donné qu'il n'existe actuellement aucune donnée sur l'EP ou l'ER du vaccin PNEU-C-15 pour quelque indication pédiatrique que ce soit, la base de l'autorisation réglementaire était la démonstration d'une innocuité et d'une immunogénicité comparables (non-infériorité pour les sérotypes communs au PNEU-C-13 et supériorité pour 2 sérotypes supplémentaires) par rapport au vaccin PNEU-C-13.

Tableau 2. Résumé des essais cliniques du PNEU-C-15

Étude	Population	Traitements (nombre prévu de participants par groupe)	Calendrier posologique	Évaluation de l'immunogénicité primaire
V114-008 ¹⁵ Cohérence du lot (phase 2)	Nourrissons en bonne santé (âgés de 42 à 90 jours)	PNEU-C-15, Lot 1 (N=350), PNEU-C-15, Lot 2 (N=350), PNEU-C-13 (N=350)	3 + 1 (2, 4, 6 et 12 à 15 mois)	Proportion avec des IgG ≥0,35 µg/mL pour 13 sérotypes partagés à 30 jours PD3 MGC d'IgG à 30 jours PD3
V114-029 ²⁰ Essai pivot	Nourrissons à terme et prématurés en bonne santé (âgés de 42 à 90 jours)	PNEU-C-15 (N=860), PNEU-C-13 (N=860) *l'administration concomitante de vaccins pédiatriques systématiques	3 + 1 (2, 4, 6 et 12 à 15 mois)	Taux de réponse IgG à 30 jours PD3 MGC d'IgG à 30 jours PD3 MGC d'IgG à 30 jours PD4

9 | DIRECTIVES PROVISOIRES SUR L'UTILISATION DU VACCIN CONJUGUÉ 15-VALENT (PNEU-C-15) CONTRE LE PNEUMOCOQUE DANS LES POPULATIONS PÉDIATRIQUES

Étude	Population	Traitements (nombre prévu de participants par groupe)	Calendrier posologique	Évaluation de l'immunogénicité primaire
V114-031 ²² Innocuité	Nourrissons à terme et prématurés en bonne santé (âgés de 42 à 90 jours)	PNEU-C-15 (N=2000), PNEU-C-13 (N=400)	3 + 1 (2, 4, 6 et 12 à 15 mois)	Aucune
V114-024 ¹⁷ Rattrapage	Nourrissons, enfants et adolescents en bonne santé (de 7 mois à 17 ans)	PNEU-C-15 (N=300), PNEU-C-13 (N=300)	De 7 à 11 mois (jour 1, semaine 4 et semaine 12), de 12 à 23 mois (jour 1 et semaine 8), de 2 à 17 ans (jour 1)	MGC d'IgG à 30 jours après la dernière dose
V114-027 ¹⁹ Interchangeabilité	Nourrissons à terme et prématurés en bonne santé (âgés de 42 à 90 jours)	P/P/P/P (N=180), P/P/P/V (N=180), P/P/V/V (N=180), V/V/V/V (N=180)	3 + 1 (2, 4, 6 et 12 à 15 mois)	MGC d'IgG pour les 13 sérotypes partagés à 30 jours PD4 (groupe 2, groupe 3, groupe 4 par rapport au groupe 1)
V114-023 ¹⁶ Drépanocytose	Enfants atteints de drépanocytose (de 5 à 17 ans)	PNEU-C-15 (N=69), PNEU-C-13 (N=33)	Dose unique (jour 1)	MGC d'IgG au jour 30
V114-030 ²¹ VIH	Enfants atteints du VIH (de 6 à 17 ans)	PNEU-C-15 (N=203), PNEU-C-13 (N=204)	Dose unique de V114 ou du PNEU-C-13 (jour 1) suivie d'une dose unique du VPP23 (semaine 8)	MGC d'IgG au jour 30
V114-025 ¹⁸ Essai pivot de l'UE sur le schéma 2+1	Nourrissons à terme et prématurés en bonne santé (de 2 à 15 mois)	PNEU-C-15 (N=591), PNEU-C-13 (N=593) avec Infanrix4 + Rotarix	2 ou 3 + 1 (prématurés) (2 ou 2 et 3, 4, et 11 à 15 mois)	Taux de réponse IgG à 30 jours après l'administration de la dose aux tout-petits MGC d'IgG à 30 jours après l'administration de la dose au tout- petits
V114-022 ²³ GCSH	Adultes et enfants (de 3 à <18 ans) GCSH	PNEU-C-15 (N=139), PNEU-C-13 (N=138)	3 + 1 (jour 1, 30 et 60, et 12 mois après GCSH)	MGC d'IgG à 30 jours après la dose 3

V=PNEU-C-15; P=PNEU-C-13; GCSH=greffés de cellules souches hématopoïétiques; MGC=moyenne géométrique de la concentration d'anticorps; IgG=immunoglobuline G; PD3/4=après la dose 3 ou 4

V.2.1 Résumé de l'immunogénicité

Le CCNI a examiné les données disponibles sur l'immunogénicité du PNEU-C-15 dans les schémas mixtes PNEU-C-15 et PNEU-C-13 (concernant les programmes de vaccination systématique des nourrissons et des enfants sans facteurs de risque d'IIP) ainsi que les données sur l'immunogénicité du PNEU-C-15 dans les populations pédiatriques à risque élevé. Des détails supplémentaires sur les conclusions relatives à l'immunogénicité rapportés dans les essais cliniques du PNEU-C-15 dans les populations pédiatriques sont fournis à l'[Annexe A](#).

Immunogénicité du PNEU-C-15 dans les schémas mixtes PNEU-C-15 et PNEU-C-13

Pour répondre à la question de politique générale sur l'interchangeabilité du PNEU-C-15 avec le PNEU-C-13, le CCNI a examiné les données probantes sur l'immunogénicité du schéma mixte du PNEU-C-15 et du PNEU-C-13 (essai d'interchangeabilité, V114-027¹⁹). Dans l'ensemble, les données disponibles suggèrent que les vaccins ont eu des réponses immunitaires comparables pour les 13 sérotypes partagés. La réponse immunitaire aux 2 sérotypes supplémentaires (22F, 33F) et aux sérotypes 3 était plus élevée après le PNEU-C-15 qu'après le PNEU-C-13. Dans une étude, les réponses immunitaires V114-029 aux sérotypes 22F, 33F et 3 étaient supérieures après le PNEU-C-15 par rapport au PNEU-C-13 ([Annexe A](#)).

Dans le cadre de l'essai V114-027, 900 participants en bonne santé de 40 à 90 jours ont été répartis au hasard dans 1 des 5 groupes (n=180 par groupe) pour recevoir une série complète de 4 doses du PNEU-C-13, du PNEU-C-15 ou un schéma mixte commençant par une (1), 2 ou 3 doses de PNEU-C-13 et se poursuivant avec le PNEU-C-15.

Évalué par les MGC d'IgG spécifiques aux sérotypes et les rapports de MGC d'IgG, un schéma mixte de PNEU-C-15 et de PNEU-C-13 30 jours après la dose 4 (administré à 12 à 15 mois environ) a suscité des réponses immunitaires généralement comparables à un schéma complet de PNEU-C-13 à 4 doses pour les 13 sérotypes partagés.

Trente (30) jours après la réception de la troisième dose, les réponses immunitaires spécifiques aux sérotypes pour les 13 sérotypes partagés étaient généralement comparables dans les groupes d'intervention, comme l'ont montré les proportions de participants atteignant la valeur seuil de séro-réponse d'IgG pré-spécifiée de $\geq 0,35$ µg/mL et les MGC d'IgG. En revanche, les réponses immunitaires spécifiques des sérotypes uniques 22F et 33F étaient plus élevées chez les personnes ayant reçu le vaccin PNEU-C-15. Les réponses immunitaires pour le sérotype 33F ont augmenté de façon incrémentielle avec les doses supplémentaires de PNEU-C-15 reçues dans la série des nourrissons (évaluées par les taux de réponse et les MGC d'IgG), alors qu'elles sont restées inchangées pour le sérotype 22F.

Immunogénicité du PNEU-C-15 dans les populations pédiatriques à risque élevé d'IIP

Pour répondre à la question de politique générale concernant l'interchangeabilité du PNEU-C-15 avec le PNEU-C-13 actuellement recommandé pour les enfants présentant un risque accru d'IIP, le CCNI a examiné les données d'immunogénicité de 2 études. Globalement, dans les populations à risque élevé, le PNEU-C-15 présentait une immunogénicité comparable à celle du PNEU-C-13 pour les sérotypes partagés.

Dans les essais V114-23¹⁶ et V114-030²¹, des enfants de 5 à 17 ans atteints de drépanocytose et des enfants de 6 à 17 ans vivant avec le VIH, respectivement, ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir le PNEU-C-15 ou le PNEU-C-13 et le PNEU-C-15+PNEU-P-23 ou le PNEU-C-13+PNEU-P-23. Lors de l'évaluation des MGC d'IgG et des moyennes géométriques des titres (MGT) de l'activité opsonophagocytaire (AOP) spécifiques aux sérotypes 30 jours après la vaccination, les réponses immunitaires étaient généralement similaires entre le groupe d'intervention et le groupe de comparaison pour les sérotypes partagés et plus élevées pour les sérotypes uniques PNEU-C-15, 22F et 33F. Trente (30) jours après l'administration du PNEU-P-23 à V114-030, les MGC d'IgG et les MGT de l'AOP étaient numériquement similaires pour les 13 sérotypes partagés et les 2 sérotypes uniques.

V.2.2 Résumé de l'innocuité

Dans toutes les études, les données relatives à l'innocuité ont montré que le PNEU-C-15 est sûr chez les enfants en bonne santé et dans certaines populations spéciales. L'innocuité après l'immunisation par le vaccin PNEU-C-15 a été mesurée dans tous les essais cliniques de phase 2/3 qui comprenaient des enfants en santé^{15,17-20,22} (6 études), des enfants atteints de drépanocytose¹⁶ (une [1] étude) et d'une infection par le VIH²¹ (une [1] étude). Les paramètres d'innocuité mesurés comprenaient la proportion de participants présentant des événements indésirables (ÉI) locaux et systémiques sollicités 1 à 14 jours après la vaccination, des mesures de la température corporelle maximale (1 à 7 jours après la vaccination) et des événements indésirables graves (ÉIG), jusqu'à 6 mois après la vaccination.

Dans l'essai pivot¹⁸, dans lequel le PNEU-C-15 a été administré en série de 3 doses (V114-025), le profil d'innocuité s'est révélé généralement comparable à celui du PNEU-C-13¹⁸ (Tableau 9, Annexe A). Une analyse de l'innocuité intégrée¹ a été réalisée chez des nourrissons en bonne santé (études 025¹⁸, 027¹⁹, 029²⁰ et 031²²) dans la base de données finale sur l'innocuité comprenant 3 592 participants ayant reçu au moins une (1) dose de PNEU-C-15 et 2 062 ayant reçu au moins une (1) dose de PNEU-C-13.

Les proportions de participants présentant des ÉI locaux et systémiques (sollicités et non sollicités) après chaque dose de la série primaire, après la dose de rappel pour les tout-petits et après toute dose étaient généralement comparables dans les 2 groupes d'intervention. Chez les nourrissons, les ÉI les plus fréquemment signalés après chaque dose étaient l'irritabilité (45,7 %), la somnolence (21,8 %), la douleur au site d'injection (21 %), la diminution de l'appétit (19,4 %) et d'autres réactions au site d'injection (érythème, gonflement, induration; toutes inférieures à 22 %) [Tableau 10, Annexe A]. La majorité des participants ayant reçu le PNEU-C-15 ont rapporté des mesures de température corporelle maximale inférieures à 38,0 °C, avec une distribution de la température comparable entre les groupes d'intervention. Parmi les participants ayant une température corporelle maximale supérieure à 38,0 °C, la majorité avait une température corporelle maximale inférieure à 39,0 °C.

Des ÉIG ont été signalés chez jusqu'à 5,5 % des participants après chaque NEU-C-15 et chez jusqu'à 4,7 % des participants après chaque dose du PNEU-C-13. Bien que la majorité des ÉIG aient été jugés non liés au vaccin, 3 EIG liés au vaccin ont été signalés chez 2 participants du groupe PNEU-C-15 et 1 participant du groupe PNEU-C-13 (tous étaient des pyrexies nécessitant une hospitalisation). Quatre (4) décès ont été signalés parmi les participants à l'étude, dont aucun

n'a été considéré comme étant lié aux interventions de l'étude. Le profil d'innocuité des schémas posologiques mixtes avec le PNEU-C-15 était comparable à celui des schémas complets du PNEU-C-13 et du PNEU-C-15.

Chez les enfants atteints de drépanocytose ou vivant avec une infection par le VIH^{16,21}, le profil d'innocuité était généralement conforme à celui observé chez les enfants en bonne santé.

V.3 Données probantes sur l'administration concomitante du PNEU-C-15 avec d'autres vaccins pédiatriques systématiques

L'administration concomitante du PNEU-C-15 avec d'autres vaccins pédiatriques systématiques a été évaluée dans 3 essais cliniques (protocoles 025¹⁸, 027¹⁹ et 029²⁰) auxquels ont participé plus de 1 700 nourrissons et tout-petits¹⁸⁻²⁰. En plus du PNEU-C-15, les participants à l'étude ont également reçu les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite (sérotypes 1, 2 et 3), l'hépatite A, l'hépatite B, l'*Haemophilus influenzae* type b, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle et le rotavirus, sous forme de vaccins monovalents ou combinés dans le cadre de la série primaire pour nourrissons ou avec la dose de rappel pour les tout-petits.

Les réponses immunitaires à tous les antigènes administrés en concomitance avec le PNEU-C-15 ont satisfait aux critères de non-infériorité, évalués par les taux de réponse individuelle spécifique à l'antigène (pour les vaccins combinés et monovalents) ou par la MGT (vaccin contre le rotavirus) 30 jours après l'administration du vaccin. Dans l'ensemble, toutes les études examinées par le CCNI ont montré que le PNEU-C-15 peut être administré en même temps que d'autres vaccins pédiatriques systémiques.

VI. Recommandation

Par suite de l'examen des principales données probantes résumées ci-dessus, le CCNI formule la recommandation provisoire suivante en ce qui concerne la prise de décision au niveau des programmes de santé publique.

Se reporter au [Tableau 3](#) pour obtenir une explication plus détaillée de la force des recommandations du CCNI et de la qualité de l'ensemble des données probantes.

Le CCNI recommande que le vaccin PNEU-C-15 puisse être utilisé de façon interchangeable avec le vaccin PNEU-C-13 chez les enfants de moins de 18 ans. Une série de vaccins contre le pneumocoque peut être commencée ou complétée par l'un ou l'autre des vaccins. (Recommandation discrétionnaire du CCNI)

Résumé des données probantes, justification et considérations supplémentaires

- Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'EP ou l'ER qui permettrait une évaluation comparative des issues cliniques de la vaccination avec le PNEU-C-15 par rapport à celle avec le PNEU-C-13.
- Dans les études d'immunogénicité, le PNEU-C-15 a montré des réponses immunitaires comparables à celles du PNEU-C-13 pour les sérotypes partagés et des réponses

immunitaires plus élevées pour les sérotypes uniques, telles que mesurées par les taux de séro-réponse, les niveaux d'anticorps totaux et les niveaux d'anticorps fonctionnels.

- Il a été démontré que le PNEU-C-15 présente un profil d'innocuité comparable à celui du PNEU-C-13 lorsqu'il est administré en tant que série d'un seul type de vaccin, utilisé dans des calendriers mixtes PNEU-C-15/PNEU-C-13 et administré de façon concomitante avec d'autres vaccins pédiatriques systématiques.
- Le PNEU-C-15 a le potentiel de prévenir jusqu'à environ 20 % de cas supplémentaires d'IIP chez les enfants de 4 ans et moins, selon les données épidémiologiques du SCSMDO.
- L'introduction des programmes d'immunisation par le vaccin PNEU-C-15 dans les calendriers systématiques peut apporter un bénéfice supplémentaire grâce à des effets directs sur les infections non invasives à pneumocoque (p. ex., l'otite moyenne aiguë [OMA], la pneumonie d'origine communautaire [POC]). En outre, d'autres avantages indirects d'une protection élargie pourraient être attendus chez les adultes au fil du temps, comme le suggère la réduction du fardeau de l'IIP chez les personnes âgées après l'introduction de programmes d'immunisation pédiatriques systématiques par le vaccin PNEU-C.
- Bien que le CCNI n'ait pas effectué d'analyse coût/efficacité, si les coûts des produits étaient équivalents, le PNEU-C-15 pourrait potentiellement apporter des gains plus importants en matière de santé et entraîner une réduction de l'utilisation des soins de santé par rapport au PNEU-C-13 en raison de la protection prévue contre 2 sérotypes supplémentaires.
- Les recommandations du CCNI concernant l'utilisation du VPP23 en association avec le PNEU-C-13 ou le PNEU-C-15 pour les enfants à risque élevé restent inchangées.

Tableau 3. Force des recommandations du CCNI

Force de la recommandation du CCNI d'après les facteurs ne se limitant pas à la force des données probantes (p. ex., besoins en matière de santé publique)	FORTE	DISCRÉTIONNAIRE
Libellé	« Devrait/ne devrait pas être réalisée »	« Peut/peut ne pas être réalisée »
Justification	Les avantages connus/prévus l'emportent sur les inconvénients connus/anticipés (« devrait ») OU les inconvénients connus/prévus l'emportent sur les avantages connus/anticipés (« ne devrait pas »).	Les avantages connus/prévus sont à peu près équivalents aux inconvénients connus/prévus OU les données probantes n'indiquent pas avec certitude les avantages et les inconvénients.
Implication	Une recommandation forte s'applique à la majeure partie des populations/personnes et doit être suivie, à moins qu'il n'existe une justification claire et convaincante d'utiliser une autre approche.	Une recommandation discrétionnaire peut être envisagée pour certaines populations/personnes dans certaines circonstances. D'autres approches peuvent s'avérer acceptables.

VII. Tableau des considérations programmatiques

Des renseignements supplémentaires sur le PNEU-C-15 se trouvent dans la monographie du produit.

Tableau 4. Résumé des éléments connus et inconnus du PNEU-C-15 pour une utilisation dans la population pédiatrique

	Éléments connus	Éléments inconnus
Avantages	- Les réponses immunitaires du PNEU-C-15 étaient comparables/non inférieures à celles du PNEU-C-13 pour tous les ST partagés - Réponse immunitaire plus élevée pour les ST non partagés et pour le sérotype 3 - Non-infériorité du PNEU-C-15 lorsqu'il est administré en même temps que d'autres vaccins pédiatriques systématiques et dans un schéma mixte avec le PNEU-C-13 - Profil d'innocuité comparable pour le PNEU-C-15 par rapport au PNEU-C-13	- Aucune donnée sur l'EP ou l'ER du PNEU-C-15 ne permet d'évaluer les issues cliniques - Aucune donnée sur la signification clinique des réponses immunitaires spécifiques aux sérotypes plus ou moins élevées, y compris pour le sérotype 3 et les sérotypes uniques PNEU-C-15 non-PNEU-C-13 - Aucune donnée sur l'ER ou l'immunogénicité du PNEU-C-15 chez les enfants immunodéprimés ou d'autres populations spéciales non incluses dans les essais - Impact sur l'épidémiologie du fardeau global de la maladie à pneumocoque chez les enfants et les adultes, et effet sur le changement de sérotypes - Le rapport coût/efficacité de l'utilisation du PNEU-C-15 par rapport au PNEU-C-13 n'a pas été évalué pour cette déclaration/recommandation
Risques	Variabilité spécifique aux sérotypes avec des MGC inférieures observées pour certains sérotypes dans le PNEU-C-15 par rapport au PNEU-C-13	ÉI potentiels rares et très rares spécifiques au PNEU-C-15

En général, les vaccins comportant un nombre accru d'antigènes sont susceptibles d'élargir la protection non seulement contre les IIP, mais aussi contre les maladies à pneumocoque non invasives qui peuvent inclure l'OMA, la POC et d'autres infections pneumococciques. Par exemple, dans une étude européenne¹⁴, chez des enfants de 6 à 36 mois présentant un diagnostic clinique d'OMA, 8 % des infections étaient causées par des sérotypes uniques PNEU-C-15.

Compte tenu du nombre important d'infections par l'OMA et la POC, même de faibles pourcentages de réduction des cas peuvent réduire de beaucoup le fardeau global de la maladie

à pneumocoque. De plus, on pourrait s'attendre à d'autres avantages indirects d'une protection élargie au fil du temps chez les adultes, comme le suggère la réduction du fardeau de l'IIP chez les adultes plus âgés après l'introduction des précédents programmes pédiatriques systématiques d'immunisation par le PNEU-C.

VIII. Priorités de recherche

- Déterminer l'impact direct (enfants) et indirect (adultes) des programmes d'immunisation par le PNEU-C-15 sur le fardeau de la maladie (OMA, pneumonie, IIP) chez les personnes présentant ou non des facteurs de risque de maladie invasive dans le contexte des différents vaccins et calendriers vaccinaux utilisés au Canada
- Déterminer l'ER du PNEU-C-15 dans la population pédiatrique saine et immunodéprimée
- Déterminer la durée de l'immunité pour le PNEU-C-15 seulement et dans les programmes à calendrier mixte
- Évaluer la rentabilité du PNEU-C-15 dans la population pédiatrique

Liste des abréviations

AC	Avis de conformité
AOP	Activité opsonophagocytaire
ASPC	Agence de santé publique du Canada
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
ÉI	Évènement indésirable
ÉIG	Évènement indésirable grave
EP	Efficacité potentielle
ER	Efficacité réelle
IC	Intervalle de confiance
IgG	Immunoglobuline G
IIP	Infection invasive à pneumocoques
MGC	Moyenne géométrique de la concentration
MGT	Moyenne géométrique des titres
OMA	Otite moyenne aiguë
PNEU-C-13	Vaccin conjugué 13-valent contre le pneumocoque
PNEU-C-15	Vaccin conjugué 15-valent contre le pneumocoque
POC	Pneumonie d'origine communautaire
SCSMDO	Système canadien de surveillance des maladies à déclaration obligatoire
ST	Sérotype
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Remerciements

La présente déclaration a été préparée par : K. Hildebrand, O. Baclic, R. Pless, A. Wierzbowski et E. Wong au nom du Groupe de travail sur le pneumocoque du CCNI, et a été approuvée par le CCNI.

Le CCNI tient à remercier les personnes suivantes pour leur contribution : A. Li, A. Golden, W. Demczuk, A. Griffith, I. Martin, M. Salvadori, C. Tremblay, M. Tunis et J. Zafack.

Groupe de travail sur le pneumocoque du CCNI

Membres du groupe de travail sur le pneumocoque du CCNI : K. Hildebrand (présidente), J. Papenburg, P. De Wals, N. Brousseau, J. Bettinger, D. Fisman, J. Kellner, S. Rechner, G. Tyrrell, A. McGeer, S. Nasreen, M. Kobayashi (Centers for Disease Control and Prevention, É.-U.)

Représentants d'office : M. Knight (Direction générale de la santé des Premières Nations et des Inuits [DGSPNI], Services aux Autochtones Canada [SAC]), G. Coleman (Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques, SC), A. Y. Li (Surveillance des MEV), I. Martin (Laboratoire national de microbiologie) et G. Metz (Innocuité des vaccins).

Participants de l'ASPC : E. Wong, A. Wierzbowski, R. Pless, O. Baclic, M. Tunis, A. Stevens, N. Islam, A. Tuite, M.W. Yeung, A. Killikelly, Robert MacTavish, Fiann Crane, F. Khan, M. Hersi, A. Simmons et C. Tremblay.

CCNI

Membres du CCNI : S. Deeks (présidente), R. Harrison (vice-présidente), M. Andrew, J. Bettinger, N. Brousseau, H. Decaluwe, P. De Wals, E. Dubé, V. Dubey, K. Hildebrand, K. Klein, M. O'Driscoll, J. Papenburg, A. Pham-Huy, B. Sander et S. Wilson.

Représentants de liaison : L. Bill / M. Nowgesic (Canadian Indigenous Nurses Association), L.M. Bucci (Association canadienne de santé publique), E. Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), J. Comeau (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada), M. Osmack (Indigenous Physicians Association of Canada), J. Potter (Collège des médecins de famille du Canada), M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), M. Naus (Comité canadien d'immunisation), A. Ung (Association des pharmaciens du Canada).

Anciens représentants de liaison : L. Dupuis (Association des infirmières et infirmiers du Canada), D. Fell (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), J. Hu (Collège des médecins de famille du Canada).

Représentants d'office : V. Beswick-Escanlar (Défense nationale et Forces armées canadiennes), E. Henry (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses ([CIMRI], ASPC), M. Lacroix (Groupe consultatif en matière d'éthique en santé publique, ASPC), C. Pham (Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques, SC), S. Ogunnaike-Cooke (CIMRI, ASPC), P. Fandja (Direction des produits de santé commercialisés, SC), M. Routledge (Laboratoire national de microbiologie, ASPC) et T. Wong (DGSPNI, SAC).

Anciens représentant d'office : C. Lourenco (Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques, SC), K. Robinson (Direction des produits de santé commercialisés, SC).

Références

1. Merck Canada. Monographie du produit: Vaxneuvance^{MD} Pneumococcal 15-valent Conjugate Vaccine [Protéine CRM197], adsorbé [Internet]. 2022 [cité le 24 oct. 2022]. Consultable en ligne à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00066824.PDF
2. Kobayashi M, Farrar J, Gierke R, *et al.* « Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Children: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. » *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71:1174–81.
3. Ismail SJ, Langley JM, Harris TM, *et al.* « Canada's National Advisory Committee on Immunization (NACI): Evidence-based decision-making on vaccines and immunization. » *Vaccine.* 2010;28(1):A58–63.
4. Ismail SJ, Hardy K, Tunis MC, *et al.* « A Framework for the Systematic Consideration of Ethics, Equity, Feasibility, and Acceptability in Vaccine Program Recommendations. » *Vaccine.* 2020;38(36):5861–76.
5. GlaxoSmithKline Inc. Monographie de produit : SynflorixTM 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 [Internet]. 2019 [cité le 24 oct. 2022]. Consultable en ligne à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00054043.PDF
6. Pfizer Canada. Monographie de produit : PrevnarTM 13 Vaccin antipneumococcique triskaïdécavalent conjugué (protéine diphtérique CRM₁₉₇) [Internet]. 2019 [cité le 24 oct. 2022]. Consultable en ligne : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00053003.PDF
7. Merck Canada. Monographie de produit : Pneumovax^{MD} 23 (vaccin polyvalent antipneumococcique, norme de MSD) [Internet]. 2016 [cité le 24 oct. 2022]. Consultable en ligne : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00008630.PDF
8. Gouvernement du Québec. Programme de vaccination contre les infections à pneumocoque [Internet]. 2020 [cité le 24 oct. 2022]. Consultable en ligne : <https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/vaccination/programme-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque>
9. Agence de la santé publique du Canada. Guide canadien d'immunisation : Partie 4 - Agents d'immunisation active : Vaccin contre le pneumocoque [Internet]. 2022 [cité le 24 oct. 2022]. Consultable en ligne : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-16-vaccin-contre-pneumocoque.html>
10. Agence de la santé publique du Canada. Faits saillants de l'Enquête nationale sur la couverture vaccinale des enfants (ENCVE) [Internet]. 2022 [cité le 24 oct. 2022]. Consultable en ligne : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vaccins-immunisation/2019-faits-saillants-enquete-nationale-couverture-vaccinale-enfants.html>
11. Gouvernement du Canada. Objectifs nationaux de couverture vaccinale et cibles nationales de réduction des maladies évitables par la vaccination d'ici 2025 [Internet]. 2022 [cité le 24 oct. 2022]. Consultable en ligne : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/priorites-immunization-et-vaccins/strategie-nationale-immunisation/vaccination-objectifs-nationaux-couverture-vaccinale-cibles-nationales-reduction-maladies-evitables-2025.html>

12. Agence de la santé publique du Canada. Maladies évitables par la vaccination : Rapport de surveillance en date du 31 décembre 2019 [Internet]. 2022 [cité le 24 oct. 2022]. Consultable en ligne <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/maladies-evitables-vaccination-rapport-surveillance-2019.html>
13. Golden A, Griffith A, Demczuk W, *et al.* « Invasive Pneumococcal Disease Surveillance in Canada, 2020. » *Can Commun Rep.* 2022;48(9):396–406.
14. Kaur R, Fuji N, Pichichero M. « Dynamic Changes in Otopathogens Colonizing the Nasopharynx and Causing Acute Otitis Media in Children After 13-Valent (PCV13) Pneumococcal Conjugate Vaccination During 2015-2019. » *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022;41(1):37–44.
15. Platt H, Greenberg D, Tapiero B, *et al.*, « V114-008 Study Group. A Phase II Trial of Safety, Tolerability and Immunogenicity of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, Compared with 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants. » *Pediatr Infect J.* 2020;39(8):763–70.
16. Merck Sharp, Dohme LLC. « A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114 in Children with Sick Cell Disease (V114–023/PNEU-SICKLE). » Charlotte, NC: Merck Sharp & Dohme LLC [Internet]. Clinical Trials Disclosure. 2019 [cité le 24 oct. 2022]. Consultable en ligne : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03731182>
17. Merck Sharp, Dohme LLC. « Safety and Immunogenicity of Catch-Up Vaccination Regimens of V114 (V114–024). » Charlotte, NC: Merck Sharp & Dohme LLC [Internet]. 2019 [cité le 24 oct. 2020]. Consultable en ligne : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03885934>
18. Merck Sharp, Dohme LLC. « Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114 in Healthy Infants (V114-025) (PNEU-PED-EU-1) » [Internet]. 2021 [cité le 24 oct. 2022]. Consultable en ligne : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04031846>
19. Merck Sharp, Dohme LLC. « A study to evaluate the Interchangeability of V114 and Prevnar 13 in Healthy Infants (V114–027/PNEU-DIRECTION). » Charlotte, NC: Merck Sharp & Dohme LLC [Internet]. 2018 [cité le 24 oct. 2022]. Consultable en ligne : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03620162>
20. Merck Sharp, Dohme LLC. « Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114 in Healthy Infants (V114–029). » Charlotte, NC: Merck Sharp & Dohme LLC [Internet]. 2019 [cité le 24 oct. 2022]. Consultable en ligne : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03893448>
21. Merck Sharp, Dohme LLC. « Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114 Followed by Administration of PNEUMOVAX™23 Eight Weeks Later in Children Infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV) (V114–030/PNEU-WAY PED). » Charlotte, NC: Merck Sharp & Dohme LLC [Internet]. 2019 [cité le 24 oct. 2022]. Consultable en ligne : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03921424>
22. Merck Sharp, Dohme LLC. « A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of V114 in Healthy Infants (V114–031/PNEU-LINK). » Charlotte, NC: Merck Sharp & Dohme LLC [Internet]. 2022 [cité le 24 oct. 2022]. Consultable en ligne : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03692871>
23. Merck Sharp, Dohme LLC. « A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114 in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients (V114-022/PNEU-STEM) » [Internet]. 2022 [cité le 24 oct. 2022]. Consultable en ligne : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03565900>

Annexe A: Immunogénicité du PNEU-C-15 dans les populations pédiatriques

L'immunogénicité après l'immunisation par le PNEU-C-15 a été rapportée dans 7 essais cliniques de phase 2/3 qui comprenaient des enfants en santé (5 études^{15,17-20}), des enfants atteints de drépanocytose (une [1] étude¹⁶) et d'une (1) infection par le VIH (une [1] étude²¹). Les résultats mesurés comprenaient les réponses à l'immunoglobuline G (IgG) spécifique aux sérotypes (rapportées comme la proportion de participants à l'étude atteignant la valeur seuil d'IgG de $\geq 0,35$ µg/mL), les MGC et les MGT de l'AOP 30 jours après l'administration de la dose.

Dans l'essai clinique pivot à double insu V114-025¹⁸, l'immunogénicité a été mesurée chez des nourrissons en santé de 2 à 15 mois qui ont été vaccinés avec le PNEU-C-13 (n=591) ou le PNEU-C-15 (n=588) à 2, à 4 et à 11-15 mois. Un (1) mois après l'administration de la dose 3, une séro-réponse non inférieure (basée sur la limite inférieure de l'IC à 95 % pour la différence en points de pourcentage étant supérieure à -10 points) a été observée pour les 13 sérotypes partagés; et des réponses immunitaires plus élevées, pour les 2 sérotypes uniques du PNEU-C-15 (Tableau 5, Annexe A).

De même, 1 mois après la dose 3, les valeurs de la MGC d'IgG se sont révélées non inférieures (sur la base de la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le rapport MGC étant $>0,5$) pour les 13 sérotypes partagés et supérieurs pour les sérotypes uniques PNEU-C-15 (Tableau 6, Annexe A). Il est à noter que, bien que numériquement similaires, toutes les valeurs de MGC observées étaient généralement inférieures pour le PNEU-C-15 par rapport au PNEU-C-13, sauf pour le ST3. Lors de l'évaluation par MGT de l'AOP, les anticorps fonctionnels se sont révélés généralement comparables pour tous les sérotypes partagés.

Dans un autre essai clinique pivot à double insu (V114-029²⁰), l'immunogénicité a été évaluée chez plus de 1 700 nourrissons en bonne santé de 6 à 12 semaines selon un calendrier à 4 doses (vaccin administré à 2, à 4, à 6 et à 12-15 mois). Un (1) mois après la dose 4, les taux de séro-réponse après l'administration du PNEU-C-15 se sont révélés non inférieurs pour les 13 sérotypes partagés et supérieurs pour les 2 types uniques par rapport au PNEU-C-13 (Tableau 7, Annexe A).

Dans l'essai V114-029, la mesure de MGC d'IgG spécifiques aux sérotypes 30 jours après la série primaire de 3 doses a également démontré la non-infériorité du PNEU-C-13 pour la majorité des sérotypes, la réponse à 1 seul sérotype (6A) ne répondant pas aux critères de non-infériorité par une faible marge (la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le ratio MGC étant de 0,48) (Tableau 8, Annexe A). En outre, 30 jours après les doses 3 et 4, la supériorité a été démontrée pour les 2 sérotypes uniques PNEU-C-15 ainsi que pour ST3. Les MGT de l'AOP spécifiques aux sérotypes à 30 jours après la série primaire de 3 doses et la dose de rappel pour les tout-petits ont été signalés comme étant numériquement similaires au PNEU-C-13 pour les sérotypes partagés et plus élevés pour les sérotypes uniques.

Données sur les essais cliniques du PNEU-C-15 chez les enfants

Tableau 5. Comparaison des taux de séro-réponse au PNEU-C-13 et au PNEU-C-15 à 30 jours après la dose 3 selon le sérotype (V114-025)

Sérotype	Réponse observée, en %		Différence en % (IC à 95 %*) (PNEU-C-15 par rapport au PNEU-C-13)
	PNEU-C-15 (N=588)	PNEU-C-13 (N=591)	
1	97	99	-2,8 (-4,7 à -1,3)
3	92	84	8,2 (4,4 à 12,2)
4	96	98	-2,2 (-4,5 à -0,1)
5	99	100	-0,9 (-2,2 à -0,2)
6A	99	99	-0,4 (-1,9 à 1,1)
6B	97	99	-1,7 (-3,5 à -0,1)
7F	100	100	0,0 (-0,0 à 0,9)
9V	99	100	-1,1 (-2,4 à -0,4)
14	100	100	-0,2 (-1,0 à 0,5)
18C	99	99	-0,4 (-1,8 à 0,9)
19A	99	100	-0,9 (-2,2 à -0,2)
19F	100	100	-0,4 (-1,3 à 0,3)
23F	97	97	-0,5 (-2,7 à 1,5)
22F	100	6	93,8 (91,5 à 95,6)
33F	99	4	94,9 (92,7 à 96,5)

*valeur p pour tous les rapports MGC <0,001

Abréviations : IC = intervalle de confiance; N = nombre de participants randomisés et vaccinés

Tableau 6. Comparaison de MGC d'IgG spécifiques aux sérotypes à 30 jours après la dose 3 (V114-025)

Sérotipe	MGC d'IgG		Ratio MGC (IC à 95 %)* (PNEU-C-15 par rapport au PNEU-C-13)
	PNEU-C-15 (N=588)	PNEU-C-13 (N=591)	
1	1,3	2,1	0,62 (0,57 à 0,68)
3	0,8	0,7	1,28 (1,17 à 1,39)
4	1,3	1,7	0,75 (0,68 à 0,82)
5	2,0	3,1	0,64 (0,59 à 0,70)
6A	3,1	4,6	0,68 (0,61 à 0,76)
6B	4,2	4,4	0,95 (0,85 à 0,76)
7F	3,1	3,9	0,79 (0,72 à 0,85)
9V	2,1	3,0	0,72 (0,66 à 0,78)
14	5,3	7,0	0,75 (0,67 à 0,83)
18C	1,9	2,2	0,88 (0,80 à 0,95)
19A	4,7	5,7	0,83 (0,75 à 0,91)
19F	4,1	4,6	0,88 (0,80 à 0,97)
23F	1,5	1,8	0,87 (0,79 à 0,97)
22F	6	--	71,19 (65,16 à 79,10)
33F	3,4	--	46,58 (42,19 à 51,42)

*valeur p pour tous les rapports MGC <0,001

Abréviations : IC = intervalle de confiance; MGC = moyenne géométrique de la concentration (mcg/mL); IgG = immunoglobuline G;

N = nombre de participants randomisés et vaccinés

Tableau 7. Comparaison des taux de séro-réponse au PNEU-C-13 et au PNEU-C-15 à 30 jours après la dose 3 selon le sérotype (V114-029)

Sérotype	Réponse observée, en %		Différence en % (IC à 95 %)
	PNEU-C-15 (N=858)	PNEU-C-13 (N=856)	(PNEU-C-15 par rapport au PNEU-C-13)
1	95,7	99,1	-3,4 (-5,2 à -1,8)
3	94,7	79,2	15,6 (12,1 à 19,2)
4	96,4	98,6	-2,2 (-4,0 à -0,6)
5	95,3	97,4	-2,1 (-4,2 à -0,2)
6A	93,7	98,6	-4,9 (-7,1 à -3,0)
6B	88,6	92,0	-3,4 (-6,6 à -0,3)
7F	99,0	99,8	-0,8 (-1,9 à -0,1)
9V	97,1	98,2	-1,0 (-2,8 à 0,6)
14	97,9	97,9	-0,0 (-1,6 à 1,6)
18C	97,4	98,3	-0,9 (-2,6 à 0,7)
19A	97,9	99,7	-1,8 (-3,2 à -0,8)
19F	99,0	100,0	-1,0 (-2,1 à -0,4)
23F	91,5	91,8	-0,3 (-3,2 à 2,7)
22F	98,6	--	6,7 (4,6 à 9,2)
33F	87,3	--	-4,5 (-7,8 à -1,3)

Abréviations : IC = intervalle de confiance; N = nombre de participants randomisés et vaccinés

Tableau 8. Comparaison des MGC d'IgG spécifiques aux sérotypes à 30 jours après la dose 4 (V114-029)

Après la dose 1 (N=856)					
Sérotype	PNEU-C-15 (N=858)		PNEU-C-13 (N=856)		Ratio MGC ^a (PNEU-C-15/PNEU-C-13) (IC à 95 %)
	n	GMC	n	GMC	
13 partagés ^b					
1	715	1,35	685	2,03	0,66 (0,62 à 0,72)
3	712	0,96	686	0,71	1,35 (1,25 à 1,46)
4	713	1,23	682	1,60	0,77 (0,71 à 0,84)
5	713	2,49	682	3,95	0,63 (0,58 à 0,69)
6A	713	3,70	682	6,21	0,60 (0,54 à 0,65)
6B	712	4,76	682	6,43	0,74 (0,67 à 0,81)
7F	714	3,42	686	4,85	0,70 (0,65 à 0,77)
9V	716	2,40	686	3,29	0,73 (0,67 à 0,80)
14	716	5,61	685	6,95	0,81 (0,73 à 0,89)
18C	713	2,62	684	3,08	0,85 (0,78 à 0,93)
19A	715	4,10	685	5,53	0,74 (0,68, 0,80)
19F	715	3,55	685	4,47	0,79 (0,74 à 0,86)
23F	713	2,04	683	3,32	0,61 (0,56 à 0,68)
2 uniques à PNEU-C-15					
22F	714	7,52	‡	‡	4,69 (4,30 à 5,11)
33F	714	4,15	‡	‡	2,59 (2,36 à 2,83)

^aLe rapport MGC et l'IC sont calculés à l'aide de la distribution t avec l'estimation de la variance d'un modèle linéaire spécifique de ST utilisant les concentrations d'anticorps transformées en logarithme naturel comme réponse et un terme unique pour le groupe de vaccination.

^bUne conclusion de non-infériorité est basée sur la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le ratio MGC (PNEU-C-15/PNEU-C-13) qui est >0,5.

[‡]Une conclusion de non-infériorité du PNEU-C-15 par rapport au PNEU-C-13 est basée sur la comparaison de la MGC pour les 2 ST supplémentaires au ST le plus bas répondant au PNEU-C-13 (ST4), à l'exclusion du ST3.

Abréviations : IC = intervalle de confiance; MGC = moyenne géométrique de la concentration (mcg/mL); IgG = immunoglobuline G; N = nombre de participants randomisés et vaccinés; n = nombre de participants ayant contribué à l'analyse; ST = sérotype

Tableau 9. Comparaison des taux de séro-réponse à la suite de l'utilisation de différents calendriers utilisant le PNEU-C-13 et (ou) le PNEU-C-15 à 30 jours après la dose 3 (V114-027)

Tous les participants randomisés qui se sont conformés au protocole ont reçu la dose prévue de PNEU-C-15 ou de PNEU-C-13, avaient une concentration d'IgG $\geq 0,35\mu\text{g/mL}$ et disposaient de données pour les sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, 22F ou 33F dans les groupes 1, 2, 3, 4 ou 5 30 jours après la vaccination 3.						
Bras/Titre du groupe		Groupe 1 : PNEU-C-13- PNEU-C-13-PNEU-C-13- PNEU-C-13	Groupe 2 : PNEU-C-13- PNEU-C-13-PNEU-C-13- PNEU-C-15	Groupe 3 : PNEU-C-13- PNEU-C-13-PNEU-C-15- PNEU-C-15	Groupe 4 : PNEU-C-13- PNEU-C-15-PNEU-C-15- PNEU-C-15	Groupe 5 : PNEU-C-15- PNEU-C-15-PNEU-C-15- PNEU-C-15
Nombre total de participants analysés		179	181	178	179	179
ST1	Nombre analysé	142 participants	142 participants	129 participants	138 participants	148 participants
	% des participants (IC à 95 %)	97,9	100	99,2	97,8	96,6
		(94,0 à 99,6)	(97,4 à 100,0)	(95,8 à 100,0)	(93,8 à 99,5)	(92,3 à 98,9)
ST3	Nombre analysé	142 participants	142 participants	129 participants	138 participants	147 participants
	% des participants (IC à 95 %)	73,2	73,9	79,1	81,9	93,9
		(65,2 à 80,3)	(65,9 à 80,9)	(71,0 à 85,7)	(74,4 à 87,9)	(88,7 à 97,2)
ST4	Nombre analysé	141 participants	139 participants	128 participants	137 participants	147 participants
	% des participants (IC à 95 %)	97,9	98,6	93	94,2	96,6
		(93,9 à 99,6)	(94,9 à 99,8)	(87,1 à 96,7)	(88,8 à 97,4)	(92,2 à 98,9)
ST5	Nombre analysé	141 participants	141 participants	128 participants	138 participants	148 participants
	% des participants (IC à 95 %)	97,9	99,3	97,7	97,1	98
		(93,9 à 99,6)	(96,1 à 100,0)	(93,3 à 99,5)	(92,7 à 99,2)	(94,2 à 99,6)
ST6A	Nombre analysé	140 participants	140 participants	128 participants	138 participants	148 participants
	% des participants (IC à 95 %)	99,3	99,3	99,2	97,1	98,6
		(96,1 à 100,0)	(96,1 à 100,0)	(95,7 à 100,0)	(92,7 à 99,2)	(95,2 à 99,8)
ST6B	Nombre analysé	138 participants	140 participants	127 participants	138 participants	147 participants
	% des participants (IC à 95 %)	91,3	94,3	96,1	95,7	95,2
		(85,3 à 95,4)	(89,1 à 97,5)	(91,1 à 98,7)	(90,8 à 98,4)	(90,4 à 98,1)
ST7F	Nombre analysé	142 participants	142 participants	129 participants	138 participants	148 participants

27 | DIRECTIVES PROVISOIRES SUR L'UTILISATION DU VACCIN CONJUGUÉ 15-VALENT (PNEU-C-15) CONTRE LE PNEUMOCOQUE DANS LES POPULATIONS PÉDIATRIQUES

	% des participants (IC à 95 %)	100 (97,4 à 100,0)	100 (97,4 à 100)	100 (97,2 à 100,0)	100 (97,4 à 100,0)	100 (97,5 à 100,0)
ST9V	Nombre analysé	143 participants	142 participants	128 participants	138 participants	148 participants
	% des participants (IC à 95 %)	96,5 (92,0 à 98,9)	96,5 (92,0 à 98,8)	96,1 (91,1 à 98,7)	95,7 (90,8 à 98,4)	98,6 (95,2 à 99,8)
ST14	Nombre analysé	142 participants	142 participants	128 participants	138 participants	148 participants
	% des participants (IC à 95 %)	98,6 (95,0 à 99,8)	98,6 (95,0 à 99,8)	96,9 (92,2 à 99,1)	100 (97,4 à 100,0)	98,6 (95,2 à 99,8)
ST18C	Nombre analysé	142 participants	142 participants	129 participants	138 participants	148 participants
	% des participants (IC à 95 %)	95,8 (91,0 à 98,4)	100 (97,4 à 100,0)	99,2 (95,8 à 100,0)	97,8 (93,8 à 99,5)	98 (94,2 à 99,6)
ST19A	Nombre analysé	143 participants	142 participants	129 participants	138 participants	148 participants
	% des participants (IC à 95 %)	99,3 (96,2 à 100,0)	100 (97,4 à 100,0)	98,4 (94,5 à 99,8)	97,1 (92,7 à 99,2)	97,3 (93,2 à 99,3)
ST19F	Nombre analysé	143 participants	142 participants	128 participants	138 participants	148 participants
	% des participants (IC à 95 %)	99,3 (96,2 à 100,0)	99,3 (96,1 à 100,0)	99,2 (95,7 à 100,0)	100 (97,4 à 100,0)	100 (97,5 à 100,0)
ST23F	Nombre analysé	140 participants	140 participants	128 participants	135 participants	147 participants
	% des participants (IC à 95 %)	91,4 (85,5 à 95,5)	97,9 (93,9 à 99,6)	90,6 (84,2 à 95,1)	92,6 (86,8 à 96,4)	94,6 (89,6 à 97,6)
ST22F	Nombre analysé	138 participants	140 participants	128 participants	137 participants	148 participants
	% des participants (IC à 95 %)	2,9 (0,8 à 7,3)	1,4 (0,2 à 5,1)	93,8 (88,1 à 97,3)	99,3 (96,0 à 100,0)	98,6 (95,2 à 99,8)
ST33F	Nombre analysé	141 participants	139 participants	127 participants	137 participants	148 participants
	% des participants (IC à 95 %)	2,1 (0,4 à 6,1)	2,2 (0,4 à 6,2)	39,4 (30,8 à 48,4)	75,9 (67,9 à 82,8)	93,2 (87,9 à 96,7)

Abréviations : IC=intervalle de confiance; ST=sérotype

Tableau 10. Comparaison des MGC d'IgG à la suite de l'utilisation de différents calendriers utilisant le PNEU-C-13 et (ou) le PNEU-C-15 30 jours après la dose 4 (V114-027)

Tous les participants randomisés qui se sont conformés au protocole ont reçu la dose prévue de V114 ou de Prevnar 13^{MC} et avaient des données de MGC d'IgG pour les sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ou 23F dans les groupes 1, 2, 3, 4 ou 5 30 jours après la vaccination 4. Treize (13) sérotypes d'IgG dans les groupes 2, 3 et 4 ont été comparés au groupe 1 en tant qu'analyse de résultat primaire spécifiée par le protocole; 13 sérotypes d'IgG dans le groupe 5 ont été comparés au groupe 1 en tant qu'analyse de résultat secondaire distincte spécifiée par le protocole et rapportée ultérieurement.

Bras/Titre du groupe		Groupe 1 : Prevnar 13 ^{MC} - Prevnar 13 ^{MC} -Prevnar 13 ^{MC} - Prevnar 13 ^{MC} -Prevnar 13 ^{MC}	Groupe 2 : Prevnar 13 ^{MC} - Prevnar 13 ^{MC} -Prevnar 13 ^{MC} - -V114	Groupe 3 : Prevnar 13 ^{MC} - Prevnar 13 ^{MC} -V114-V114	Groupe 4 : Prevnar 13 ^{MC} -V114- V114-V114
Nombre total de participants analysés		179	181	178	179
ST1	Nombre analysé	147 participants	151 participants	128 participants	139 participants
	µg/mL	2,02	1,69	1,89	1,68
	(IC à 95 %)	(1,78 à 2,30)	(1,48 à 1,93)	(1,63 à 2,18)	(1,48 à 1,91)
ST3	Nombre analysé	148 participants	151 participants	128 participants	139 participants
	µg/mL	0,72	0,77	0,68	0,73
	(IC à 95 %)	(0,64 à 0,82)	(0,68 à 0,87)	(0,61 à 0,77)	(0,66 à 0,82)
ST4	Nombre analysé	146 participants	151 participants	128 participants	139 participants
	µg/mL	1,51	1,33	1,27	1,23
	(IC à 95 %)	(1,30 à 1,76)	(1,14 à 1,56)	(1,10 à 1,46)	(1,08 à 1,41)
ST5	Nombre analysé	147 participants	151 participants	128 participants	138 participants
	µg/mL	3,66	3,39	3,82	2,9
	(IC à 95 %)	(3,18 à 4,20)	(2,91 à 3,94)	(3,23 à 4,51)	(2,50 à 3,38)
ST6A	Nombre analysé	146 participants	151 participants	128 participants	139 participants
	µg/mL	6,42	7,16	7,16	5,17
	(IC à 95 %)	(5,56 à 7,42)	(6,30 à 8,15)	(6,17 à 8,30)	(4,43 à 6,03)
ST6B	Nombre analysé	146 participants	151 participants	128 participants	139 participants
	µg/mL	6,15	7,58	6,64	6,62
	(IC à 95 %)	(5,36 à 7,07)	(6,61 à 8,68)	(5,73 à 7,69)	(5,75 à 7,62)
ST7F	Nombre analysé	146 participants	151 participants	128 participants	139 participants
	µg/mL	5,1	5,69	5,06	3,98
	(IC à 95 %)	(4,43 à 5,88)	(4,93 à 6,56)	(4,33 à 5,92)	(3,47 à 4,57)
ST9V	Nombre analysé	147 participants	151 participants	128 participants	139 participants

29 | DIRECTIVES PROVISOIRES SUR L'UTILISATION DU VACCIN CONJUGUÉ 15-VALENT (PNEU-C-15) CONTRE LE PNEUMOCOQUE DANS LES POPULATIONS PÉDIATRIQUES

	µg/mL (IC à 95 %)	2,93 (2,56 à 3,34)	2,76 (2,41 à 3,16)	2,57 (2,22 à 2,97)	2,46 (2,19 à 2,78)
ST14	Nombre analysé	146 participants	151 participants	128 participants	139 participants
	µg/mL (IC à 95 %)	7,62 (6,55 à 8,86)	10,59 (9,01 à 12,44)	10,91 (9,29 à 12,81)	7,87 (6,77 à 9,16)
ST18C	Nombre analysé	147 participants	151 participants	128 participants	139 participants
	µg/mL (IC à 95 %)	2,57 (2,21 à 2,99)	3,88 (3,38 à 4,45)	3,7 (3,20 à 4,29)	2,76 (2,42 à 3,15)
ST19A	Nombre analysé	148 participants	151 participants	128 participants	139 participants
	µg/mL (IC à 95 %)	5,92 (5,15 à 6,80)	5,52 (4,88 à 6,25)	5,2 (4,42 à 6,12)	4,95 (4,27 à 5,73)
ST19F	Nombre analysé	148 participants	151 participants	128 participants	139 participants
	µg/mL (IC à 95 %)	4,78 (4,22 à 5,42)	4,88 (4,33 à 5,51)	5,02 (4,40 à 5,73)	4,6 (4,00 à 5,28)
ST23F	Nombre analysé	146 participants	150 participants	127 participants	138 participants
	µg/mL (IC à 95 %)	2,89 (2,42 à 3,44)	2,72 (2,33 à 3,18)	2,29 (1,93 à 2,70)	2,22 (1,92 à 2,56)

Abréviations : IC=intervalle de confiance; ST=sérotype

Tableau 11. Comparaison des ÉI signalés chez les nourrissons (V114-025)

	Évènements indésirables (EI), n(%)	
	PNEU-C-15 (N=587)	PNEU-C-13 (N=591)
Un ou plusieurs ÉI	555 (94,5)	550 (93,1)
Site d'injection	427 (72,7)	398 (67,3)
Systémique	536 (91,3)	526 (89,0)
ÉI liés aux vaccins	535 (91,1)	525 (88,8)
Site d'injection	427 (72,7)	398 (67,3)
Systémique	483 (82,3)	461 (78,0)
ÉIG	57 (9,7)	70 (11,8)
Grave lié à la vaccination	0 (0,0)	1 (0,2)
Décès	0 (0,0)	0 (0,0)
Abandon du vaccin en raison d'un ÉI	0 (0,0)	0 (0,0)
Douleur au site d'injection	238 (40,5)	173 (29,3)
Diminution de l'appétit	199 (33,9)	198 (33,5)
Irritabilité	421 (71,7)	392 (66,3)
Somnolence	271 (46,2)	247 (41,8)
Urticaire	22 (3,7)	23 (3,9)

Abréviations : ÉI = évènement indésirable; ÉIG = évènement indésirable grave; N = nombre de participants randomisés et vaccinés; n = nombre de participants ayant contribué à l'analyse

Tableau 12. Pourcentage de participants présentant des réactions locales et systémiques sollicitées dans les 14 jours suivant la vaccination chez les nourrissons recevant une série primaire (protocoles 025, 027, 029 et 031)

Dose	Dose 1		Dose 2		Dose 3	
	PNEU-C-15 (%) N=3 589	PNEU-C-13 (%) N=2 058	PNEU-C-15 (%) N=3 589	PNEU-C-13 (%) N=2 058	PNEU-C-15 (%) N=3 589	PNEU-C-13 (%) N=2 058
Réactions locales ^a						
Douleur	27,1	24,1	19,8	18,0	19,1	18,8
Érythème	17,1	14,1	20,0	20,8	17,0	19,1
Enflure	13,7	11,6	11,6	10,7	9,9	9,3
Induration	12,6	13,5	12,6	15,9	11,4	13,1
Réactions systémiques ^b						
Diminution de l'appétit	17,0	15,9	15,4	14,0	13,9	14,3
Irritabilité	55,1	53,2	50,7	47,3	47,0	43,7
Somnolence	40,7	41,3	27,5	27,8	22,8	24,1
Urticaire	1,1	1,5	1,4	1,6	1,6	1,8
Température corporelle élevée ^{c d}						
≥38,0 °C et <39,0 °C	43,4	42,0	39,3	39,6	35,7	37,4
≥39,0 °C et <40,0 °C	2,2	2,6	3,4	4,6	3,5	3,1
≥40,0 °C	0,2	0,0	0,3	0,4	0,5	0,2

^a Les enfants à terme du protocole 025 ont reçu la dose 1 et la dose 2 dans le cadre d'une série primaire à 2 doses. Les prématurés du protocole 025 ont reçu la dose 1, la dose 2 et la dose 3 dans le cadre d'une série primaire de 3 doses.

^b Sollicitées du jour 1 au jour 14 après la vaccination à la suite de chaque dose.

^c Sollicitées du jour 1 au jour 7 après la vaccination à la suite de chaque dose.

^d Les pourcentages reflètent le nombre de participants dont les données de température sont basées sur une température rectale équivalente.

Abréviations : N=Nombre de participants vaccinés