

**An Advisory Committee Statement (ACS).
National Advisory Committee on
Immunization (NACI)[†].**

**UPDATE ON PEDIATRIC INVASIVE
PNEUMOCOCCAL DISEASE AND
RECOMMENDED USE OF CONJUGATE
PNEUMOCOCCAL VACCINES**

Preamble

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific and public health advice relating to immunization. The Public Health Agency of Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and is disseminating this, document for information purposes. People administering the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of the Public Health Agency of Canada's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.

* **Members:** Dr. J. Langley (Chairperson), Dr. B. Warshawsky (Vice-Chairperson), Dr. S. Ismail (Executive Secretary), Dr. N. Crowcroft, Ms. A. Hanrahan, Dr. B. Seifert, Dr. C. Quach-Thanh, Dr. D. Skowronski, Dr. B. Tan

Liaison Representatives: Dr. B. Bell (Center for Disease Control and Prevention), Dr. P. Orr (Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada), Ms. K. Pielak (Canadian Nursing Coalition for Immunization), Dr. S. Rechner (College of Family Physicians of Canada), Dr. M. Salvadori (Canadian Pediatric Society), Dr. C. Cooper (Canadian Association for Immunization Research and Evaluation), Dr. S. Pelletier (Community Hospital Infection Control Association), Dr. N. Sicard (Canadian Public Health Association), Dr. V. Senikas (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada), Dr. P. Plourde (Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel)

Ex-Officio Representatives: Ms. M. Farhang-Mehr, Dr. S. Desai, Dr. B. Law (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases), LCol (Dr.) James Anderson (Department of National Defence), Dr. Ezzat Farzad (First Nations and Inuit Health Branch – Office of Community Medicine), Dr. F. Hindieh (Biologics and Genetic Therapies Directorate)

† This statement was prepared by Dr. Allison McGeer and Shalini Desai and approved by NACI.

**Déclaration d'un comité consultatif (DCC)
Comité consultatif national
de l'immunisation (CCNI)[†].**

**MISE À JOUR SUR LES PNEUMOCOCCIES
INVASIVES CHEZ LES ENFANTS ET L'UTILISATION
RECOMMANDÉE DU VACCIN CONJUGUÉ CONTRE
LE PNEUMOCOQUE**

Préambule

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans les domaines de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de la santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des 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 du fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver leur vaccin et démontré son innocuité et son efficacité uniquement lorsqu'il est utilisé conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de la santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

* **Membres :** D^{re} J. Langley (présidente), D^{re} B. Warshawsky (vice présidente), D^{re} S. Ismail (secrétaire exécutive), D^r N. Crowcroft, M^{me} A. Hanrahan, D^{re} B. Henry, D^r D. Kumar, D^r K. Laupland, D^{re} A. McGeer, D^{re} S. McNeil, D^r B. Seifert, D^r C. Quach-Thanh, D^r D. Skowronski, D^r B. Tan

Représentants de liaison : D^r B. Bell (Center for Disease Control and Prevention), D^{re} P. Orr (Association de microbiologie médicale et d'infectiologie Canada), M^{me} K. Pielak (Coalition canadienne des infirmières et infirmiers pour l'immunisation), D^{re} S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada), D^{re} M. Salvadori (Société canadienne de pédiatrie), D^r C. Cooper (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), D^r S. Pelletier (Association pour la prévention des infections à l'hôpital et dans la communauté), D^{re} N. Sicard (Association canadienne de santé publique), D^{re} V. Senikas (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), D^r P. Plourde (Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages).

Représentants d'office : M^{me} M. Farhang-Mehr, D^{re} S. Desai, D^{re} B. Law (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses), lcol (D^r) James Anderson (ministère de la Défense nationale), D^r Ezzat Farzad (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits – Bureau de la médecine communautaire), D^r F. Hindieh (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques).

† La présente déclaration a été rédigée par les D^{res} Allison McGeer et Shalini Desai et a été approuvée par le CCNI.

Introduction

This statement provides an update on the epidemiology of pneumococcal disease since the introduction of Prevnar® (Wyeth Pharmaceuticals), as well as information regarding a newly authorised conjugate vaccine against pneumococcal disease, Synflorix™ (GlaxoSmithKline Inc.). It is anticipated that both pediatric and adult pneumococcal immunization programs will be changing over the next few years, as other vaccines are in development. These new vaccines will be reviewed in one or more additional statements once they are authorised for use in Canada. The 23 valent polysaccharide vaccine will not be discussed in the current statement. Recommendations for its use remain unchanged.

This Statement will:

- review existing National Advisory Committee on Immunization (NACI) recommendations on the use of conjugate pneumococcal vaccines;
- update the epidemiology of pneumococcal disease in Canada relevant to the introduction of Synflorix™;
- provide an update on the conjugate pneumococcal vaccination schedules used in Canada;
- review information on correlates of protection against pneumococcal disease;
- provide information on a newly authorised vaccine against pneumococcal disease – Synflorix™; and
- provide recommendations for the use of Synflorix™

Recommendations:

1. NACI recommends that Synflorix™ can be used for the prevention of invasive pneumococcal disease in children. (NACI recommendation grade A)
2. At this time, NACI concludes there is insufficient epidemiologic evidence to make a recommendation for the preferential use of Synflorix™ over Prevnar® for the routine infant immunization program in Canada. (NACI recommendation grade I)

Introduction

La présente déclaration fait le point sur l'épidémiologie des pneumocoques depuis l'introduction du vaccin Prevnar® (Wyeth Pharmaceuticals) et fournit de l'information sur un vaccin conjugué qui vient d'être autorisé contre les pneumocoques, Synflorix^{MC} (GlaxoSmithKline Inc.). On prévoit que les programmes de vaccination contre le pneumocoque chez l'enfant et chez les adultes se transformeront au cours des prochaines années, car d'autres vaccins sont à être mis au point. Ces nouveaux vaccins seront examinés dans une ou plusieurs déclarations additionnelles lorsque leur usage sera approuvé au Canada. Il ne sera pas question du vaccin polysaccharidique 23 valent dans la présente déclaration. Les recommandations concernant son utilisation demeurent inchangées.

Dans la présente déclaration, nous :

- examinerons les recommandations existantes du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) concernant l'utilisation des vaccins conjugués contre le pneumocoque;
- ferons la mise à jour de l'épidémiologie des pneumocoques au Canada en rapport avec l'introduction de Synflorix^{MC};
- présenterons une mise à jour des calendriers de vaccination pour le vaccin conjugué contre le pneumocoque utilisés au Canada;
- ferons l'examen de l'information sur les corrélats de la protection contre les pneumocoques;
- fournirons des renseignements sur un vaccin récemment autorisé contre les pneumocoques – Synflorix^{MC}
- formulerons des recommandations touchant l'utilisation de Synflorix^{MC}

Recommendations :

1. Le CCNI recommande que Synflorix^{MC} puisse être utilisé pour la prévention des pneumocoques invasives chez l'enfant. (Recommandation du CCNI de catégorie A)
2. Pour le moment, le CCNI est d'avis qu'il n'y a pas suffisamment de preuves épidémiologiques pour formuler une recommandation concernant l'usage préférentiel de Synflorix^{MC} plutôt que Prevnar® pour le programme de vaccination systématique des nourrissons au Canada. (Recommandation du CCNI de catégorie I)

3. NACI recommends that Synflorix™ can be used for the prevention of invasive pneumococcal disease in children who require protection during outbreaks of *S. pneumoniae* due to serotypes 1, 5, or 7F. (NACI recommendation grade B)
4. NACI recommends strengthening surveillance and applied public health research related to serotype-specific pneumococcal disease across Canada.

Methods

The NACI Pneumococcal Working Group reviewed such considerations as the burden of illness of the disease to be prevented and the target population(s), safety, immunogenicity, efficacy, effectiveness of the vaccine(s), vaccine schedules, and other aspects of the overall immunization strategy. Literature published since the NACI pneumococcal statement of 2006 was sought by searching PubMed using the terms *pneumococcal infections*, *pneumococcal disease* and *pneumococcal vaccines*. Following critical appraisal of individual studies, summary tables with ratings of the quality of the evidence using NACI's methodological hierarchy (Tables 6 and 7) were prepared, and proposed recommendations for vaccine use developed. The Working Group chair and PHAC medical specialist presented the evidence and proposed recommendations to NACI. Following thorough review of the evidence and consultation at the NACI meeting in June 2009, the committee voted on specific recommendations. The description of relevant considerations, rationale for specific decisions, and knowledge gaps are described in the text. PHAC maintains documentation of these processes throughout knowledge synthesis and recommendation development.

Overview of past National Advisory Committee on Immunization recommendations for conjugate pneumococcal vaccine

NACI issued a statement in 2002⁽¹⁾ recommending the addition of the seven-valent conjugate vaccine Prevnar® (PCV-7) to the routine immunization schedule for infants. Addenda to this statement were published in 2003⁽²⁾ and 2006⁽³⁾. Currently,

3. Le CCNI recommande que Synflorix^{MC} puisse être utilisé pour la prévention des pneumocoques invasives chez les enfants qui doivent être protégés durant des éclosions d'infection à *S. pneumoniae* due aux sérotypes 1, 5 ou 7F. (Recommandation du CCNI de catégorie B)
4. Le CCNI recommande qu'on renforce dans tout le Canada les activités de surveillance et de recherche appliquée en santé publique portant sur les pneumocoques causées par chacun des sérotypes.

Méthodologie

Le groupe de travail du CCNI sur les pneumocoques a examiné certains éléments comme le fardeau de la maladie à prévenir et les populations cibles, l'innocuité, l'immunogénicité, l'efficacité réelle et potentielle du (des) vaccin(s), les calendriers de vaccination et d'autres aspects de la stratégie globale d'immunisation. Les études publiées depuis la déclaration du CCNI sur le vaccin contre le pneumocoque en 2006 ont été retracées dans PubMed au moyen des termes suivants : *pneumococcal infections*, *pneumococcal disease* et *pneumococcal vaccines*. Après une évaluation critique de chacune des études, des tableaux sommaires, assortis de cotes de qualité des preuves s'inspirant de la hiérarchie méthodologique du CCNI (tableaux 6 et 7), ont été dressés et des recommandations relatives à l'utilisation des vaccins ont été proposées. Le président du groupe de travail et médecin spécialiste de l'ASPC a présenté les données probantes et proposé des recommandations au CCNI. Après un examen approfondi des preuves et une consultation des membres lors de la réunion du CCNI de juin 2009, le Comité a adopté certaines recommandations. Une description des considérations pertinentes, les raisons sous-tendant certaines décisions et les lacunes dans les connaissances sont présentées ci-dessous. L'ASPC a consigné les renseignements sur ces processus tout au long de la synthèse des connaissances et de l'élaboration des recommandations.

Survol des recommandations antérieures du Comité consultatif national de l'immunisation relativement au vaccin conjugué contre le pneumocoque

Le CCNI a publié une déclaration en 2002⁽¹⁾, recommandant l'ajout du vaccin conjugué heptavalent Prevnar® (VCP7) au calendrier de vaccination systématique des nourrissons. Des addenda à cette déclaration ont été publiés en 2003⁽²⁾ et en 2006⁽³⁾. Actuellement, l'administration du

vaccination with pneumococcal conjugate vaccine is recommended for the following groups:

- all children <23 months of age
- children 24-59 months of age at high risk of invasive pneumococcal disease (IPD); including those who:
 - attend childcare centers
 - are of aboriginal origin
 - have sickle cell disease or other hemoglobinopathies
 - have functional or anatomic asplenia
 - have HIV infection or other immunocompromising conditions
 - have chronic medical conditions
 - have or are receiving cochlear implants

Epidemiology of Pneumococcal Disease in Canada

The epidemiology of invasive pneumococcal disease (IPD) in Canada before 2001 was summarized in a previous NACI statement⁽¹⁾ This statement will review more recent epidemiology relevant to the introduction of Synflorix™.

Literature review

A total of nine published studies related to the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada were identified; of these, seven are reviewed below. Two describe outbreaks, and are reviewed in a subsequent section.

A population-based study conducted by the Calgary Area *Streptococcus pneumoniae* Epidemiology Research (CASPER) team examined the impact of PCV-7 vaccine on the incidence of IPD using data from 1998 to 2004⁽⁴⁾, and reviewed further data from 1998 to 2007⁽⁵⁾. In children under 2 years of age, the implementation of routine childhood pneumococcal vaccination in 2002 was associated with an overall reduction in IPD of 79% when comparing pre-vaccine pneumococcal rates (1998-2001) to pneumococcal rates in 2007, and a reduction in IPD due to vaccine serotypes of 94%. In those aged 65 years and over, the rate of IPD due to vaccine serotypes decreased 63% from the pre-vaccine era as compared to data from

vaccin conjugué contre le pneumocoque est recommandée pour les groupes suivants :

- tous les enfants < 23 mois.
- enfants de 24 à 59 mois qui courent un risque élevé de pneumocoques invasives (PI), notamment ceux qui :
 - fréquentent des garderies
 - sont d'origine autochtone
 - souffrent d'anémie falciforme ou d'autres hémoglobinopathies
 - sont atteints d'une asplénie fonctionnelle ou anatomique
 - souffrent d'une infection à VIH ou d'autres déficits immunitaires
 - sont atteints d'une maladie chronique
 - sont porteurs ou recevront un implant cochléaire.

Épidémiologie des pneumocoques au Canada

L'épidémiologie des pneumocoques invasives (PI) au Canada avant 2001 a été résumée dans une déclaration antérieure du CCNI⁽¹⁾. Dans la présente déclaration, nous passerons en revue l'épidémiologie plus récente des PI liée à l'introduction de Synflorix^{MC}.

Survol de la littérature

En tout, neuf études publiées sur l'épidémiologie des pneumocoques invasives au Canada ont été retracées; sept d'entre elles sont examinées ci dessous. Deux décrivent des éclosons et sont analysées dans une section subséquente.

Une étude en population effectuée par l'équipe CASPER (Calgary Area *Streptococcus pneumoniae* Epidemiology Research) a examiné l'impact du vaccin VCP7 sur l'incidence des PI à partir des données recueillies pour la période 1998-2004⁽⁴⁾, ainsi que d'autres données pour la période 1998-2007⁽⁵⁾. Chez les enfants de moins de 2 ans, la mise en œuvre de la vaccination systématique contre le pneumocoque en 2002 a été associée à une baisse globale de 79 % de l'incidence des PI, lorsque comparée aux taux de pneumocoque avant la vaccination (1998-2001) et à ceux de 2007, ainsi qu'à une diminution de 94 % des PI attribuables aux sérotypes vaccinaux. Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, le taux de PI attribuable au sérotype vaccinaux a diminué de 63 % comparativement à la situation avant l'introduction du vaccin et les données

2002 to 2004. There was no significant change in the incidence of IPD due to non-vaccine serotypes in any age group.

A study of pneumococcal nasopharyngeal colonization of children in Calgary before and after the implementation of the pediatric vaccination program demonstrated no change in the overall colonization rate, but a shift from colonization due to PCV-7 serotypes to colonization with other serotypes after the implementation of the vaccination program.⁽⁶⁾

Tyrrell et al.⁽⁷⁾ report rates of IPD between 2000 and 2006 in the province of Alberta which introduced PCV-7 into its routine childhood immunization schedule in 2002. The overall rate of IPD due to vaccine serotypes decreased by 61% over the 7 year period with the greatest decline being seen in children less than 4 years old. The rate of IPD due to any serotype in children under 2 years declined from 96.7 cases per 100 000 in 2000 to 25.8 cases per 100 000 in 2006.

Bjornson et al.⁽⁸⁾ used a retrospective cross-sectional design to compare the incidence of IPD in children 6 to 23 months of age in the 24 months prior to PCV-7 implementation and in the 28 months after the implementation of the vaccine in the Greater Vancouver area. Over this time period, there was a 72.7% decrease (125.5 to 34.1 cases per 100 000 population) in the annual incidence of pediatric IPD in this age group.

Paulus et al.⁽⁹⁾ examined IPD surveillance data from British Columbia from 2002 and 2005 as reported through the Integrated Public Health Information System (iPIHS). The overall incidence of reported IPD was 8.3 per 100 000 in 2002, prior to the introduction of PCV-7, compared to 7.8 per 100 000 in the years after introduction of routine pediatric vaccination. However, the overall rate of IPD in children under 5 years of age decreased from 54 per 100 000 per year to 16 per 100 000 per year.

Degani et al.⁽¹⁰⁾ describe data from International Circumpolar Surveillance (ICS). ICS surveillance includes approximately 7% of Canada's aboriginal population; with 59% of the population being Inuit, First Nations or Métis. Three Canadian regions included in ICS surveillance (Northern

entre 2002 et 2004. On n'a observé aucun changement significatif dans l'incidence des PI dues à des sérotypes non vaccinaux quel que soit le groupe d'âge.

Une étude de colonisation nasopharyngée par des pneumocoques chez les enfants de Calgary avant et après l'adoption du programme de vaccination des enfants n'a mis en évidence aucun changement dans le taux global de colonisation, mais a révélé une déviation des sérotypes du VCP7 à d'autres sérotypes après l'adoption du programme de vaccination⁽⁶⁾.

Tyrrell et coll.⁽⁷⁾ ont fait état des taux de PI entre 2000 et 2006 dans la province de l'Alberta, qui a intégré le VCP7 dans son calendrier de vaccination systématique des enfants en 2002. Le taux global de PI dues à des sérotypes vaccinaux a diminué de 61 % au cours de cette période de 7 ans, les baisses les plus marquées ayant été observées chez les enfants de moins de 4 ans. Le taux de PI attribuables à un sérotype quelconque chez les enfants de moins de 2 ans est passé de 96,7 cas pour 100 000 à 2,8 cas pour 100 000 entre 2000 et 2006.

Bjornson et coll.⁽⁸⁾ ont effectué une étude transversale rétrospective pour comparer l'incidence des PI chez les enfants de 6 à 23 mois durant la période de 24 mois précédant l'adoption du VCP7 et durant les 28 mois suivant l'administration du vaccin dans l'agglomération urbaine de Vancouver. Au cours de cette période, l'incidence des PI chez les enfants de ce groupe d'âge a diminué de 72,7 % (de 125,5 à 34,1 cas pour 100 000 habitants).

Paulus et coll.⁽⁹⁾ ont examiné les données de surveillance des PI de la Colombie Britannique recueillies entre 2002 et 2005 par le Système de renseignement intégré en santé publique (SRiSP). L'incidence globale des PI signalées s'établissait à 8,3 pour 100 000 en 2002, avant l'introduction du VCP7, comparativement à 7,8 pour 100 000 au cours des trois années qui ont suivi l'introduction de la vaccination systématique des enfants. Le taux global annuel de PI chez les enfants de moins de 5 ans est pour sa part passé de 54 à 16 pour 100 000.

Degani et coll.⁽¹⁰⁾ ont décrit les données du projet de Surveillance circumpolaire internationale (SCI). Ce projet englobe environ 7 % de la population autochtone du Canada, dont 59 % de la population surveillée est constituée d'Inuits, de membres des Premières nations ou de Métis. Trois régions canadiennes faisant partie de ce

Quebec, Nunavut and Northern Labrador) introduced routine infant vaccination programs between 2002 and 2003. For the ICS region as a whole, the incidence of IPD in children under 2 years of age decreased from 38.4 cases per 100 000 in 2001, to 17.3 cases in 2000. The most common serotypes observed were serotypes 1 (30.4%), 8 (8.8%), 14 (7.9%), 4 (6.3%) and 6B (5.8%). No cases of vaccine failure were identified.

A recent publication by Langley et al.⁽¹¹⁾ highlights the contribution of *S. pneumoniae* in community-acquired pneumonia and empyema prior to the introduction of pediatric vaccination programs. This article reviewed a total of 251 cases of empyema at eight Canadian pediatric centers from 2000 to the end of 2003, which was prior to the introduction of PCV-7. Most children were previously well (78%) with Aboriginal children representing 18% of all cases. Among 32% of cases with microbiologic etiology determined, just under half (47%) were due to *S. pneumoniae*, 48% of which were PCV-7 serotypes. Additional serotypes detected include serotypes 1, 3, and 6A.

In summary, current published literature on IPD suggests that in Canadian populations where PCV-7 has been introduced, there has been a substantial decline in the incidence of IPD due to serotypes included in the vaccine. Despite this, there continues to be a significant burden of invasive disease attributable to *S. pneumoniae*. In order to further characterize this, surveillance data from non-published sources for 2007/2008 were reviewed.

Surveillance data, 2007-2008

In Canada, surveillance data regarding IPD are available from the National Notifiable Disease Reporting System (NDRS), National Centre for Streptococcus (NCS), Toronto Invasive Bacterial Diseases Network (TIBDN), Calgary *Streptococcus pneumoniae* Research Study (CASPER), Immunization Monitoring Program ACTIVE (IMPACT), Institut Nationale de Santé Publique de Québec (INSPQ) and International Circumpolar Surveillance (ICS) (Table 1). Serotyping occurs at one of three laboratories: the National Centre for Streptococcus (NCS) in Edmonton, the Laboratoire de Santé Publique de Québec in Sainte Anne de

projet (Nord du Québec, Nunavut et Nord du Labrador) ont lancé des programmes systématiques de vaccination des nourrissons entre 2002 et 2003. Pour l'ensemble de la région visée par la SCI, l'incidence des PI chez les enfants de moins de 2 ans est passée de 38,4 cas à 17,3 cas pour 100 000 entre 2001 et 2005. Les sérotypes les plus courants étaient les sérotypes 1 (30,4 %), 8 (8,8 %), 14 (7,9 %), 4 (6,3 %) et 6B (5,8 %). Aucun cas d'échec vaccinal n'a été recensé.

Dans une publication récente, Langley et coll.⁽¹¹⁾ ont mis en lumière le rôle de *S. pneumoniae* à la pneumonie et à l'empyème d'origine communautaire avant l'introduction de programmes de vaccination des enfants. Dans cet article, ils ont passé en revue 251 cas d'empyème dans huit centres pédiatriques canadiens entre 2000 et la fin de 2003, soit avant l'introduction du VCP7. La plupart des enfants étaient auparavant en bonne santé (78 %), et les enfants autochtones représentaient 18 % de tous les cas. Chez 32 % des cas dont la cause microbiologique avait été établie, un peu moins de la moitié (47 %) avaient été infectés par le *S. pneumoniae* dont 48 % étaient des sérotypes contenus dans le VCP7. Au nombre des autres sérotypes détectés figuraient les sérotypes 1, 3 et 6A.

En résumé, les publications récentes sur les PI semblent indiquer que dans les populations canadiennes où le VCP7 a été introduit, on a observé un déclin important de l'incidence des PI dues aux sérotypes inclus dans le vaccin. Malgré tout, le fardeau de la maladie attribuable aux PI causées par *S. pneumoniae* demeure important. Pour caractériser le phénomène avec plus de précision, nous avons passé en revue les données de surveillance provenant de sources non publiées pour la période 2007-2008.

Données de surveillance, 2007-2008

Au Canada, des données de surveillance des PI sont produites par le Système national des maladies à déclaration obligatoire (SNMDO), le National Centre for Streptococcus (NCS), le Toronto Invasive Bacterial Diseases Network (TIBDN), la Calgary *Streptococcus pneumoniae* Research Study (CASPER), le Programme de surveillance active des effets secondaires associés au vaccin (IMPACT), l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) et la Surveillance circumpolaire internationale (SCI) (tableau 1). Le sérotypage est effectué dans l'un des trois laboratoires suivants : le National Centre for Streptococcus (NCS) à Edmonton, le Laboratoire de santé publique du Québec à Sainte Anne de

Bellevue and the TIBDN central study laboratory at the Mount Sinai Hospital in Toronto.

Bellevue et le laboratoire central d'étude du TIBDN à l'hôpital Mont Sinai de Toronto.

Table 1. Surveillance for invasive pneumococcal disease in Canada

Tableau 1. Surveillance des pneumocoques invasives au Canada

| PROGRAM / PROGRAMME | DESCRIPTION | STRENGTHS / POINTS FORTS | CHALLENGES / DÉFIS |
|--|---|---|---|
| National Disease Reporting System (NDRS)⁽¹²⁾ Système national des maladies à déclaration obligatoire (SNMDO)⁽¹²⁾ | National passive surveillance system Système national de surveillance passive | - all of Canada - all ages - ensemble du Canada - tous les âges | - passive surveillance - no serotype data - surveillance passive - aucune donnée sur les stéréotypes |
| International Circumpolar Surveillance (ICS)⁽¹³⁾ Surveillance circumpolaire internationale (SCI)⁽¹³⁾ | Active, prospective, population-based surveillance Surveillance active, prospective, basée sur la population | - detailed epidemiologic data - all isolates serotyped - 59% of population is Inuit, First Nations or Metis | - small number of cases - petit nombre de cas |
| Toronto Invasive Bacterial Diseases Network (TIBDN)⁽¹⁴⁾ Toronto Invasive Bacterial Diseases Network (TIBDN)⁽¹⁴⁾ | Active, prospective population-based surveillance Surveillance active, prospective, basée sur la population | - detailed epidemiologic data - all isolates serotyped | - limited geographic area (Metropolitan Toronto and Peel region) - zone géographique limitée (Grand Toronto et région de Peel) |
| Calgary Area <i>Streptococcus pneumoniae</i> Research study (CASPER)⁽⁵⁾ Étude CASPER (Calgary Area <i>Streptococcus pneumoniae</i> Research)⁽⁵⁾ | Active, prospective population-based surveillance Surveillance active, prospective, basée sur la population | - detailed epidemiologic data - all isolates serotyped | - limited geographic area (metropolitan Calgary) - zone géographique limitée (agglomération urbaine de Calgary) |
| Immunization Monitoring Program ACTIVE (IMPACT)⁽¹⁵⁾ Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins (IMPACT)⁽¹⁵⁾ | Active surveillance in 12 tertiary care pediatric centers Surveillance active dans 12 centres de soins pédiatriques tertiaires | - 90% of pediatric tertiary care in Canada represented - detailed epidemiologic data - all isolates serotyped | - not population-based - pas un système basé sur la population |
| Institut National de Santé Publique de Québec (INSPQ)⁽¹⁶⁾ Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)⁽¹⁶⁾ | Enhanced, passive laboratory surveillance system; Système amélioré de surveillance laboratoire passive | - largest population-based system - some of isolates serotyped | - mixed active and passive surveillance - limited epidemiologic data - single province - surveillance active et passive mixte - données épidémiologiques limitées - une seule province |
| National Centre for Streptococcus (NCS)⁽¹⁷⁾ National Centre for Streptococcus (NCS)⁽¹⁷⁾ | Canada wide reference laboratory for <i>S. pneumoniae</i> Laboratoire de référence pour <i>S. pneumoniae</i> desservant l'ensemble du Canada | - Canada-wide - population-based for Alberta, and British Columbia - all isolates serotyped | - passive surveillance - limited clinical data - surveillance passive - données cliniques limitées |

Of the Canadian sources of pneumococcal surveillance data, five sources provide information on IPD incidence rates by serotype: NCS for Alberta and British Columbia, INSPQ, TIBDN and ICS. These data are presented in the following two tables. Table 2 outlines the number of cases, and incidence

Parmi les sources canadiennes de données de surveillance sur le pneumocoque, cinq fournissent de l'information sur les taux d'incidence des PI selon le sérotype soit le NCS pour l'Alberta et la Colombie Britannique, l'INSPQ, le TIBDN et le projet SCI. Ces données sont présentées dans les deux tableaux suivants. Le tableau 2 indique le nombre

per 100 000 population for the years 2007 and 2008. It considers residual disease caused by the PCV7 serotypes, disease due to additional strains covered by PCV10 and disease caused by all other serotypes (for which there is no currently available conjugate vaccine). Among the five data sources, which together comprise 58% of the Canadian population, the incidence rate of IPD additionally covered by PCV10 ranges from 0 to 5.0 cases per 100 000 for a total of 38 cases in 2007 and 2008. Table 3 presents information regarding cases among children less than 6 months of age. Seven of the 33 cases are in this age group, and thus may not be expected to have been directly preventable by vaccination.

Table 2. Incidence (per 100 000) and number of cases of invasive pneumococcal disease by serotype categories among children aged less than 5 years, 2007-08

| Region / Région | Serotype in PCV7 Sérotypes dans le VCP7 | | Additional in PCV10 Sérotypes additionnels dans le VCP10 | | Other Serotypes Autres sérotypes | |
|--------------------------------------|--|------------------------------|---|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| | 2007 rate n 2007 taux (n) | 2008 rate n 2008 taux (n) | 2007 rate n 2007 taux (n) | 2008 rate n 2008 taux (n) | 2007 rate n 2007 taux (n) | 2008 rate n 2008 taux (n) |
| BC* / C.-B. | 3.3 (7) / 3,3 (7) | 2.3 (5) / 2,3 (5) | 1.9 (4) / 1,9 (4) | 0.0 (0) / 0,0 (0) | 11.9 (25) / 11,9 (25) | 9.8 (21) / 9,8 (21) |
| Quebec* / Québec* | 3.1 (12) / 3,1 (12) | 1.0 (4) / 1,0 (4) | 2.8 (11) / 2,8 (11) | 1.5 (6) / 1,5 (6) | 23.0 (89) / 23,0 (89) | 27.8 (111) / 27,8 (111) |
| Toronto* | 6.2 (13) / 6,2 (13) | 0.0 (1) / 0,0 (1) | 0.4 (1) / 0,4 (1) | 2.1 (4) / 2,1 (4) | 9.6 (20) / 9,6 (20) | 12.1 (23) / 12,1 (23) |
| Alberta ¹ | 1.8 (4) / 1,8 (4) | 2.6 (6) / 2,6 (6) | 3.7 (8) / 3,7 (8) | 0.0 (0) / 0,0 (0) | 13.7 (30) / 13,7 (30) | 15.8 (38) / 15,8 (38) |
| ICS ^{2*} / SCI ² | 7.8 (1) / 7,8 (1) | 7.8 (1) / 7,8 (1) | 0.0 (0) / 0,0 (0) | 0.0 (0) / 0,0 (0) | 15.6 (2) / 15,6 (2) | 85.7 (11) / 85,7 (11) |

¹ Based on number of case-isolates received at the NCS for typing.

² ICS region includes Nunavut, Yukon, North West Territories, Northern Quebec and Northern Labrador.

*Number of cases with unknown serotypes in children less than 5 years of age were: BC, 2 in 2007 and 4 in 2008; Quebec, 8 in 2007 and 7 in 2008; Toronto/Peel, 2 in 2007 and 5 in 2008; ICS, no cases.

de cas et l'incidence pour 100 000 habitants en 2007 et en 2008. Il prend en compte les maladies résiduelles causées par les sérotypes VCP7, les maladies dues à d'autres souches incluses dans le VCP10 et les maladies causées par tous les autres sérotypes (contre lesquels il n'existe pas actuellement de vaccin conjugué). Selon les cinq sources de données combinées, qui englobent 58 % de la population canadienne, le taux d'incidence des PI additionnelles contrées par le VCP10 varie entre 0 et 5,0 cas pour 100 000, soit un total de 38 cas en 2007 et 2008. Le tableau 3 présente de l'information sur les cas chez les enfants de moins de 6 mois. Sept des 33 cas appartiennent à ce groupe d'âge; on ne peut donc s'attendre à ce qu'ils aient pu être directement évités par la vaccination.

Tableau 2. Incidence (pour 100 000) des pneumocoques invasives et nombre de cas par catégorie de sérotypes chez les enfants de moins de 5 ans, 2007-2008

¹ D'après le nombre de cas isolats reçus au NCS pour le typage.

² La région de la SCI inclut le Nunavut, le Yukon, les Territoires du Nord-Ouest, le Nord du Québec et le Nord du Labrador.

*Le nombre de cas pour lesquels le sérotype est inconnu chez les enfants âgés de moins de 6 mois : C.-B., aucun cas; Québec, 1 cas; Toronto/Peel, 1 cas et SCI, aucun cas.

Table 3. Cases of invasive pneumococcal disease by serotype categories among infants ages 0 to 5 months (2007-08)

Tableau 3. Cas de pneumococcie invasive par catégorie de sérotypes chez les nourrissons de 0 à 5 mois (2007-2008)

| Region / Région | Serotype in PCV7 Sérotypes dans le VCP7 | | Additional in PCV10 Sérotypes additionnels dans le VCP10 | | Other Setotypes Autres sérotypes | |
|--------------------------------------|--|------|---|------|-------------------------------------|------|
| | 2007 | 2008 | 2007 | 2008 | 2007 | 2008 |
| BC* / C.-B. | 2 | 3 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Quebec* / Québec* | 1 | 1 | 2 | 0 | 10 | 12 |
| Toronto* | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Alberta ¹ | 1 | 1 | 1 | 0 | 3 | 8 |
| ICS ^{2*} / SCF ² | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

¹ Based on number of case-isolates received at the NCS for typing.

² ICS region includes Nunavut, Yukon, North West Territories, Northern Quebec and Northern Labrador.

*Number of cases with unknown serotypes in children less than 5 years of age were: BC, 2 in 2007 and 4 in 2008; Quebec, 8 in 2007 and 7 in 2008; Toronto/Peel, 2 in 2007 and 5 in 2008; ICS, no cases.

¹ D'après le nombre de cas isolats reçus au NCS pour le typage.

² La région de la SCI inclut le Nunavut, le Yukon, les Territoires du Nord-Ouest, le Nord du Québec et le Nord du Labrador.

*Le nombre de cas pour lesquels le sérotype est inconnu chez les enfants âgés de moins de 6 mois : C.-B., aucun cas; Québec, 1 cas; Toronto/Peel, 1 cas et SCI, aucun cas.

Outbreaks

From 2005 to 2008, there was a large outbreak of *S. pneumoniae* serotype 5 (ST5) that affected British Columbia, Alberta, Saskatchewan and Manitoba^(18,19), with 1002 cases reported as of December 31, 2008. The majority of cases were in the adult population; hence this outbreak will not be further described in this statement.

In 2000/2001, an outbreak of acute pneumonia was reported in Nunavut. A total of 84 cases of severe pneumonia were identified between August 2000 and December 2001. All age groups were affected, with the highest rates among children <1 year of age (23 per 1000 population) and those >65 years of age (31 per 1000 population). Among those with positive blood cultures, 10 of 11 yielded *Streptococcus pneumoniae* serotype 1^(20,21). A mass immunization campaign for individuals aged > 5 years of age was launched using the 23-valent polysaccharide vaccine. Although this intervention was helpful in curbing the outbreak, the outbreak highlighted a need for conjugate vaccines with coverage for serotype 1⁽²²⁾.

Pneumococcal conjugate immunization schedules used in Canada:

Between 2002 and 2006 all provinces and territories introduced the conjugate pneumococcal vaccine into their routine immunization schedules (Table 4).

Éclosions

Entre 2005 et 2008, la Colombie Britannique, l'Alberta, la Saskatchewan et le Manitoba ont connu une importante éclosion d'infection à *S. pneumoniae* due au sérotype 5 (ST5)^(18,19), 1 002 cas ayant été signalés en date du 31 décembre 2008. La majorité des cas étaient des adultes; c'est la raison pour laquelle cette éclosion ne sera pas décrite plus en détail dans la présente déclaration.

En 2000-2001, une éclosion de pneumonie aiguë a été signalée au Nunavut. En tout, 84 cas de pneumonie grave ont été détectés entre août 2000 et décembre 2001. Tous les groupes d'âge ont été touchés, les taux étant les plus élevés chez les enfants de < 1 an (23 pour 100 000 habitants) et chez les 65 et plus (31 pour 100 000 habitants). Dix des 11 cas dont l'hémoculture était positive étaient infectés par le sérotype 1 de *Streptococcus pneumoniae*^(20,21). Une campagne de vaccination massive par le vaccin polysaccharidique 23 valent destinée aux personnes de > 5 ans a été lancée. Bien que cette intervention ait aidé à endiguer l'éclosion, celle-ci a fait ressortir la nécessité de disposer de vaccins conjugués qui incluent le sérotype 1⁽²²⁾.

Calendriers de vaccination du vaccin conjugué contre le pneumocoque utilisés au Canada

Entre 2002 et 2006, toutes les provinces et tous les territoires ont introduit le vaccin conjugué contre le pneumocoque dans leurs calendriers de vaccination systématique (tableau 4).

Table 4. Pneumococcal conjugate immunization schedules by province/territory (January 2009)⁽²³⁾.

*From 2003 to December 21, 2006, a four dose schedule was used for all infants. From January 2007 on, the recommended schedule was a three dose schedule for healthy infants, and a four dose schedule for medically high risk infants.

National immunization coverage data for pneumococcal conjugate vaccine are limited. The National Immunization Coverage Survey (NICS) is a national

Tableau 4. Calendriers de vaccination du vaccin conjugué contre le pneumocoque selon la province ou le territoire (janvier 2009)⁽²³⁾.

*From 2003 to December 21, 2006, a four dose schedule was used for all infants. From January 2007 on, the recommended schedule was a three dose schedule for healthy infants, and a four dose schedule for medically high risk infants.

Les données nationales sur la couverture par le vaccin conjugué contre le pneumocoque sont limitées. L'Enquête nationale sur la vaccination (ENV) est une enquête natio-

| Province/Territory Province/territoire | Routine Childhood Schedule / Calendrier systématique pour les enfants | Date of implementation of routine infant program / Date de mise en œuvre du programme de vac- cination systématique des nourissons | Catch up programs (Date of implementation) / Pro- grammes de rattrapage (date de mise en œuvre) |
|--|---|---|--|
| British Columbia Colombie-Britannique | 2, 4, 12 mos* 2, 4, 12 mois* | September 2003 Septembre 2003 | N/A S.O. |
| Alberta Alberta | 2, 4, 6, 18 mos 2, 4, 6, 18 mois | September 2002 Septembre 2002 | N/A S.O. |
| Saskatchewan Saskatchewan | 2, 4, 6, 18 mos 2, 4, 6, 18 mois | April 2005 Avril 2005 | High risk children < age 2 years (Sept 2002), expanded to high risk children < 5 years (Oct 2003) / Enfants à risque élevé < 2 ans (sept. 2002), élargissement aux enfants à risque élevé âgés de moins de 5 ans (oct. 2003) |
| Manitoba Manitoba | 2, 4, 6, 18 mos 2, 4, 6, 18 mois | October 2004 Octobre 2004 | N/A S.O. |
| Ontario Ontario | 2, 4, 6, 15 mos 2, 4, 6, 15 mois | January 2005 Janvier 2005 | N/A S.O. |
| Quebec Québec | 2, 4, 12 mos 2, 4, 12 mois | December 2004 Décembre 2004 | All children <5 years of age (Dec 2004) / Tous les enfants âgés de moins de 5 ans (déc. 2004) |
| New Brunswick Nouveau-Brunswick | 2, 4, 6, 18 mos 2, 4, 6, 18 mois | January 2005 Janvier 2005 | N/A S.O. |
| Nova Scotia Nouvelle-Écosse | 2, 4, 6, 18 mos 2, 4, 6, 18 mois | January 2005 Janvier 2005 | N/A S.O. |
| Prince Edward Island Île-du-Prince-Édouard | 2, 4, 6, 18 mos 2, 4, 6, 18 mois | July 2005 Juillet 2005 | N/A S.O. |
| Newfoundland and Labrador Terre-Neuve et Labrador | 2, 4, 6, 18 mos 2, 4, 6, 18 mois | January 2005 Janvier 2005 | High risk children including aboriginal children under age 2 years living in isolated communities (Jan 2003) / Enfants à risque élevé y compris les enfants autochtones de moins de 2 ans vivant dans les communautés isolées (janv. 2003) |
| Northwest Territories Territoires du Nord-Ouest | 2, 4, 6, 18 mos 2, 4, 6, 18 mois | January 2006 Janvier 2006 | N/A S.O. |
| Yukon Yukon | 2, 4, 6, 18 mos | June 2005 | N/A S.O. |
| Nunavut Nunavut | 2, 4, 6, 15 mos | September 2002 | N/A S.O. |

survey done every two years to determine immunization coverage rates at 2 years of age, 7 years of age and at 17 years of age. The most recent cycle

nale effectuée tous les deux ans qui vise à déterminer les taux de couverture vaccinale à l'âge de 2 ans, de 7 ans et de 17 ans. Le cycle le plus récent de cette enquête remonte

of the National Immunization Coverage Survey (NICS) occurred in 2006, thus including children born during 2004. At that time, only three of thirteen jurisdictions (British Columbia, Alberta and Nunavut) had implemented a routine pediatric conjugate pneumococcal vaccination program. Therefore, nationally representative coverage rates are not currently available. Reported coverage rates in specific areas range from 64% in the first cohort of children eligible for vaccine in British Columbia⁽²⁴⁾ to 92% in the Capital Health region of Alberta in 2002⁽²⁵⁾ and 95-99% in Calgary in 2004/5⁽⁶⁾

Correlates of Protection:

After the authorization of Prevnar[®], it was recognized that, for serotypes included in both Prevnar[®] and new pneumococcal vaccines, the new vaccines would need to be licensed based on non-inferiority to Prevnar[®] or to existing vaccines. However, both the multiplicity of antigens and limitations in what is understood about serologic correlates of protection against pneumococcal disease make such assessments extremely difficult. The World Health Organization (WHO) has thus engaged in a long-term project to develop guidance on the serological criteria for authorization of new pneumococcal vaccines⁽²⁶⁾. Serologic responses can be measured either by ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) or by OPA (opsonophagocytic assay). It is generally believed that OPA titers are a better reflection of protection against pneumococcal disease; however, OPA assays are technically more complex, more expensive, and more difficult to standardize.

In 2000, a WHO consultation established a well-characterized ELISA protocol as a reference standard for laboratories evaluating serologic responses to pneumococcal vaccines. In 2003, as a result of two further consultations, and analyses of data from the three randomized controlled trials of pneumococcal conjugate vaccines⁽²⁷⁾, WHO recommended that⁽²⁸⁾:

- (i) the primary measure to compare serotype specific immune responses to pneumococcal vaccines should be the concentration of IgG, measured by the standard ELISA (without pre-adsorption with serotype 22F), in serum

à 2006; les enfants nés en 2004 sont ainsi inclus. À l'époque, seuls trois des treize provinces et territoires (Colombie-Britannique, Alberta et Nunavut) avaient adopté un programme systématique de vaccination du vaccin conjugué contre le pneumocoque aux enfants. On ne dispose donc pas actuellement de taux de couverture qui soient représentatifs à l'échelle nationale. Les taux de couverture signalés dans des régions spécifiques varient entre 64 % dans la première cohorte d'enfants admissibles au vaccin en Colombie Britannique⁽²⁴⁾ et 92 % dans la Capital Health Region de l'Alberta en 2002⁽²⁵⁾ et 95-99 % à Calgary en 2004-2005⁽⁶⁾.

Corrélat de la protection :

Après l'autorisation de Prevnar[®], on a reconnu que, pour les sérotypes inclus tant dans Prevnar[®] que dans les nouveaux vaccins contre le pneumocoque, il faudrait homologuer les nouveaux vaccins en se basant sur la non infériorité par rapport à Prevnar[®] ou aux vaccins existants. Toutefois, il est extrêmement difficile d'effectuer de telles évaluations à cause de la multiplicité des antigènes et de notre connaissance limitée des corrélats sérologiques de la protection contre les pneumocoques. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a ainsi entrepris un projet de longue haleine en vue d'élaborer des recommandations concernant les critères sérologiques d'autorisation des nouveaux vaccins contre le pneumocoque⁽²⁶⁾. Les réponses sérologiques peuvent être mesurées soit par la méthode ELISA (dosage immuno enzymatique) ou par un test d'opsonophagocytose (OPA). On croit en général que les titres mesurés par OPA rendent mieux compte de la protection conférée contre les pneumocoques, mais les tests OPA sont plus complexes sur le plan technique, plus coûteux et plus difficiles à normaliser.

En 2000, au terme d'une consultation, l'OMS a établi un protocole ELISA bien caractérisé comme norme de référence pour les laboratoires qui évaluent les réponses sérologiques aux vaccins contre le pneumocoque. En 2003, après deux consultations subséquentes et des analyses des données de trois essais comparatifs randomisés de vaccins conjugués contre le pneumocoque⁽²⁷⁾, l'OMS a formulé les recommandations suivantes⁽²⁸⁾ :

- (i) la principale mesure pour comparer les réponses immunitaires dirigées contre chacun des sérotypes inclus dans les vaccins contre le pneumocoque devrait être la concentration des IgG, dosée selon la méthode ELISA normalisée (sans pré adsorption avec le sérotype 22F), dans du sérum recueilli

obtained 4 weeks after completion of a primary series;

- (ii) the reference threshold for all serotypes should be 0.35 mcg/ml;
- (iii) the percentage of responders (i.e. those with an antibody concentration above 0.35 mcg/ml) should be the criterion to determine non-inferiority;
- (iv) non-inferiority for each of the serotypes in the registered vaccine is desirable, but not an absolute requirement for authorization; and
- (v) additional data supporting the induction of functional (opsonophagocytic) antibody, and the existence of immunologic memory should be required for registration.

The recommendations stressed that the defined threshold antibody concentration did not necessarily predict protection in an individual patient and that the threshold is defined for invasive disease and therefore may not be applicable to other diseases such as pneumonia and otitis media. The report also emphasized the limitations inherent in the assumptions behind this threshold definition. These assumptions are that protection:

- (i) relates directly to IgG as measured by ELISA;
- (ii) is best measured by antibody in serum one month after the primary series;
- (iii) protection increases in a stepwise fashion at the threshold, but the protection does not further increase as antibody concentration increase above the threshold; and
- (iv) is similar across different serotypes and populations.

In 2007, a WHO workshop recommended a strategy for the development of a “gold standard” OPA assay which will require several years to establish. (World Health Organization, 2007 51 /id) In 2008, a WHO/Health Canada consultation reviewed new data regarding serologic correlates of protection⁽²⁹⁾, to determine whether and how information accrued since 2003 should be incorporated into authorization guidelines. One important change since 2003 is that manufacturers have continued to develop ELISA

4 semaines après la fin d’une série primaire;

- (ii) le seuil de référence pour tous les sérotypes devrait être 0,35 mcg/ml;
- (iii) le pourcentage de répondeurs (c. à d. ceux dont le titre d’anticorps est supérieur à 0,35 mcg/ml) devrait être le critère utilisé pour déterminer la non infériorité;
- (iv) l’établissement de la non infériorité pour chacun des sérotypes dans le vaccin homologué est souhaitable, mais n’est pas une exigence absolue pour l’autorisation;
- (v) d’autres données à l’appui de l’induction d’anticorps fonctionnels (activité opsonophagocytaire) et de l’existence d’une mémoire immunologique devraient être exigées pour l’homologation.

Dans ses recommandations, l’OMS a souligné que la concentration seuil définie d’anticorps ne prédisait pas nécessairement l’existence d’une protection chez un patient donné et que le seuil est défini pour la maladie invasive et ne s’applique donc pas à d’autres maladies comme la pneumonie et l’otite moyenne. Le rapport fait également ressortir les limites inhérentes aux hypothèses sous tendant les définitions du seuil. Ces hypothèses reposent sur les prémisses suivantes :

- (i) il existe un lien direct entre la protection et les IgG mesurées par ELISA;
- (ii) la protection est idéalement mesurée par les anticorps dans le sérum un mois après la série primaire;
- (iii) la protection augmente progressivement au niveau du seuil, mais elle ne croît pas davantage à mesure que le titre d’anticorps dépasse le seuil;
- (iv) la protection est similaire pour les différents sérotypes et populations.

En 2007, les participants à un atelier de l’OMS ont recommandé une stratégie pour l’établissement d’un test OPA de référence qu’il faudra plusieurs années à mettre au point⁽²⁶⁾. En 2008, dans le cadre d’une consultation de l’OMS/Santé Canada, on a passé en revue les données nouvelles concernant les corrélats sérologiques de la protection⁽²⁹⁾, afin de déterminer si l’information accumulée depuis 2003 devait être intégrée dans les lignes directrices pour l’autorisation et comment on devrait procéder. Un important changement est survenu depuis 2003 : les fabricants ont continué de perfectionner les dosages ELISA,

assays, so that all are now using modifications of the standard assay, and “bridging” results, by comparing their new assays results to standard assay results using reference sera. The most important difference is the addition of 22F pre-adsorption with 22F reference sera. Both Wyeth and GSK use this step to increase assay specificity; however, they report significantly different effects of this step on ELISA end-points. Because of these differences in results, GSK studies report percentage achieving an ELISA response of 0.20 mcg/ml as the correlate of protection used in studies of Synflorix™ where Wyeth uses a threshold of 0.35mcg/ml.⁽³⁰⁾ The 2008 consultation re-affirmed that the 2003 WHO recommendations provide a solid basis for evaluating pneumococcal conjugate vaccines, however, given the above, it is recommended that:

- (i) work should be continued on OPA assay standardization, and care should be taken that ongoing studies are available to validate the relationship and maintain a link between immunogenicity and efficacy against IPD for conjugate vaccines;
- (ii) the reasons why the cut-off of 0.35mcg/ml should not be regarded as a definitive correlate of protection should be clarified
- (iii) in addition to ELISA thresholds, comparisons of new conjugate vaccines should take into account the OPA thresholds, geometric mean antibody measurements by both OPA and ELISA, and reverse cumulative distribution curves. All should be presented for review.
- (iv) the limitations of the predictive capacity of pre-authorization immunogenicity data strongly support the need for post-marketing studies.

de telle sorte que tous utilisent maintenant les modifications du dosage normalisé et établissent des « ponts » entre les résultats en comparant les résultats de leurs nouveaux tests avec ceux des dosages normalisés à l’aide de sérums de référence. La plus importante différence est la pré adsorption avec le sérotype 22F des sérums de référence. Wyeth de même que GSK ont recours à cette étape pour accroître la spécificité du dosage; toutefois, cette étape a des effets significativement différents sur les paramètres ELISA. À cause de ces différences dans les résultats, les études de GSK indiquent le pourcentage de sujets obtenant une réponse ELISA de 0,20 mcg/ml comme corrélat de la protection utilisé dans les études de Synflorix^{MC} alors que Wyeth utilise un seuil de 0,35 mcg/ml.⁽³⁰⁾ Les participants à la consultation de 2008 ont réitéré que les recommandations de 2003 de l’OMS fournissent une base solide pour évaluer les vaccins conjugués contre le pneumocoque, mais compte tenu des considérations précédentes, on recommande ce qui suit :

- (i) on devrait poursuivre les travaux d’uniformisation du test OPA et s’assurer que des études continues sont effectuées pour valider la relation et maintenir un lien entre l’immunogénicité et l’efficacité des vaccins conjugués contre les PI;
- (ii) les raisons pour lesquelles la valeur limite de 0,35 mcg/ml ne devrait pas être considérée comme un corrélat définitif de la protection, devraient être clarifiées;
- (iii) en plus des seuils ELISA, les comparaisons des nouveaux vaccins conjugués devraient tenir compte des seuils OPA, des mesures des titres moyens géométriques par OPA et ELISA et des courbes de distribution cumulative inverse. Tous ces éléments devraient être soumis à une évaluation.
- (iv) les limites de la capacité prédictive des données préalables à l’autorisation sur l’immunogénicité militent fortement en faveur de la nécessité d’effectuer des études de post commercialisation.

Synflorix™

Vaccine Composition:

Synflorix™ is a capsular polysaccharide conjugate vaccine against *Streptococcus pneumoniae* which contains 10 capsular antigen from serotypes; 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. Eight of these are conjugated to protein D derived from non-typeable *Haemophilus influenzae*, while 18C and 19F use tetanus toxoid and diphtheria toxoid respectively as carriers. All conjugates are adsorbed to aluminum phosphate.

The vaccine is provided in prefilled single dose syringes with a LUER lock slip tip. Latex is contained within the syringe component.

Immunogenicity:

Clinical trials to assess the immunogenicity of a primary vaccination series include over 3300 infants⁽³¹⁾. A randomized controlled trial done in Poland, Finland and France compared the immunogenicity of Synflorix™ and Prevnar® in a 2, 3 and 4 month primary immunization schedule. Using an ELISA assay bridged to the WHO standard, and measuring antibody 1 month after completion of the primary series, non-inferiority of Synflorix™ was demonstrated for 5 of 7 serotypes included in Prevnar® (Table 5). Serotypes 6B and 23F were shown to have an inferior response in children who received Synflorix™ compared to infants who received Prevnar® (66% vs 79% and 81% vs 94% meeting the pre-defined EIA or ELISA threshold, respectively). For all serotypes included in both vaccines, geometric mean titers were significantly lower among infants who received Synflorix™. Among infants receiving Synflorix™, >97% met the pre-defined threshold for antibody response to serotypes, 1, 5, and 7F the three serotypes included in the Synflorix™ vaccine but not in Prevnar®.

Synflorix^{MC}

Composition du vaccin :

Synflorix^{MC} est un vaccin conjugué polysaccharidique capsulaire contre *Streptococcus pneumoniae* qui contient 10 antigènes capsulaires des sérotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. Huit de ces sérotypes sont conjugués à la protéine D dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae*, alors que les sérotypes 18C et 19F utilisent l'anatoxine tétanique et l'anatoxine diphtérique, respectivement, comme protéines porteuses. Tous les conjugués sont adsorbés sur du phosphate d'aluminium.

Le vaccin est offert en seringues monodoses préremplies munies d'un bouchon de piston à verouillage LUER. Certaines parties de la seringue contiennent du latex.

Immunogénéicité :

Des essais cliniques visant à évaluer l'immunogénéicité de la série primaire du vaccin ont porté sur 3 300 nourrissons⁽³¹⁾. Un essai comparatif randomisé effectué en Pologne, en Finlande et en France a comparé l'immunogénéicité de Synflorix^{MC} et de Prevnar® dans le cadre d'un calendrier de primovaccination à l'âge de 2, 3 et 4 mois. Au moyen d'un dosage ELISA adapté à la norme de l'OMS et d'un dosage des anticorps 1 mois après la fin de la série primaire, on a démontré la non infériorité de Synflorix^{MC} pour 5 des 7 sérotypes inclus dans Prevnar® (tableau 5). Les sérotypes 6B et 23F étaient associés à une réponse inférieure chez les enfants qui avaient reçu Synflorix^{MC} comparativement aux nourrissons qui avaient reçu Prevnar® (66 % vs 79 % et 81 % vs 94 %, respectivement, atteignant le seuil EIA ou ELISA prédéfini). Pour tous les sérotypes inclus dans les deux vaccins, les titres moyens géométriques étaient significativement plus bas chez les nourrissons qui avaient reçu Synflorix^{MC}. Chez les nourrissons vaccinés au moyen de Synflorix^{MC}, plus de 97 % atteignaient le seuil prédéfini d'anticorps en réponse aux sérotypes 1, 5 et 7F, les trois sérotypes qui sont inclus dans le vaccin Synflorix^{MC} mais non dans Prevnar®.

Table 5. Immunogenicity trial comparing response to Synflorix™ with Pevnar®: Percentage of subjects achieving an ELISA ≥ 0.2 mcg/ml³⁰

Tableau 5. Essai d'immunogénicité comparant les réponses à Synflorix^{MC} et à Pevnar® : pourcentage de sujets ayant présenté un titre ELISA ≥ 0,2 mcg/ml³⁰

| Antibody Anticorps | SYNFLORIX™ SYNFLORIX ^{MC} | | PREVNAR® PREVNAR® | | Difference in % ≥ 0.2mcg/ml (PREVNAR® minus SYNFLORIX™) Différence dans % avec titre ≥ 0,2 mcg/ml (PREVNAR® moins SYNFLORIX ^{MC}) | | |
|-----------------------|---------------------------------------|-------------|----------------------|-------------|--|-----------------------|---------------|
| | N | % | N | % | % | 96.5%CI / IC à 96,5 % | |
| Anti-4 | 1106 | 97.1 / 97,1 | 373 | 100 | 2.89 / 2,89 | 1.71 / 1,71 | 4.16 / 4,16 |
| Anti-6B | 1100 | 65.9 / 65,9 | 372 | 79.0 / 79,0 | 13.12 / 13,12 | 7.53 / 7,53 | 18.28 / 18,28 |
| Anti-9V | 1103 | 98.1 / 98,1 | 374 | 99.5 / 99,5 | 1.37 / 1,37 | -0.28 / -0,28 | 2.56 / 2,56 |
| Anti-14 | 1100 | 99.5 / 99,5 | 374 | 99.5 / 99,5 | -0.08 / -0,08 | -1.66 / -1,66 | 0.71 / 0,71 |
| Anti-18C | 1102 | 96.0 / 96,0 | 374 | 98.9 / 98,9 | 2.92 / 2,92 | 0.88 / 0,88 | 4.57 / 4,57 |
| Anti-19F | 1104 | 95.4 / 95,4 | 375 | 99.2 / 99,2 | 3.83 / 3,83 | 1.87 / 1,87 | 5.50 / 5,50 |
| Anti-23F | 1102 | 81.4 / 81,4 | 374 | 94.1 / 94,1 | 12.72 / 12,72 | 8.89 / 8,89 | 16.13 / 16,13 |

Further immunogenicity data are available from 4 randomized controlled trials comparing Synflorix™ to Pevnar® (32-35) These studies confirm the results of the previous trial. Using the defined WHO criteria and ELISA assays, vaccine responses to Synflorix™ are non-inferior to Pevnar® for serotypes 4, 9V, 14, 18C and 23F, inferior to Pevnar® for serotypes 6B and 23F. Over 95% of subjects achieved the correlate of protection for serotypes 1,5, and 7F. Geometric mean antibody concentrations achieved for serotypes included in both vaccines are consistently higher for Pevnar® compared than Synflorix™ for serotypes other than 19F.

In a smaller sub-sample of children in which OPA responses were measured using the GSK OPA assay, the proportion of children achieving OPA titers of >1:8 was not significantly different for Synflorix™ and Pevnar®. In general, OPA titers achieved were higher for serogroup 19 following administration of Synflorix™, higher for serotypes 23F, 14 and 6B following Pevnar®. No difference was observed between the two vaccines for serotypes 18C, 9V and 4⁽³²⁾.

Two-dose schedule:

A single published study has compared antibody responses after two doses of either Synflorix™ or Pevnar® (35) The number of infants who attained threshold ELISA antibody concentration of 0.2mcg/

Quatre essais comparatifs randomisés de Synflorix^{MC} et de Pevnar® fournissent d'autres données sur l'immunogénicité⁽³²⁻³⁵⁾. Ces études confirment les résultats de l'essai antérieur. D'après les critères définis de l'OMS et les dosages ELISA, les réponses au vaccin Synflorix^{MC} n'étaient pas inférieures aux réponses à Pevnar® pour les sérotypes 4, 9V, 14, 18C et 23F, mais étaient inférieures à Pevnar® pour les sérotypes 6B et 23F. Plus de 95 % des sujets ont obtenu le corrélat de la protection pour les sérotypes 1,5, et 7F. Les titres moyens géométriques d'anticorps produits pour les sérotypes inclus dans les deux vaccins sont systématiquement plus élevés dans le cas de Pevnar® comparativement à Synflorix^{MC} pour les sérotypes autres que 19F.

Dans un sous échantillon plus petit d'enfants chez lesquels on a mesuré les réponses OPA à l'aide du test OPA de GSK, la proportion d'enfants obtenant un titre OPA > 1:8 n'était pas significativement différente pour Synflorix^{MC} et Pevnar®. En général, les titres OPA obtenus étaient plus élevés pour le séro-groupe 19 après l'administration de Synflorix^{MC} et plus élevés pour les sérotypes 23F, 14 et 6B après l'administration de Pevnar®. Aucune différence n'a été observée entre les deux vaccins pour les sérotypes 18C, 9V et 4⁽³²⁾.

Calendrier à deux doses :

Une seule étude publiée a comparé les réponses immunitaires après deux doses de Synflorix^{MC} ou de Pevnar®⁽³⁵⁾. Le nombre de nourrissons qui ont atteint un seuil ELISA de 0,2 mcg/ml après un calendrier à 2 doses se situait dans

ml after a 2 dose schedule was within a similar range for the two vaccines. Statistical analysis was not done on these differences and the relevance to clinical protection is unknown.

Efficacy:

No efficacy data is currently available for Synflorix™ for its primary indications against invasive pneumococcal disease.

A randomized controlled trial was conducted in the Czech Republic and Slovakia to assess efficacy against acute otitis media of an 11-valent investigational vaccine similar to Synflorix™.⁽³⁶⁾ A total of 2489 infants were immunized using a 3, 4, 5, and 12-15 month schedule. The 11-valent vaccine used in this trial contained all of the serotypes in Synflorix™ as well as serotype 3 and had all serotypes conjugated onto carrier protein D (derived from non-typeable *Haemophilus influenzae*). Whereas Synflorix™ does not contain serotype 3 and has 8 of 10 serotypes conjugated to protein D carrier, with serotype 18C conjugated to tetanus toxoid and 19F conjugated to diphtheria toxoid. Serotype 3 was removed from Synflorix since it failed to provide protection against AOM; and because serotype 3 did not demonstrate a booster response. This study showed a 33% (95% CI, 20-45%) reduction in cases of clinically significant acute otitis media. Vaccine efficacy against first episodes of acute otitis media due to pneumococcal vaccine serotypes was 52.6% (95% CI 35-65.5%) with an additional reduction in infection due to non-typeable *H. influenzae* of 35.3% (95% CI 1.8 – 57.4%).

A single study has assessed the serologic correlates of protection against AOM.⁽³⁷⁾ This study calculated a predicted vaccine efficacy against AOM due to serotypes 6B, 6A, 19F, and 23F for generic populations with different antibody levels (measured by ELISA) based on data from the Finnish Otitis Media Vaccine Trial. There was a significant association between antibody concentration and protection against otitis media; however, different levels of antibody were associated with protection from different serotypes. All estimated protective levels were considerably higher than 0.35mcg/ml;

une plage similaire pour les deux vaccins. Aucune analyse statistique de ces différences n'a été effectuée, et l'on ignore dans quelle mesure celles-ci influent sur la protection clinique.

Efficacité :

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'efficacité de Synflorix^{MC} pour ses principales indications contre les pneumocoques invasives.

Un essai comparatif randomisé a été effectué en République tchèque et en Slovaquie pour évaluer l'efficacité contre l'otite moyenne aiguë d'un vaccin expérimental 11 valent similaire à Synflorix^{MC}⁽³⁶⁾. En tout, 2 489 nourrissons ont été immunisés suivant un calendrier d'administration du vaccin à l'âge de 3, 4, 5 et 12 15 mois. Le vaccin 11 valent utilisé dans cet essai contenait tous les sérotypes inclus dans Synflorix^{MC} de même que le sérotype 3, et tous ces sérotypes étaient conjugués à la protéine porteuse D (dérivée d'une souche non typable de *Haemophilus influenzae*). Le vaccin Synflorix^{MC} ne contient pas pour sa part le sérotype 3, et 8 des 10 sérotypes qu'il renferme sont conjugués à la protéine porteuse D, le sérotype 18C étant conjugué à l'anatoxine tétanique et le sérotype 19F à l'anatoxine diphtérique. Le sérotype 3 a été retiré de Synflorix^{MC} puisqu'il ne confère pas de protection contre l'OMA et qu'il ne démontre pas de réaction immunitaire secondaire. Cette étude a mis en évidence une réduction de 33 % (IC à 95 %, 20 45 %) du nombre de cas d'otite moyenne aiguë d'intérêt clinique. L'efficacité du vaccin contre les premiers épisodes d'otite moyenne aiguë due à des sérotypes inclus dans le vaccin antipneumococcique atteignait 52,6 % (IC à 95 % 35 65,5 %); à cet effet protecteur s'ajoutait une réduction de l'infection due à *H. influenzae* non typable de 35,3 % (IC à 95 % 1,8 57,4 %).

Une seule étude a évalué les corrélats sérologiques de la protection contre l'OMA⁽³⁷⁾. Pour calculer l'efficacité prévue du vaccin contre l'OMA causée par les sérotypes 6B, 6A, 19F et 23F dans des populations génériques présentant des titres d'anticorps différents (mesurés par ELISA), les auteurs ont utilisé les données de l'essai finlandais du vaccin contre l'otite moyenne. Ils ont observé une association significative entre le titre des anticorps et la protection contre l'otite moyenne, mais différents titres d'anticorps étaient associés à une protection contre différents sérotypes. Toutes les concentrations protectrices estimatives étaient beaucoup plus élevées que 0,35 mcg/

there was significant predicted protection at 0.5mcg/ml only for serotype 6B. Two other assessments have suggested that antibody levels as measured by ELISA are inversely correlated with protection against nasopharyngeal colonization with *S. pneumoniae*: again, the concentrations predicted to provide protection were for all serotypes significant greater than the concentrations required for protection against invasive pneumococcal disease.^(38,39)

Vaccine Safety:

Vaccine safety has been assessed in 5 randomized controlled trials assessing the immunogenicity of Synflorix™ and Prevnar®, concomitantly administered with other routine childhood vaccines.⁽⁴⁰⁾ serious adverse events were reported by 150 of 2996 subjects (5%) in the Synflorix™ groups compared with 44 of 1008 subjects (4.4%) in the Prevnar® groups (P=0.46). Of 194 subjects for whom serious adverse events after primary vaccination studies were reported, 6 were considered by the investigator to be related to vaccination. Four of these occurred after Synflorix™ one with pneumonia, gastroenteritis, and nephrotic syndrome 27 days after dose one; one with febrile convulsions on the day of vaccination with dose two, and two with crying postvaccination on the day of dose) and 2 occurred after Prevnar® (one with irritability and anorexia on the day of the first dose and one with fever of 39.4°C for 1 day after the second dose). Seizures occurred in 11 of 2996 Synflorix™ recipients and 2 of 1008 Prevnar® recipients (P=.54). One death occurred, due to sudden infant death syndrome 16 days after receipt of the second dose of Synflorix™.

In two of three studies, rates of irritability, drowsiness and loss of appetite of any severity in the first three days post-vaccination were 3-11% greater in the Synflorix™ group compared to the Prevnar® group; however, the increase in rate of events graded as severe was much smaller (0.1-4%). There was no difference in rates of any systemic adverse events in the third study, and no difference in rates of fever in any study. There were also no differences in rates of local adverse

ml; une protection prévue significative a été relevée à 0,5 mcg/ml pour le sérotype 6B uniquement. Deux autres évaluations ont indiqué que les titres d'anticorps mesurés par ELISA sont inversement corrélés à la protection contre la colonisation nasopharyngée par *S. pneumoniae*; encore une fois, les concentrations censées assurer une protection étaient dans le cas de tous les sérotypes plus élevées que les concentrations requises pour conférer une protection contre les pneumocoques invasives^(38,39).

Innocuité du vaccin :

L'innocuité du vaccin a été évaluée dans 5 essais comparatifs randomisés qui ont mesuré l'immunogénicité de Synflorix^{MC} et de Prevnar®, administrés en même temps que d'autres vaccins pour enfants prévus dans le calendrier systématique⁽⁴⁰⁾. Dans l'ensemble, des événements indésirables graves ont été signalés par 150 des 2 996 sujets (5 %) dans les groupes vaccinés par Synflorix^{MC} contre 44 des 1 008 sujets (4,4 %) ayant reçu Prevnar® (p = 0,46). Sur les 194 sujets ayant connu des événements indésirables graves après les études de primovaccination, 6 ont été classés par l'expert clinique comme étant liés à la vaccination. Quatre de ces événements sont survenus après l'administration de Synflorix^{MC} : un cas de pneumonie, de gastro entérite et de syndrome néphrotique 27 jours après la première dose; un cas de convulsions fébriles le jour de l'administration de la deuxième dose; et deux cas de pleurs après la vaccination le jour de la réception de la dose) et 2 cas après l'administration de Prevnar® (un cas d'irritabilité et d'anorexie le jour de la première dose et un cas de fièvre atteignant 39,4 °C pendant 1 jour après la deuxième dose). Des convulsions sont survenues chez 11 des 2 996 sujets ayant reçu Synflorix^{MC} et 2 des 1 008 sujets ayant reçu Prevnar® (p = 0,54). Un cas est décédé du syndrome de mort subite du nourrisson 16 jours après avoir reçu la deuxième dose de Synflorix^{MC}.

Dans deux des trois études, au cours des trois premiers jours suivant la vaccination, les taux d'irritabilité, de somnolence et de perte d'appétit, peu importe le degré de gravité, qui ont été relevés dans le groupe Synflorix^{MC} dépassaient de 3 à 11 % les taux dans le groupe Prevnar®; l'augmentation du taux d'événements classés comme graves était cependant beaucoup plus faible (0,1 4 %). On n'observait aucune différence dans les taux d'événements indésirables généraux dans la troisième étude, ni aucune différence dans les taux de fièvre dans toutes les

reactions reported after receipt of Synflorix™ or Prevnar® in any studies, and no differences in rates of local or systemic reactions after booster doses of the two vaccines.

Concomitant administration of vaccine:

Three published reports describe the randomized controlled trials involving co-administration of pneumococcal vaccine with other routine infant immunizations.

Knuf et al.⁽³³⁾ summarized data on responses to primary and booster doses of antigens expected to be given concomitantly with conjugate pneumococcal vaccines, comparing infants receiving vaccines concomitantly with either Synflorix™ or Prevnar®. Vaccines included in at least one study were: DTPa-HBV-IPV/Hib, DTPa-HBV-IPV, DTPw-HBV/Hib, HepB/Hib, Hib-MenC-TT, OPV, IPV, menC-TT and MenC-CRM. Co-administration of Synflorix™ with all vaccines resulted in high levels of seroprotection/seropositivity against all antigens, with no evidence of negative interference on the immune response to any of the co-administered vaccine antigens. Synflorix can also be co-administered with Rotavirus and MMR vaccines (Synflorix Product Monograph)

Wysocki et al.⁽³⁵⁾ and Bernal et al.⁽³²⁾ describe serotype-specific responses to *S. pneumoniae* for infants receiving either Synflorix™ or Prevnar® (primary or booster) concomitantly with the antigens contained in both conjugate pneumococcal vaccines. There is no evidence that any of the concomitantly administered antigens interfered with the immune response to Synflorix™.

Interchangeability:

There is currently no data available on the interchangeability of Synflorix™ and Prevnar® for a primary vaccine series.

The interchangeability of Synflorix™ and Prevnar® for the booster dose given between 12 and 15 months of age has been assessed by immunoge-

études. Il n'y avait pas non plus de différences dans les taux de réactions indésirables locales signalées après l'administration de Synflorix^{MC} ou de Prevnar® quelles que soient les études, ni de différences dans les taux de réactions locales ou générales après l'administration de doses de rappel des deux vaccins.

Administration concomitante du vaccin :

Trois rapports publiés décrivent des essais comparatifs randomisés portant sur l'administration simultanée du vaccin contre le pneumocoque et d'autres vaccins administrés systématiquement aux nourrissons.

Knuf et coll.⁽³³⁾ ont résumé les données sur les réactions à des doses primaires et à des doses de rappel d'antigènes prévues pour être administrées en même temps que les vaccins conjugués contre le pneumocoque et ont comparé les nourrissons qui avaient reçu les vaccins au même moment que Synflorix^{MC} ou Prevnar®. Dans au moins une étude, les vaccins inclus étaient les suivants : DCaT HB VPI/Hib, DCaT HBV VPI, DCT HB/Hib, HB/Hib, Hib MenC T, VPO, VPI, menC T et MenC CRM. L'administration de Synflorix^{MC} en même temps que tous les vaccins ont entraîné des niveaux élevés de séroprotection/séropositivité contre tous les antigènes, sans signe d'altération de la réponse immunitaire à l'un ou l'autre des antigènes vaccinaux administrés simultanément. Le Synflorix peut également être administré en même temps que le vaccin Rotavirus et le vaccin RRO (voir monographie du produit Synflorix).

Wysocki et coll.⁽³⁵⁾ et Bernal et coll.⁽³²⁾ ont décrit les réactions spécifiques à chaque sérotype de *S. pneumoniae* chez des nourrissons ayant reçu soit Synflorix^{MC} ou Prevnar® (série primaire ou de rappel) en même temps que les antigènes contenus dans les deux vaccins conjugués contre le pneumocoque. Rien n'indiquait qu'aucun des antigènes administrés simultanément ne nuisait à la réponse immunitaire à Synflorix^{MC}.

Interchangeabilité :

On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'interchangeabilité de Synflorix^{MC} et de Prevnar® pour une série vaccinale primaire.

L'interchangeabilité de Synflorix^{MC} et de Prevnar® pour la dose de rappel administrée entre l'âge de 12 et 15 mois a été évaluée du point de vue de l'immunogénicité.

nicity. Infants who received Prevnar® for their primary series were randomized to receive a booster dose of either Synflorix™ or Prevnar® between 12 and 18 months of age.^(32,34,35) After booster doses, the percentage of infants achieving antibody levels of >0.2mcg/ml was similar between the two groups for serotypes included in both vaccines. However, for these serotypes, geometric mean antibody concentrations were consistently higher after a boost with Prevnar®.

Dose and Schedule:

Synflorix™ is administered as four separate intramuscular injections of 0.5ml. Immunization can be started after six weeks of age up to 2 years of age. The primary vaccine series would be given at 2, 4 and then 6 months of age, with a booster dose between 12 to 15 months of age. It is anticipated that provincial schedules would not differ depending on whether Synflorix™ or Prevnar® is used.

Recommendations:

- 1. NACI recommends that Synflorix™ can be used for the prevention of invasive pneumococcal disease in children. (NACI recommendation grade A).**
 - Based on available immunogenicity data showing that Synflorix™ meets established criteria, it is likely this vaccine will be effective in preventing invasive pneumococcal disease in children due to included serotypes.
- 2. At this time, NACI concludes there is insufficient epidemiologic evidence to make a recommendation for the preferential use of Synflorix™ over Prevnar® for the routine infant immunization program in Canada. (NACI recommendation grade I).**
 - At this time, the use of Prevnar® is supported by multiple randomized controlled trials of clinical efficacy, as well as more than a decade of experience establishing effectiveness both in individuals and populations. The same level of epidemiologic evidence is not yet available for Synflorix™.

Les nourrissons qui ont reçu Prevnar® pour leur série primaire ont été répartis au hasard en deux groupes : réception d'une dose de rappel de Synflorix^{MC} ou de Prevnar® entre l'âge de 12 et 18 mois^(32,34,35). Après les doses de rappel, le pourcentage de nourrissons obtenant des titres d'anticorps d'au moins 0,2 mcg/ml était similaire dans les deux groupes pour les sérotypes inclus dans les deux vaccins. Toutefois, pour ces sérotypes, les titres moyens géométriques d'anticorps étaient systématiquement plus élevés après une dose de rappel de Prevnar®.

Posologie et calendrier :

Synflorix^{MC} est administré en quatre injections intramusculaires séparées de 0,5 ml. On peut commencer la vaccination entre l'âge de six semaines et de 2 ans. La série vaccinale primaire serait administrée à l'âge de 2, 4 et 6 mois, et la dose de rappel entre 12 et 15 mois. On s'attend à ce que les calendriers provinciaux restent les mêmes, que Synflorix^{MC} ou Prevnar® soient employés.

Recommandations :

- 1. Le CCNI recommande que Synflorix^{MC} puisse être utilisé pour la prévention des pneumocoques invasives chez les enfants. (Recommandation du CCNI de catégorie A).**
 - D'après les données disponibles sur l'immunogénicité indiquant que Synflorix^{MC} répond aux critères établis, il est probable que ce vaccin préviendra efficacement chez les enfants les pneumocoques invasives causées par les sérotypes inclus dans le vaccin.
- 2. Pour le moment, le CCNI est d'avis qu'il n'y a pas suffisamment de données épidémiologiques pour formuler une recommandation concernant l'usage préférentiel de Synflorix^{MC} plutôt que Prevnar® pour le programme d'immunisation systématique des nourrissons au Canada. (Recommandation du CCNI de catégorie I).**
 - Pour le moment, l'usage de Prevnar® est étayé par plusieurs essais comparatifs randomisés de l'efficacité clinique, de même que par plus de dix ans d'expérience confirmant l'efficacité du vaccin tant à l'échelle individuelle que dans des populations. On ne dispose pas encore du même niveau de preuve épidémiologique pour Synflorix^{MC}.

- Synflorix™ meets established criteria but is less immunogenic than Prevnar® for some serotypes included in both vaccines. Specifically, Synflorix™ is inferior to Prevnar® in WHO defined primary immunogenicity outcomes for serotypes 6B and 23F. The clinical significance of these differences for individual protection against invasive pneumococcal disease or herd immunity is unknown.
- Synflorix™ includes additional antigens from serotypes 1, 5 and 7F that are not present in Prevnar®. Protection against infection due to these serotypes may be desirable but invasive disease due to these serotypes is currently uncommon in most jurisdictions in Canada due to these serotypes.
- Synflorix™ also includes antigens that stimulate antibody production against non-typable *Haemophilus influenzae* but the clinical or epidemiologic benefit of that is as yet unknown.
- In the current Canadian context, the choice of Synflorix™ or Prevnar® for routine infant immunization will depend upon local epidemiology and other program considerations.

3. NACI recommends that Synflorix™ can be used for the prevention of invasive pneumococcal disease in children who require protection during outbreaks of *S. pneumoniae* due to serotypes 1, 5, or 7F. (NACI recommendation B)

- Although serotype data are not always routinely available in Canada, prolonged community outbreaks of specific pneumococcal serotypes have been reported in Canada, in which outbreak management teams have used pneumococcal vaccines as a control measure; in outbreaks due to serotypes 1, 5 or 7F, Synflorix™ is the only vaccine likely to be effective for children under the age of 2 years.

- Synflorix^{MC} répond aux critères établis mais est moins immunogène que Prevnar® contre certains sérotypes inclus dans les deux vaccins. Plus précisément, Synflorix^{MC} est inférieur à Prevnar® en ce qui concerne les paramètres primaires de l'immunogénicité définis par l'OMS pour les sérotypes 6B et 23F. La signification clinique de ces différences à l'égard de la protection individuelle contre les pneumocoques invasives ou à l'immunité collective demeure obscure.
- Le vaccin Synflorix^{MC} renferme des antigènes additionnels des sérotypes 1, 5 et 7F qui ne sont pas présents dans Prevnar®. La protection contre les infections dues à ces sérotypes peut être souhaitable, mais il est actuellement rare que ces sérotypes causent une maladie invasive dans la plupart des provinces et territoires du Canada.
- Synflorix^{MC} contient également des antigènes qui stimulent la production d'anticorps contre *Haemophilus influenzae* non typable, mais les bienfaits cliniques ou épidémiologiques qui y sont associés n'ont pas encore été établis.
- Dans le contexte canadien actuel, le choix de Synflorix^{MC} ou de Prevnar® pour la vaccination systématique des nourrissons dépendra de l'épidémiologie locale et d'autres considérations liées aux programmes.

3. Le CCNI recommande que Synflorix^{MC} puisse être utilisé pour la prévention des pneumocoques invasives chez les enfants qui doivent être protégés durant des éclosions d'infections à *S. pneumoniae* dues aux sérotypes 1, 5 ou 7F. (Recommandation du CCNI de catégorie B)

- Bien qu'on n'ait pas toujours accès aux données sur les sérotypes au Canada, des éclosions communautaires prolongées d'infections dues à certains sérotypes de pneumocoques ont été signalées au pays; les équipes de gestion des éclosions ont alors utilisé les vaccins contre le pneumocoque comme mesure de lutte; dans les éclosions causées par les sérotypes 1, 5 ou 7F, Synflorix^{MC} est le seul vaccin susceptible d'être efficace chez les enfants de moins de 2 ans.

4. NACI recommends strengthening surveillance and applied public health research related to serotype-specific pneumococcal disease across Canada.

- The 2007 WHO consultation⁽²⁶⁾ noted that uncertainties associated with the licensing of conjugate pneumococcal vaccines based on immunogenicity data mandates on-going surveillance and research to monitor vaccine performance; to assess validity of currently recommended serologic correlates of protection; and to identify populations or serotypes for which currently recommended thresholds may not be optimal.
- Decisions regarding the on-going use of pneumococcal vaccines in Canada will require detailed and frequently updated regional information regarding serotype specific incidence of invasive pneumococcal disease, both to provide evaluation of the effectiveness of programs, and to monitor natural changes in the epidemiology of invasive pneumococcal disease. Additional information regarding the incidence of other types of infection (empyema, pneumonia, acute otitis media) and vaccine protection against that will also be necessary.

Table 6. Levels of Evidence Based on Research Design

| | |
|-------------|--|
| I | Evidence from randomized controlled trial(s). |
| II-1 | Evidence from controlled trial(s) without randomization. |
| II-2 | Evidence from cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one centre or research group using clinical outcome measures of vaccine efficacy. |
| II-3 | Evidence obtained from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of the introduction of penicillin treatment in the 1940s) could also be regarded as this type of evidence. |
| III | Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies and case reports, or reports of expert committees. |

4. Le CCNI recommande qu'on renforce dans tout le Canada les activités de surveillance et de recherche appliquée en santé publique portant sur les pneumococcies causées par chacun des sérotypes.

- Les participants à la consultation de 2007 de l'OMS⁽²⁶⁾ ont indiqué qu'en raison des incertitudes associées à l'homologation des vaccins conjugués contre le pneumocoque à partir de données sur l'immunogénicité, il faut exercer une surveillance continue et effectuer des recherches pour contrôler la performance des vaccins, évaluer la validité des corrélats sérologiques de la protection actuellement recommandés et identifier les populations ou les sérotypes pour lesquels les seuils actuellement recommandés peuvent ne pas être optimaux.
- Les décisions concernant l'usage continu des vaccins contre le pneumocoque au Canada devront se fonder sur des données régionales détaillées et fréquemment mises à jour sur l'incidence des pneumococcies invasives dues à chaque sérotype afin qu'on puisse évaluer l'efficacité des programmes et surveiller l'évolution naturelle de l'épidémiologie des pneumococcies invasives. D'autres renseignements sur l'incidence d'autres types d'infections (empyème, pneumonie, otite moyenne aiguë) et sur la protection vaccinale contre celles-ci devront également être recueillis.

Tableau 6. Niveaux de preuve fondés sur la méthodologie de la recherche

| | |
|-------------|---|
| I | Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs randomisés. |
| II-1 | Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs sans randomisation. |
| II-2 | Données probantes provenant d'études analytiques de cohortes ou cas/témoins, de préférence de plus d'un centre ou groupe de recherche utilisant des indicateurs cliniques de résultats de l'efficacité d'un vaccin. |
| II-3 | Données probantes provenant d'études de plusieurs séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires obtenus dans un contexte non contrôlé (comme les résultats de l'introduction de la pénicilline dans les années 1940) pourraient aussi être considérés comme faisant partie de ce type de données probantes. |
| III | Opinions d'experts respectés se basant sur des expériences cliniques, des études descriptives et des études de cas ou des rapports de comités d'experts. |

Table 7. Quality (internal validity) Rating of Evidence

| | |
|-------------|--|
| Good | A study (including meta-analyses or systematic reviews) that meets all design- specific criteria* well. |
| Fair | A study (including meta-analyses or systematic reviews) that does not meet (or it is not clear that it meets) at least one design-specific criterion* but has no known “fatal flaw”. |
| Poor | A study (including meta-analyses or systematic reviews) that has at least one design-specific* “fatal flaw”, or an accumulation of lesser flaws to the extent that the results of the study are not deemed able to inform recommendations. |

* General design specific criteria are outlined in Harris⁽⁴¹⁾.

Table 8. NACI Recommendation for Immunization - Grades

| | |
|----------|--|
| A | NACI concludes that there is good evidence to recommend immunization. |
| B | NACI concludes that there is fair evidence to recommend immunization. |
| C | NACI concludes that the existing evidence is conflicting and does not allow making a recommendation for or against immunization, however other factors may influence decision-making. |
| D | NACI concludes that there is fair evidence to recommend against immunization. |
| E | NACI concludes that there is good evidence to recommend against immunization. |
| I | NACI concludes that there is insufficient evidence (in either quantity and/or quality) to make a recommendation, however other factors may influence decision-making. |

Tableau 7. Qualité des preuves (validité interne)

| | |
|-----------------|---|
| Bonne | Étude (notamment les méta-analyses ou les recensions systématiques) répondant bien à tous les critères propres à la méthodologie*. |
| Moyenne | Étude (notamment les méta-analyses ou les recensions systématiques) ne répondant pas (ou du moins pas clairement) à au moins un critère propre à la méthodologie* mais n'ayant pas de « lacune majeure » connue. |
| Mauvaise | Étude (notamment les méta-analyses ou les recensions systématiques) ayant au moins une « lacune majeure » propre à la méthodologie* ou une accumulation de lacunes moins importantes ne permettant pas de formuler des recommandations à partir des résultats de l'étude. |

* Les critères spécifiques de la méthodologie générale sont décrits dans Harris⁽⁴¹⁾.

Tableau 8. Recommandation du CCNI concernant l'immunisation - Catégories

| | |
|----------|--|
| A | Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes suffisantes pour recommander l'immunisation. |
| B | Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes acceptables pour recommander l'immunisation. |
| C | Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes contradictoires qui ne permettent pas de faire une recommandation pour ou contre l'immunisation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décisions. |
| D | Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes acceptables pour déconseiller l'immunisation. |
| E | Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes suffisantes pour déconseiller l'immunisation. |
| I | Le CCNI a conclu qu'il existait des données probantes insuffisantes (en quantité ou en qualité) pour formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décisions. |

Table 9. Summary of Evidence for NACI Recommendation(s) for Synflorix™:

| EVIDENCE FOR SAFETY AND REACTOGENICITY | | | | | | |
|--|--|---|---|---|-------------------|---|
| STUDY DETAILS | | | | | SUMMARY | |
| Study | Vaccine | Study Design | Participants | Outcomes | Level of Evidence | Quality |
| Chevallier et al. ⁴⁰ | Synflorix™ | Combination of 5 randomized controlled trials -3 primary vaccination studies -2 booster studies | -N=4004 -Age at first vaccination 6 to 16 weeks of age -Age at booster 11 and 18 months | Diary cards for specific AE for 4 days post dose -all other AE for 31 days post dose -serious adverse events were reported throughout study period | Level I | Good Combination of 5 studies could introduce some heterogeneity to study outcomes |
| EVIDENCE FOR IMMUNOGENICITY | | | | | | |
| STUDY DETAILS | | | | | SUMMARY | |
| Study | Vaccine | Study Design | Number of Participants | Outcomes | Level of Evidence | Quality |
| Vesikari et al. ³⁴ | Synflorix™ vs Prevnar®, concomitant with Infanrix-hexa, Infanrix IPV | Randomized Controlled Trial -in Finland, France and Poland | Primary series: -N=1650 - 6 to 12 wks Booster: -N=1112 -age 12 to 18 mos | Pneumococcal specific antibodies (ELISA) with cut off of >0.2mcg/ml OPA with cut off of 1:8 IgG antibodies for <i>H. influenzae</i> (ELISA) | Level I | Good -used a number of vaccines not used in Canada ie OPV, hib-MenC-TT |
| Wysocki et al. ³⁵ | Synflorix™ or Prevnar®, co administered with Infanrix-hexa, or infanrix penta and one of Menitorix, Neis-Vac, Meningitec or Infanrix-IPV Hib, MenC | Open Randomized Controlled Trial -in Germany, Poland and Spain | Primary series: -N=1548 -age 6 to 16 weeks Booster: -N=1437 -age 11 to 18 mos | Serological f/u on 180 pts per group (total 720) -pneumococcal serotype specific IgG antibodies GSK's 22F-ELISA -OPA | Level 1 | Good |
| Bermal et al. ³² | Synflorix™, Prevnar®, DTPw-HBV/Hib +IPV or OPV | Double blind, Randomized controlled trial -Poland, Philippines | Primary series: -N= 761 -age 6 to 12 wks | Serological analysis Serum anti-pneumococcal IgG using GSK 22F ELISA -OPA on a subset of 200 IgG antibodies to NTHi protein D | Level 1 | Good -generalizability since whole cell pertussis not used in Canada, or OPV |
| Knuf et al. ³³ | Synflorix™, Prevnar®, Infanrix-hexa, Infanrix-penta, Tritanrix, Menitorix, OPV, IPV, Neis-Vac, Meningitec | -Poland, Spain, France, Germany, the Philippines | Primary Series -N=4004 -age 6 to 16 weeks Booster -N=2549 -age 11 to 18 mos | Randomly selected subset Before primary series, 1 mos after primary series, 1 mos after booster, one group had blood work done 2 mos after second dose and 1 mos after third dose Anti-HBs, (>10IU/ml) ELISA for diphtheria, tetanus, Hib, pertussis antigens SBA-MenC | Level 1 | Good -used a number of vaccines not used in Canada ie OPV, DTPw-HBV/Hib, hib-MenC-TT |

Tableau 9. Résumé des données probantes à l'appui des recommandations du CCNI relativement à Synflorix^{MC} :

| DONNÉES SUR L'INNOCUITÉ ET LA RÉACTOGÉNÉICITÉ | | | | | | |
|---|--|--|---|---|------------------|---|
| DÉTAILS DE L'ÉTUDE | | | | | SOMMAIRE | |
| Étude | Vaccin | Plan de l'étude | Participants | Résultats | Niveau de preuve | Qualité |
| Chevallier et coll. ⁴⁰ | Synflorix ^{MC} | Combinaison de 5 essais comparatifs randomisés -3 études de primo-vaccination -2 études sur la vaccination de rappel | -N = 4 004 -Âge lors de la première vaccination entre 6 et 16 semaines -Âge au moment du rappel entre 11 et 18 mois | Relevés quotidiens pour des EI spécifiques pendant les 4 jours suivant la dose -tous les autres EI pendant les 31 jours suivant la dose -événements indésirables graves signalés tout au long de la période d'étude | Niveau I | Bonne Combinaison de 5 études qui pourrait introduire une certaine hétérogénéité dans les résultats obtenus |
| DONNÉES SUR L'IMMUNOGÉNÉICITÉ | | | | | | |
| DÉTAILS DE L'ÉTUDE | | | | | SOMMAIRE | |
| Étude | Vaccin | Plan de l'étude | Nombre de Participants | Résultats | Niveau de preuve | Qualité |
| Vesikari et coll. ³⁴ | Synflorix ^{MC} vs Prevnar [®] en même temps qu'Infanrix-hexa, Infanrix-VPI | Essai comparatif randomisé -en Finlande, France et Pologne | Série primaire : -N = 1 650 - à l'âge de 6 à 12 semaines Rappel : -N = 1 112 -à l'âge de 12 à 18 mois | Anticorps spécifiques du pneumocoque (ELISA) avec valeur limite de >0,2mcg/ml OPA avec valeur limite de 1:8 Anticorps IgG contre <i>H. influenzae</i> (ELISA) | Niveau I | Bonne -utilisation de certains vaccins non disponibles au Canada (par ex. OPV, Hib-MenC-TT) |
| Wysocki et coll. ³⁵ | Synflorix ^{MC} ou Prevnar [®] , administré en même temps qu'Infanrix-hexa, ou Infanrix penta et un des vaccins suivants Menitorix, Neis-Vac, Meningitec ou Infanrix-IPVHib, MenC | Essai comparatif randomisé ouvert -en Allemagne, Pologne et Espagne | Série primaire : -N = 1 548 -à l'âge de 6 à 16 semaines Rappel : -N = 1 437 -à l'âge de 11 à 18 mois | Suivi sérologique de 180 patients par groupe (total 720) -Anticorps IgG spécifiques du sérotype de pneumocoque avec ELISA-22F de GSK -OPA | Niveau I | Bonne |
| Bermal et coll. ³² | Synflorix ^{MC} , Prevnar [®] , DCT-HBV/Hib + VPI ou VPO | Essai comparatif randomisé à double insu -Pologne, Philippines | Série primaire : -N = 761 -à l'âge de 6 à 12 semaines | Analyse sérologique IgG antipneumococciques sériques à l'aide de l'ELISA-22F de GSK -OPA sur un sous-ensemble de 200 anticorps IgG dirigés contre la protéine D de NTHi | Niveau I | Bonne -Généralisable vu que le vaccin à germes entiers contre la coqueluche n'est pas utilisé au Canada, ou le VPO |
| Knuf et coll. ³³ | Synflorix ^{MC} , Prevnar [®] , Infanrix-hexa, Infanrix-penta, Tritanrix, Menitorix, VPO, VPI, Neis-Vac, Meningitec | -Pologne, Espagne, France, Allemagne, Philippines | Primary Series -N=4004 -age 6 to 16 weeks Booster -N=2549 -age 11 to 18 mos | Sous-ensemble randomisé Before primary series, 1 Avant la série primaire, 1 mois après la série primaire, 1 mois après le rappel, un groupe a subi des tests sanguins 2 mois après la deuxième dose et 1 mois après la troisième dose Anticorps anti-HBs, (>10IU/ml) ELISA pour la diphtérie, le tétanos, Hib, la coqueluche, les antigènes SBA-MenC | Niveau I | Bonne -ont utilisé un certain nombre de vaccins non employés au Canada, p. ex. VPO, DCT-HB/Hib, Hib-MenC-T |

REFERENCE LIST

- (1) An Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on recommended use of pneumococcal conjugate vaccine. *Can Commun Dis Rep* 2002 Jan;28(ACS-2):1-32.
- (2) An Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on the recommended use of pneumococcal conjugate vaccine: addendum. *Can Commun Dis Rep* 2003 Sep;29(ACS-8):14-5.
- (3) Update on the recommendations for the routine use of pneumococcal conjugate vaccine for infants. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep* 2006 May;32(ACS-4):1-6.
- (4) Kellner JD, Church DL, MacDonald J, et al. Progress in the prevention of pneumococcal infection. *CMAJ* 2005 Nov;173(10):1149-51.
- (5) Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998-2007: update from the Calgary-area Streptococcus pneumoniae research (CASPER) study. *Clin Infect Dis* 2009 Jul;49(2):205-12.
- (6) Kellner JD, Scheifele D, Vanderkooi OG, et al. Effects of routine infant vaccination with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization with streptococcus pneumoniae in children in Calgary, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2008 Jun;27(6):526-32.
- (7) Tyrrell GJ, Lovgren M, Chui N, et al. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive Streptococcus pneumoniae pre- and post-seven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000-2006. *Vaccine* 2009 Jun;27(27):3553-60.

RÉFÉRENCES

- (1) Déclaration d'un comité consultatif (DCC). Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin conjugué contre le pneumocoque. *RMTC*, janv. 2002; 28(DCC 2):1-32.
- (2) Déclaration d'un comité consultatif (DCC). Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin contre le pneumocoque : addenda. *RMTC*, sept. 2003; 29(DCC 8):14-5.
- (3) Mise à jour des recommandations relatives à l'utilisation courante du vaccin conjugué contre le pneumocoque chez les enfants en bas âge. Déclaration d'un comité consultatif (DCC). *RMTC*, mai 2006; 32(DCC 4):1-6.
- (4) Kellner JD, Church DL, MacDonald J, et coll. Progress in the prevention of pneumococcal infection. *CMAJ* 2005 Nov;173(10):1149-51.
- (5) Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, et coll. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998-2007: update from the Calgary-area Streptococcus pneumoniae research (CASPER) study. *Clin Infect Dis* 2009 Jul;49(2):205-12.
- (6) Kellner JD, Scheifele D, Vanderkooi OG, et coll. Effects of routine infant vaccination with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization with streptococcus pneumoniae in children in Calgary, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2008 Jun;27(6):526-32.
- (7) Tyrrell GJ, Lovgren M, Chui N, et coll. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive Streptococcus pneumoniae pre- and post-seven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000-2006. *Vaccine* 2009 Jun;27(27):3553-60.

- | | |
|--|--|
| <p>(8) Bjornson G, Scheifele DW, Bettinger J, et al. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine in Greater Vancouver, Canada: 2004-2005. <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> 2007 Jun;26(6):540-2.</p> | <p>(8) Bjornson G, Scheifele DW, Bettinger J, et coll. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine in Greater Vancouver, Canada: 2004-2005. <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> 2007 Jun;26(6):540-2.</p> |
| <p>(9) Paulus S, David ST, Tang W, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the Universal Infant Immunization Program, British Columbia (2002-2005). <i>Canada Communicable Disease Report</i> 2006 Jul;32(14):157-61.</p> | <p>(9) Paulus S, David, ST, Tang W, et coll. Incidence des pneumocoques invasives après l'introduction du Programme d'immunisation infantile universel, Colombie Britannique (de 2002 à 2005). <i>RMTC</i>, juil. 2006; 32(14):157 161.</p> |
| <p>(10) Degani N, Navarro C, Deeks SL, et al. Invasive bacterial diseases in northern Canada. <i>Emerging Infectious Diseases</i> 2008 Jan;14(1):34-40.</p> | <p>(10) Degani N, Navarro C, Deeks SL, et coll. Invasive bacterial diseases in northern Canada. <i>Emerging Infectious Diseases</i> 2008 Jan;14(1):34-40.</p> |
| <p>(11) Langley JM, Kellner JD, Solomon N, et al. Empyema associated with community-acquired pneumonia: a Pediatric Investigator's Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. <i>BMC Infect Dis</i> 2008;8:129.</p> | <p>(11) Langley JM, Kellner JD, Solomon N, et coll. Empyema associated with community-acquired pneumonia: a Pediatric Investigator's Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. <i>BMC Infect Dis</i> 2008;8:129.</p> |
| <p>(12) Case definitions for diseases under national surveillance. <i>Can Commun Dis Rep</i> 2000 May;26 Suppl 3:i-iv.</p> | <p>(12) Définitions de cas des maladies faisant l'objet d'une surveillance nationale. <i>RMTC</i>, mai 2000; 26 S3: i iv.</p> |
| <p>(13) Bruce MG, Deeks SL, Zulz T, et al. International Circumpolar Surveillance System for invasive pneumococcal disease, 1999-2005. <i>Emerg Infect Dis</i> 2008 Jan;14(1):25-33.</p> | <p>(13) Bruce MG, Deeks SL, Zulz T, et coll. International Circumpolar Surveillance System for invasive pneumococcal disease, 1999-2005. <i>Emerg Infect Dis</i> 2008 Jan;14(1):25-33.</p> |
| <p>(14) Daneman N, McGeer A, Green K, et al. Macrolide resistance in bacteremic pneumococcal disease: implications for patient management. <i>Clin Infect Dis</i> 2006 Aug;43(4):432-8.</p> | <p>(14) Daneman N, McGeer A, Green K, et coll. Macrolide resistance in bacteremic pneumococcal disease: implications for patient management. <i>Clin Infect Dis</i> 2006 Aug;43(4):432-8.</p> |
| <p>(15) Scheifele DW, Halperin SA. Immunization Monitoring Program, Active: a model of active surveillance of vaccine safety. <i>Semin Pediatr Infect Dis</i> 2003 Jul;14(3):213-9.</p> | <p>(15) Scheifele DW, Halperin SA. Immunization Monitoring Program, Active: a model of active surveillance of vaccine safety. <i>Semin Pediatr Infect Dis</i> 2003 Jul;14(3):213-9.</p> |
| <p>(16) Jette L, Bourgault A. Programme de surveillance du pneumocoque, Rapport 2007. Laboratoire de Sante Public du Quebec; 2007. http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/796_Rapport_2007_Pneumocoque.pdf. Accessed on 7-30-2009.</p> | <p>(16) Jetté L, Bourgault A. Programme de surveillance du pneumocoque, Rapport 2007. Laboratoire de santé publique du Québec; 2007. http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/796_Rapport_2007_Pneumocoque.pdf. Consulté le 30 7 2009.</p> |

- | | |
|---|---|
| <p>(17) National Centre for Streptococcus: April 2004-March 2005 Annual Report. Provincial Laboratory for Public Health, Edmonton, Alberta, Canada; 2005. http://www.prov-lab.ab.ca/ncs/NCS2004-05_AnnualReport.pdf. Accessed on 7-30-2009.</p> | <p>(17) National Centre for Streptococcus: April 2004-March 2005 Annual Report. Provincial Laboratory for Public Health, Edmonton, Alberta, Canada; 2005. http://www.provlab.ab.ca/ncs/NCS2004-05_AnnualReport.pdf. Consulté le 30 7 2009.</p> |
| <p>(18) Statement on the recommended use of pneumococcal 23-valent polysaccharide vaccine in homeless persons and injection drug users. An Advisory Committee Statement (ACS). <i>Can Commun Dis Rep</i> 2008 Sep;34(ACS-5):1-12.</p> | <p>(18) Déclaration sur les usages recommandés du vaccin 23 valent contre le pneumocoque chez les sans abri et les utilisateurs de drogues par injection. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). <i>RMTC</i>, sept. 2008; 34(DCC 5):1-12.</p> |
| <p>(19) Dawar M, Russell B, McClean K, et al. A case of necrotizing fasciitis due to <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype 5 in Saskatchewan. <i>Can J Infect Dis Med Microbiol</i> 2008 Jan;19(1):69-71.</p> | <p>(19) Dawar M, Russell B, McClean K, et coll. A case of necrotizing fasciitis due to <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype 5 in Saskatchewan. <i>Can J Infect Dis Med Microbiol</i> 2008 Jan;19(1):69-71.</p> |
| <p>(20) Herva E. Features of epidemiology of <i>Streptococcus pneumoniae</i> (serotype I) in the Arctic. <i>International Journal of Circumpolar Health</i> 2006 Dec;65(5):379-81.</p> | <p>(20) Herva E. Features of epidemiology of <i>Streptococcus pneumoniae</i> (serotype I) in the Arctic. <i>International Journal of Circumpolar Health</i> 2006 Dec;65(5):379-81.</p> |
| <p>(21) Proulx JF, Dery S, Jette LP, et al. Pneumonia epidemic caused by a virulent strain of <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype 1 in Nunavik, Quebec. <i>Canada Communicable Disease Report</i> 2002 Aug;28(16):129-31.</p> | <p>(21) Proulx JF, Dery S, Jette LP, et coll. Épidémie de pneumonies causées par une souche virulente de <i>Streptococcus pneumoniae</i> de sérotype 1 au Nunavik, Québec. <i>RMTC</i>, août 2002; 28(16):129 31.</p> |
| <p>(22) Ndiaye AA, De WP, Proulx JF, et al. Impact of a mass immunization campaign to control an outbreak of severe respiratory infections in Nunavik, northern Canada. <i>International Journal of Circumpolar Health</i> 2006 Sep;65(4):297-304.</p> | <p>(22) Ndiaye AA, De WP, Proulx JF, et coll. Impact of a mass immunization campaign to control an outbreak of severe respiratory infections in Nunavik, northern Canada. <i>International Journal of Circumpolar Health</i> 2006 Sep;65(4):297-304.</p> |
| <p>(23) Publicly Funded Immunization Programs in Canada - Routine Schedule for Infants and Children (including special programs and catch-up programs). Public Health Agency of Canada. http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/table-1-eng.php. Accessed on 5-13-2008.</p> | <p>(23) Programmes d'immunisation subventionnés par l'État au Canada – Calendrier d'immunisation systématique des nourrissons et des enfants (incluant les programmes spéciaux et les programmes de rattrapage). Agence de la santé publique du Canada. http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/table-1-fra.php. Consulté le 13 5 2008.</p> |

- | | |
|--|--|
| <p>(24) Paulus S, David ST, Tang W, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the Universal Infant Immunization Program, British Columbia (2002-2005). <i>Can Commun Dis Rep</i> 2006 Jul;32(14):157-61.</p> | <p>(24) Paulus S, David, ST, Tang W, et coll. Incidence des pneumocoques invasives après l'introduction du Programme d'immunisation infantile universel, Colombie Britannique (de 2002 à 2005). <i>RMTC</i>, juil. 2006; 32(14):157 161.</p> |
| <p>(25) Golmohammadi K, Nguyen T-H, Hanrahan A, et al. Immunization coverage against invasive pneumococcal disease among children in the capital health region of Alberta. <i>Canada Communicable Disease Report</i> 2005;31.</p> | <p>(25) Golmohammadi K, Nguyen T-H, Hanrahan A, et coll. Couverture vaccinale contre les pneumocoques invasives chez les enfants dans la Capital Health Region de l'Alberta. <i>RMTC</i>, 2005;31(06).</p> |
| <p>(26) World Health Organization. Meeting Report: WHO Workshop on Standardization of Pneumococcal Opsonophagocytic Assay. 25 Jan 2007. 1 p. http://www.who.int/biologicals/publications/meetings/areas/vaccines/pneumococcal/OPA%20meeting%20report-%20FINAL_June07.pdf. Accessed on 7-29-2009.</p> | <p>(26) Organisation mondiale de la Santé. Meeting Report: WHO Workshop on Standardization of Pneumococcal Opsonophagocytic Assay. 25 Jan 2007. 1 p. http://www.who.int/biologicals/publications/meetings/areas/vaccines/pneumococcal/OPA%20meeting%20report-%20FINAL_June07.pdf. Consulté le 29 7 2009.</p> |
| <p>(27) Jodar L, Butler J, Carlone G, et al. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. <i>Vaccine</i> 2003;21(23):3265-72.</p> | <p>(27) Jodar L, Butler J, Carlone G, et coll. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. <i>Vaccine</i> 2003;21(23):3265-72.</p> |
| <p>(28) World Health Organization. Annex 2: Recommendations for the production and control of pneumococcal vaccines. 2005. Report nr 927. 66 p. http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/pneumo/en/index.html. Accessed on 7-29-2009.</p> | <p>(28) Organisation mondiale de la Santé. Annex 2: Recommendations for the production and control of pneumococcal vaccines. 2005. Report nr 927. 66 p. http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/pneumo/en/index.html. Consulté le 29 7 2009.</p> |
| <p>(29) Feavers I, Knezevic I, Powell M, et al. Challenges in the evaluation and licensing of new pneumococcal vaccines, 7-8 July 2008, Ottawa, Canada. <i>Vaccine</i> 2009 Jun;27(28):3681-8.</p> | <p>(29) Feavers I, Knezevic I, Powell M, et coll. Challenges in the evaluation and licensing of new pneumococcal vaccines, 7-8 July 2008, Ottawa, Canada. <i>Vaccine</i> 2009 Jun;27(28):3681-8.</p> |
| <p>(30) Poolman J, Siber GR, Chang I, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. <i>Vaccine</i>. 2007 May 10;25(19):3816-26</p> | <p>(30) Poolman J, Siber GR, Chang I, et coll. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. <i>Vaccine</i>. 2007 May 10;25(19):3816-26</p> |
| <p>(31) GlaxoSmithKline Inc. Product Monograph: Synflorix™. GlaxoSmithKline Inc. May 2008.</p> | <p>(31) GlaxoSmithKline Inc. Monographie de produit : Synflorix^{MC}. GlaxoSmithKline Inc. mai 2008.</p> |

- | | |
|---|---|
| <p>(32) Bernal N, Szenborn L, Chrobot A, et al. The 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2009 Apr;28(4 Suppl):S89-S96.</p> | <p>(32) Bernal N, Szenborn L, Chrobot A, et coll. The 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2009 Apr;28(4 Suppl):S89-S96.</p> |
| <p>(33) Knuf M, Szenborn L, Moro M, et al. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2009 Apr;28(4 Suppl):S97-S108.</p> | <p>(33) Knuf M, Szenborn L, Moro M, et coll. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2009 Apr;28(4 Suppl):S97-S108.</p> |
| <p>(34) Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2009 Apr;28(4 Suppl):S66-S76.</p> | <p>(34) Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, et coll. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2009 Apr;28(4 Suppl):S66-S76.</p> |
| <p>(35) Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2009 Apr;28(4 Suppl):S77-S88.</p> | <p>(35) Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, et coll. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2009 Apr;28(4 Suppl):S77-S88.</p> |
| <p>(36) Prymula R, Peeters P, Chrobok V, 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 randomised double-blind efficacy study. <i>Lancet</i> 2006 Mar;367(9512):740-8.</p> | <p>(36) Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et coll. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both Streptococcus pneumoniae and non-typable Haemophilus influenzae: a randomised double-blind efficacy study. <i>Lancet</i> 2006 Mar;367(9512):740-8.</p> |
| <p>(37) Jokinen J, Ahman H, Kilpi T, et al. Concentration of Antipneumococcal Antibodies as a Serological Correlate of Protection: an Application to Acute Otitis Media. <i>Journal of Infectious Diseases</i> 2004;190:545-50.</p> | <p>(37) Jokinen J, Ahman H, Kilpi T, et coll. Concentration of Antipneumococcal Antibodies as a Serological Correlate of Protection: an Application to Acute Otitis Media. <i>Journal of Infectious Diseases</i> 2004;190:545-50.</p> |

- (38) Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D, et al. Serum Serotype-Specific Pneumococcal Anticapsular Immunoglobulin G Concentrations after Immunization with a 9-valent Conjugate Pneumococcal Vaccine Correlate with Nasopharyngeal Acquisition of Pneumococcus. *Journal of Infectious Diseases* 2005;192:367-76.
- (39) Millar E, O'Brien K, Bronsdon M, et al. Anticapsular Serum Antibody Concentration and Protection against Pneumococcal Colonization among Children Vaccinated with 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:1173-9.
- (40) Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2009 Apr;28(4 Suppl):S109-S118.
- (41) Harris R, Helfand M, Woolf S, et al. Current methods of the US Preventative Services Task Force: a review of the process. *American Journal of Preventive Medicine* 2001;20:21-35.

- (38) Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D, et coll. Serum Serotype-Specific Pneumococcal Anticapsular Immunoglobulin G Concentrations after Immunization with a 9-valent Conjugate Pneumococcal Vaccine Correlate with Nasopharyngeal Acquisition of Pneumococcus. *Journal of Infectious Diseases* 2005;192:367-76.
- (39) Millar E, O'Brien K, Bronsdon M, et coll. Anticapsular Serum Antibody Concentration and Protection against Pneumococcal Colonization among Children Vaccinated with 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:1173-9.
- (40) Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, et coll. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2009 Apr;28(4 Suppl):S109-S118.
- (41) Harris R, Helfand M, Woolf S, et coll. Current methods of the US Preventative Services Task Force: a review of the process. *American Journal of Preventive Medicine* 2001;20:21-35.

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious diseases for surveillance purposes. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada (PHAC) does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

This publication can be accessed via Internet using a Web browser at
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/>>.

(On-line) ISSN 1481-8531
©Minister of Health 2010

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTc), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses dans le but de faciliter leur surveillance. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) ne peut être tenue responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTc n'en empêche pas la publication ailleurs.

On peut avoir accès à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à
<<http://phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/>>.

(En direct) ISSN 1481-8531
©Ministre de la Santé 2010