

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Synflorix suspensie voor injectie  
Pneumokokkenpolysaccharide conjugaatvaccin (geadsorbeerd)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat:

Pneumokokkenpolysaccharide serotype 1 <sup>1,2</sup>	1 microgram
Pneumokokkenpolysaccharide serotype 4 <sup>1,2</sup>	3 microgram
Pneumokokkenpolysaccharide serotype 5 <sup>1,2</sup>	1 microgram
Pneumokokkenpolysaccharide serotype 6B <sup>1,2</sup>	1 microgram
Pneumokokkenpolysaccharide serotype 7F <sup>1,2</sup>	1 microgram
Pneumokokkenpolysaccharide serotype 9V <sup>1,2</sup>	1 microgram
Pneumokokkenpolysaccharide serotype 14 <sup>1,2</sup>	1 microgram
Pneumokokkenpolysaccharide serotype 18C <sup>1,3</sup>	3 microgram
Pneumokokkenpolysaccharide serotype 19F <sup>1,4</sup>	3 microgram
Pneumokokkenpolysaccharide serotype 23F <sup>1,2</sup>	1 microgram

<sup>1</sup>Geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat 0,5 milligram Al<sup>3+</sup>

<sup>2</sup>Geconjugeerd aan proteïne D (verkregen uit niet-typeerbare *Haemophilus influenzae*) dragereiwit  
9-16 microgram

<sup>3</sup>Geconjugeerd aan tetanustoxoïd dragereiwit 5-10 microgram

<sup>4</sup>Geconjugeerd aan difterietoxoïd dragereiwit 3-6 microgram

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie (injectie).  
Het vaccin is een troebele, witte suspensie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Actieve immunisatie tegen invasieve ziekten, pneumonie en acute otitis media veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* bij zuigelingen en kinderen vanaf de leeftijd van 6 weken tot 5 jaar. Zie rubrieken 4.4 en 5.1 voor informatie over bescherming tegen specifieke pneumokokkenserotypen.

Het gebruik van Synflorix dient te worden bepaald op basis van officiële aanbevelingen waarbij rekening wordt gehouden met de impact op pneumokokkenziekten in verschillende leeftijdsgroepen en met de variabiliteit van de epidemiologie in verschillende geografische gebieden.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De immunisatieschema's voor Synflorix dienen gebaseerd te zijn op officiële aanbevelingen.

## **Zuigelingen van 6 weken tot 6 maanden**

### Primaire schema met 3 doses

De aanbevolen immunisatieserie bestaat, om optimale bescherming te waarborgen, uit vier doses, elk van 0,5 ml. De primaire zuigelingenserie bestaat uit drie doses, de eerste dosis gewoonlijk gegeven op de leeftijd van 2 maanden en met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. De eerste dosis mag ook al bij 6 weken worden gegeven. Een booster dosis (4<sup>e</sup>) wordt aanbevolen ten minste 6 maanden na de laatste dosis van de primaire serie, bij voorkeur tussen de 12<sup>e</sup> en 15<sup>e</sup> levensmaand (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

### Primaire schema met 2 doses

Als Synflorix wordt toegediend als onderdeel van een routinematig immunisatieprogramma voor zuigelingen, kan ook een schema dat bestaat uit 3 doses, elk van 0,5 ml worden gegeven. De eerste dosis kan worden toegediend vanaf een leeftijd van 2 maanden met een tweede dosis twee maanden later. Een booster dosis (3<sup>e</sup>) wordt minimaal 6 maanden na de laatste dosis van de primaire serie aanbevolen (zie rubriek 5.1).

## **Prematuren (geboren tussen 27-36 weken zwangerschap)**

Bij premature zuigelingen geboren na minimaal 27 weken zwangerschap bestaat de aanbevolen immunisatieserie uit vier doses elk van 0,5 ml. Het primaire zuigelingenschema bestaat uit drie doses waarbij de eerste dosis op de leeftijd van 2 maanden wordt gegeven met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. Een booster dosis (4<sup>e</sup>) wordt minimaal 6 maanden na de laatste dosis van de primaire serie aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

## **Ongevaccineerde baby's en kinderen $\geq$ 7 maanden oud**

- Zuigelingen van 7 tot 11 maanden: het vaccinatieschema bestaat uit twee primaire doses à 0,5 ml met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. Een booster dosis (3<sup>e</sup>) wordt aanbevolen in het tweede levensjaar met een interval van ten minste 2 maanden na de laatste primaire dosis.
- Kinderen van 12 maanden tot 5 jaar: het vaccinatieschema bestaat uit twee doses à 0,5 ml met een interval van ten minste 2 maanden tussen de doses.

Het wordt aanbevolen dat personen die een eerste dosis Synflorix krijgen toegediend de vaccinatieluur met Synflorix afmaken.

## **Pediatrische patiënten**

De veiligheid en werkzaamheid van Synflorix bij kinderen ouder dan 5 jaar is nog niet vastgesteld.

### Wijze van toediening

Het vaccin dient te worden toegediend als intramusculaire injectie. De voorkeurplaatsen zijn het anterolaterale gedeelte van de dij bij zuigelingen of de deltapier van de bovenarm bij jonge kinderen.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) of voor één van de dragereiwitten.

Net als bij andere vaccins dient de toediening van Synflorix te worden uitgesteld bij personen die aan een acute, ernstige en met koorts gepaard gaande ziekte lijden. De aanwezigheid van een lichte infectie, zoals een verkoudheid, is geen contra-indicatie.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals met alle injecteerbare vaccins, dient te allen tijde adequate medische behandeling en toezicht direct beschikbaar te zijn voor het geval er zich na toediening van het vaccin een zeldzame anafylactische reactie voordoet.

Het potentiële risico op apneu en de noodzaak van ademhalingscontrole gedurende 48-72 uur moet overwogen worden bij toediening van de primaire immunisatieserie aan zeer premature kinderen (geboren  $\leq 28^{\text{ste}}$  week van de zwangerschap), vooral bij kinderen met een voorgeschiedenis van onvoldoende rijping van de longen. Aangezien het voordeel van vaccinatie groot is bij deze groep kinderen moet de vaccinatie niet worden onthouden of uitgesteld.

Synflorix mag in geen geval intravasculair of intradermaal worden toegediend. Er zijn geen gegevens beschikbaar over subcutane toediening van Synflorix.

Bij kinderen van 2 jaar en ouder kan syncope (flauwvallen) voorkomen na, of zelfs voor, elke vaccinatie door een psychogene reactie op de injectie met een naald. Het is belangrijk dat er maatregelen worden genomen om verwondingen als gevolg van het flauwvallen te voorkomen.

Zoals bij intramusculaire vaccins moet Synflorix met voorzichtigheid worden toegediend aan personen met trombocytopenie of enig andere coagulatieaandoening, aangezien bij deze patiënten een bloeding kan ontstaan na een intramusculaire toediening.

Officiële aanbevelingen voor de immunisatie tegen difterie, tetanus en *Haemophilus influenzae* type b dienen tevens te worden gevolgd.

Er is onvoldoende bewijs dat Synflorix tegen andere pneumokokkenserotypen beschermt dan die in het vaccin zijn opgenomen behalve het kruisreactieve serotype 19A (zie rubriek 5.1) of tegen niet-typeerbare *Haemophilus influenzae*. Synflorix biedt geen bescherming tegen andere micro-organismen.

Zoals bij alle vaccins kan het zijn dat Synflorix niet alle gevaccineerden beschermt tegen invasieve pneumokokkenziekten, pneumonie of otitis media veroorzaakt door de serotypen in het vaccin en het kruisreactieve serotype 19A. Aangezien otitis media en pneumonie worden veroorzaakt door vele andere organismen dan de pneumokokkenserotypen die door het vaccin gerepresenteerd worden, wordt verder verwacht dat de bescherming tegen deze ziekten beperkt is en aanzienlijk lager is dan de bescherming tegen invasieve ziekten die worden veroorzaakt door de serotypen in het vaccin en het serotype 19A (zie rubriek 5.1).

Klinisch onderzoek toonde aan dat Synflorix een immuunrespons induceerde op alle tien serotypen die aanwezig zijn in het vaccin, maar dat de intensiteit van de respons tussen de verschillende serotypen varieerde. De functionele immuunrespons op serotypen 1 en 5 was lager dan de respons op alle andere serotypen in het vaccin. Het is niet bekend of deze lagere functionele immuunrespons op serotypen 1 en 5 resulteert in een lagere effectieve bescherming tegen invasieve ziekten, pneumonie of otitis media veroorzaakt door deze serotypen (zie rubriek 5.1).

Synflorix is geïndiceerd voor het gebruik bij kinderen vanaf 6 weken oud tot een leeftijd van 5 jaar. Kinderen dienen het doseringsschema van Synflorix te krijgen dat behoort bij de leeftijd ten tijde van de start van het vaccinatieschema (zie rubriek 4.2). Gegevens over de veiligheid en immunogeniciteit bij kinderen van 5 jaar of ouder zijn nog niet beschikbaar.

Kinderen met een verminderde immuunrespons, of die nu veroorzaakt wordt door het gebruik van immunosuppressieve therapie, een genetische afwijking, hiv-infectie of een andere oorzaak, kunnen een verminderde antilichaamrespons hebben op vaccinatie.

Gegevens over veiligheid en immunogeniciteit bij kinderen met een verhoogd risico op pneumokokkeninfecties (bijv. sikkelcel-aandoening, congenitale en verworven miltdisfunctie, hiv-

infectie, maligniteiten, nefrotisch syndroom) zijn nog niet beschikbaar voor Synflorix. Vaccinatie van hoog-risicogroepen moet per individueel geval worden beoordeeld (zie rubriek 4.2).

Kinderen jonger dan 2 jaar oud moeten de voor hun leeftijd juiste schema's Synflorix vaccinaties krijgen (zie rubriek 4.2). Het gebruik van een pneumokokkenconjugaatvaccin vervangt het gebruik van een 23-valent pneumokokken polysaccharidevaccin niet bij kinderen vanaf 2 jaar met aandoeningen (zoals sikkelcelaanandoening, asplenie, hiv-infectie, een chronische ziekte of die immuungecompromitteerd zijn). Dit stelt ze bloot aan een hoger risico op een invasieve ziekte door *Streptococcus pneumoniae*. In elk aanbevolen geval dienen kinderen die een risico lopen en die ouder zijn dan 24 maanden oud en die al geprimeerd zijn met Synflorix, het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin te krijgen.

Het interval tussen de toediening van het pneumokokkenconjugaatvaccin (Synflorix) en het 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin dient niet minder dan 8 weken te bedragen. Er zijn geen gegevens beschikbaar die aangeven dat de toediening van een pneumokokkenpolysaccharidevaccin aan kinderen die met Synflorix gevaccineerd zijn, zouden kunnen resulteren in hyporesponsiviteit op volgende doses pneumokokkenpolysaccharide- of op het pneumokokkenconjugaatvaccin.

Profylactische toediening van antipyretica vóór of direct na de toediening van vaccins kan de incidentie en intensiteit van koortsreacties na vaccinatie verminderen. Klinische gegevens verkregen met paracetamol en ibuprofen tonen aan dat het profylactisch gebruik van paracetamol het aantal koortsgevallen zou kunnen verminderen, terwijl het profylactische gebruik van ibuprofen een beperkt effect op het verminderen van de koortsgevallen laat zien. De klinische gegevens tonen aan dat paracetamol de immuunrespons op Synflorix zou kunnen reduceren. Echter, de klinische relevantie van deze waarneming is niet bekend.

Het gebruik van profylactische antipyretische geneesmiddelen wordt aanbevolen:

- voor alle kinderen die Synflorix tegelijkertijd krijgen toegediend met vaccins die 'whole cell' pertussis bevatten vanwege het meer voorkomen van koortsreacties (zie rubriek 4.8)
- voor kinderen met epileptische stoornissen of kinderen met een voorgeschiedenis van koortsstuipen

Antipyretische behandeling dient te worden gestart in overeenstemming met de plaatselijke behandelrichtlijnen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Gebruik met andere vaccins

Synflorix kan gelijktijdig worden toegediend met elk van de volgende monovalente of combinatievaccins (inclusief DTaK-HBV-IPV/Hib en DTwK-HBV/Hib): difterie-tetanus-acellulair kinkhoestvaccin (DTaK), hepatitis-B-vaccin (HBV), geïnactiveerd poliovaccin (IPV), Haemophilus influenzae type-b-vaccin (Hib), difterie-tetanus-whole cell kinkhoestvaccin (DTwK), bof-mazelen-rode hondvaccin (BMR), waterpokkenvaccin, meningokokkenserogroep-C-conjugaatvaccin (CRM<sub>197</sub> en TT-conjugaten), meningokokkenserogroepen-A-, C-, W-135- en Y-conjugaatvaccins (TT-conjugaat), oraal poliovaccin (OPV) en oraal rotavirusvaccin. Verschillende injecteerbare vaccins dienen altijd op verschillende injectieplaatsen te worden toegediend.

Klinische studies hebben aangetoond dat de immuunrespons en het veiligheidsprofiel van gelijktijdig toegediende vaccins niet beïnvloed werden, met uitzondering van de respons op het geïnactiveerd poliovirus type 2, waarvoor inconsistente resultaten werden gezien in verschillende studies (seroprotectie spreiding van 78% tot 100%). Verder werden er lagere geometrische gemiddelde antilichaam concentraties (GMC) en opsonofagocytose assay geometrische gemiddelde titers (OPA GMT) waargenomen voor één pneumokokkenserotype (18 C) wanneer de meningokokkenserogroepen-A-, C-, W-135- en Y-conjugaatvaccins (TT-conjugaat) samen met een booster dosis van Synflorix werden toegediend gedurende het tweede levensjaar van kinderen die zijn geprimeerd met 3 doses van Synflorix. Er is geen impact van de gelijktijdige toediening op de andere negen pneumokokkenserotypes. Er werd een versterking van de antilichaamrespons op Hib-TT-

conjugaat, difterie en tetanusantigenen waargenomen. De klinische relevantie van deze waarnemingen is niet bekend.

#### Gebruik met systemische immunosuppressiva

Net als met andere vaccins kan het zijn dat bij patiënten die een immunosuppressieve therapie ontvangen geen adequate respons wordt bereikt.

#### Gebruik met profylactisch toegediende antipyretica

Zie rubriek 4.4.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Synflorix is niet bestemd voor het gebruik bij volwassenen. Er zijn geen gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap of borstvoeding en er zijn geen voortplantingsstudies bij dieren uitgevoerd.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Niet van toepassing.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

Beoordeling van de veiligheid van Synflorix is gebaseerd op klinische studies waarin 63.905 doses Synflorix zijn toegediend aan 22.429 gezonde kinderen en 137 prematuur geboren kinderen als primaire vaccinatie. Bovendien ontvingen 19.466 kinderen en 116 prematuur geboren kinderen een booster dosis Synflorix in het tweede levensjaar.

Veiligheid is ook bepaald bij 435 niet eerder gevaccineerde kinderen van 2 tot 5 jaar oud waarvan 285 kinderen 2 doses van Synflorix kregen.

In alle studies werd Synflorix gelijktijdig toegediend met de aanbevolen kindervaccinaties.

Bij zuigelingen waren de meest voorkomende bijwerkingen die optraden na primaire vaccinatie roodheid op de injectieplaats (na  $\pm$  41% van alle doses) en prikkelbaarheid (na  $\pm$  55% van alle doses). Na een boostervaccinatie waren de meest voorkomende bijwerkingen ook pijn op de injectieplaats en prikkelbaarheid, wat respectievelijk in  $\pm$  51% en  $\pm$  53% van de gevallen voorkwam. De meerderheid van deze bijwerkingen was mild tot matig en was niet langdurig van aard.

Er werd geen toename van de incidentie of ernst van bijwerkingen waargenomen bij opeenvolgende doseringen in het primaire vaccinatieschema.

Lokale reactogeniciteit tijdens het primaire vaccinatieschema was vergelijkbaar bij zuigelingen < 12 maanden oud en kinderen van > 12 maanden oud met uitzondering van injectieplaatspijn waarvoor de incidentie steeg met de leeftijd: pijn werd gemeld bij meer dan 39% van de zuigelingen < 12 maanden oud en bij meer dan 58% van de kinderen > 12 maanden oud.

Na boostervaccinatie hadden kinderen > 12 maanden oud een grotere kans op injectieplaatsreacties vergeleken met de percentages die werden gezien bij kinderen tijdens de primaire reeks met Synflorix.

Na een catch-up vaccinatie bij kinderen van 12 tot 23 maanden oud werd urticaria vaker (soms) gemeld vergeleken met de frequentie waargenomen bij kinderen gedurende een eerste en booster vaccinatie.

De reactogeniciteit was hoger bij kinderen die tegelijkertijd 'whole cell' pertussisvaccins kregen toegediend. In een klinische studie ontvingen kinderen of Synflorix (N= 603) of

7-valent Prevenar (N=203) tegelijkertijd met een DTwK-vaccin. Na het primaire vaccinatieschema werd koorts van  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  en  $> 39^{\circ}\text{C}$  gemeld bij respectievelijk 86,1% en 14,7% van de kinderen die met Synflorix waren gevaccineerd en bij 82,9% en 11,6% van de kinderen die met 7-valent Prevenar waren gevaccineerd.

In vergelijkende klinische studies viel de incidentie van lokale en algemene bijwerkingen die binnen 4 dagen na elke vaccinatie werden gerapporteerd binnen dezelfde range als na vaccinatie met 7-valent Prevenar.

### ***Tabel met bijwerkingen***

Bijwerkingen (voor alle leeftijdsgroepen) die op zijn minst mogelijk gerelateerd zijn aan vaccinatie zijn categorisch ingedeeld naar frequentie.

Frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Ze er vaak:	( $\geq 1/10$ )
Vaak:	( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )
Soms:	( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ )
Zelden:	( $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$ )
Ze er zelden:	( $< 1/10.000$ )

<b>Systeem/Orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Klinische studies</b>		
Immuunsysteemaandoeningen	zelden	allergische reacties (zoals allergische dermatitis, atopische dermatitis, eczeem)
	zeer zelden	angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	zeer vaak	verlies van eetlust
Psychische stoornissen	zeer vaak	prikkelbaarheid
	soms	abnormaal huilen
Zenuwstelselaandoeningen	zeer vaak	slaperigheid
	zelden	koortsstuipen en stuipen
Vasculaire aandoeningen	zeer zelden	ziekte van Kawasaki
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	soms	apneu bij zeer premature kinderen ( $\leq 28$ weken zwangerschap) (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	soms	diarree, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	soms	rash
	zelden	urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zeer vaak	pijn, roodheid, zwelling op de injectieplaats, koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rectaal (leeftijd $< 2$ jaar)
	vaak	injectieplaatsreacties, zoals induratie, koorts $> 39^{\circ}\text{C}$ rectaal (leeftijd $< 2$ jaar)
	soms	injectieplaatsreacties, zoals hematoom op de injectieplaats, hemorragie en nodule
<i>Extra bijwerkingen gemeld na een boostervaccinatie van de eerste reeks en/of catch-up vaccinatie:</i>		
Zenuwstelselaandoeningen	soms	hoofdpijn (leeftijd 2 tot 5 jaar)
Maagdarmstelselaandoeningen	soms	misselijkheid (leeftijd 2 tot 5 jaar)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak	koorts $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rectaal (leeftijd 2 tot 5 jaar)
	soms	injectieplaatsreacties zoals pruritus, koorts $> 40^{\circ}\text{C}$ rectaal (leeftijd $< 2$ jaar), koorts $> 39^{\circ}\text{C}$ rectaal (leeftijd 2 tot 5 jaar), diffuse zwelling van het gevaccineerde ledemaat, soms inclusief het naastgelegen gewricht
<b>Postmarketing ervaring</b>		
Immuunsysteemaandoeningen	zeer zelden	anafylaxie
Zenuwstelselaandoeningen	zelden	hypotone-hyporesponsieve episode

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: pneumokokkenvaccins, ATC-code: J07AL52

#### **1. Epidemiologische data**

De 10 pneumokokkenserotypen in dit vaccin vertegenwoordigen de voornaamste ziekteveroorzakende serotypen in Europa en omvatten circa 56% tot 90% van de invasieve pneumokokkenziekten (IPD) bij kinderen < 5 jaar oud. In deze leeftijdsgroep zijn de serotypen 1, 5 en 7F verantwoordelijk voor 3,3% tot 24,1% van alle IPD, afhankelijk van het onderzochte land en tijdsperiode.

Pneumonie van verschillende etiologie is een belangrijke oorzaak van morbiditeit en sterfte bij kinderen wereldwijd. Uit prospectieve studies wordt geschat dat 30-50% van de gevallen van pneumonie worden veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae*.

Acute otitis media (AOM) is een gewone kinderziekte met verschillende etiologieën. Bacteriën kunnen verantwoordelijk zijn voor 60-70% van de klinische episoden van AOM. *Streptococcus pneumoniae* en niet-typeerbare *Haemophilus influenzae* (NTHi) zijn wereldwijd de meest voorkomende oorzaken van bacteriële AOM.

#### **2. Werkzaamheid en effectiviteit in klinische studies**

In een grootschalige fase III/IV, dubbelblinde, clustergerandomiseerde, gecontroleerde klinische studie in Finland (FinIP) werden kinderen gerandomiseerd in 4 groepen, gebaseerd op de twee kindervaccinatieschema's [primair schema met 2 doses (3, 5 maanden oud) of 3 doses (3, 4, 5 maanden oud) gevolgd door een booster dosis vanaf 11 maanden oud] die Synflorix (2/3<sup>e</sup> van de clusters) of hepatitisvaccins als controle (1/3<sup>e</sup> van de clusters) kregen. In de catch-up cohorten kregen kinderen van 7 tot 11 maanden oud als eerste vaccindosis Synflorix of het hepatitis B-controle vaccin volgens een primair schema met 2 doses, gevolgd door een booster dosis. Kinderen tussen 12 en 18 maanden oud kregen als eerste vaccindosis 2 doses van ofwel Synflorix of een hepatitis-A-controle vaccin. De gemiddelde follow-up vanaf eerste vaccinatie was 24 tot 28 maanden voor invasieve ziekte en in het ziekenhuis gediagnosticeerde pneumonie. In een genest onderzoek werden kinderen gevolgd tot maximaal ongeveer 21 maanden oud om de impact op nasofaryngeaal dragerschap en door de arts gediagnosticeerde AOM, gemeld door de ouders, te beoordelen.

In een grootschalige fase III, gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study – COMPAS) die werd uitgevoerd in Argentinië, Panama en Columbia, kregen gezonde kinderen van 6 tot 16 weken oud Synflorix of hepatitis-B-controle vaccin op een leeftijd van 2, 4 en 6 maanden oud, gevolgd door respectievelijk Synflorix of hepatitis-A-controle vaccin op een leeftijd van 15 tot 18 maanden oud.

#### **2.1 Invasieve pneumokokkenziekten (IPD, waaronder sepsis, meningitis, bacteriële pneumonie en bacteriëmie)**

*Effectiviteit/werkzaamheid in het kindercohort jonger dan 7 maanden bij inclusie*

De vaccineffectiviteit of -werkzaamheid van Synflorix (VE) op het voorkomen van IPD, vastgesteld door middel van kweek en veroorzaakt door de pneumokokkenserotypen van het vaccin, is aangetoond na een 2+1 of 3+1 vaccinatieschema in FinIP of een 3+1 schema in COMPAS (zie tabel 1).



**Tabel 1: Aantal IPD-gevallen veroorzaakt door vaccinserotypen en vaccineffectiviteit (FinIP) of werkzaamheid (COMPAS) bij kinderen jonger dan 7 maanden bij inclusie die minimaal 1 dosis hebben ontvangen (totaal cohort gevaccineerde kinderen)**

Type IPD	FinIP					COMPAS		
	Aantal IPD-gevallen			VE (95% BI)		Aantal IPD-gevallen		VE (95% BI)
	Synflorix 3+1 schema N	Synflorix 2+1 schema N	Controle <sup>(2)</sup> N	3+1 schema	2+1 schema	Synflorix 3+1 schema N	Controle N	3+1 schema
	10.273	10.054	10.200			11.798	11.799	
Vaccin serotype IPD <sup>(1)</sup>	0	1	12	100% <sup>(3)</sup> (82,8; 100)	91,8% <sup>(4)</sup> (58,3; 99,6)	0	18	100% <sup>(5)</sup> (77,3; 100)
Serotype 6B IPD	0	0	5	100% (54,9; 100)	100% (54,5; 100)	0	2	-
Serotype 14 IPD	0	0	4	100% (39,6; 100)	100% (43,3; 100)	0	9	100% (49,5; 100)

IPD Invasieve pneumokokkenziekten

VE Vaccineffectiviteit (FinIP) of -werkzaamheid (COMPAS)

N Aantal kinderen per groep

BI Betrouwbaarheidsinterval

- (1) In FinIP werden naast serotypen 6B en 14 in de door kweek vastgestelde IPD-gevallen de vaccinserotypen 7F (1 geval in de clusters die Synflorix 2+1 kregen), 18C, 19F en 23F (1 geval van elk in de controleclusters) aangetroffen. In COMPAS werden de vaccinserotypen 5 (2 gevallen), 18C (4 gevallen) en 23F (1 geval) aangetroffen in de controlegroep naast serotypen 6B en 14.
- (2) De twee groepen van controleclusters van kinderen zijn samengevoegd
- (3) p-waarde < 0,0001
- (4) p-waarde = 0,0009
- (5) in het ATP-cohort bedroeg VE 100% (95% BI; 74,3-100; 0 versus 16 gevallen)

In FinIP was de totale waargenomen vaccineffectiviteit tegen IPD, vastgesteld door middel van kweek, 100% (95%-BI; 85,6-100; 0 versus 14 gevallen) voor het 3+1 schema, 85,8% (95%-BI; 49,1-97,8; 2 versus 14 gevallen) voor het 2+1 schema en 93,0% (95%-BI; 74,9-98,9; 2 versus 14 gevallen) ongeacht het primaire vaccinatieschema. In COMPAS bedroeg dit 66,7% (95% BI; 21,8-85,9; 7 versus 21 gevallen).

### *Effectiviteit na catch-up immunisatie*

Onder de 15.447 kinderen in de cohorten die catch-upvaccinaties kregen, waren geen door middel van kweek vastgestelde IPD-gevallen in de Synflorix-groepen, terwijl er 5 IPD-gevallen veroorzaakt door vaccinserotypen zijn waargenomen in de controlegroepen (serotypen 4, 6B, 7F, 14 en 19F).

## **2.2 Pneumonie**

Werkzaamheid tegen pneumonie is bepaald in COMPAS. De gemiddelde duur van follow-up van twee weken na de derde dosis in het ATP-cohort was 23 maanden (variërend van 0 tot 34 maanden) voor de interim-analyse (IA) en 30 maanden (variërend van 0 tot 44 maanden) voor de eind-van-de-studie-analyse. Aan het eind van deze IA of eind-van-de-studie-ATP-follow-upperiode was de gemiddelde leeftijd respectievelijk 29 maanden (variërend van 4 tot 41 maanden) en 36 maanden (variërend van 4 tot 50 maanden). Het percentage personen dat een booster-dosis in het ATP-cohort ontving, was 92,3% in beide analyses.

Werkzaamheid van Synflorix tegen eerste episodische van waarschijnlijke bacteriële community-acquired pneumonie (CAP) voorkomend twee weken na toediening van de derde dosis is aangetoond in het ATP-cohort (p-waarde ≤ 0,002) in de interim-analyse (gebeurtenisgedreven; primaire

doelstelling). Waarschijnlijke bacteriële CAP (B-CAP) is gedefinieerd als radiologisch bevestigde CAP-gevallen met of alveolaire consolidatie/pleurale effusie op de röntgenfoto van de borst of met niet-alveolaire infiltraten, maar met C-reactieve proteïne (CRP)  $\geq 40$  mg/l.

De werkzaamheid van het vaccin tegen B-CAP waargenomen in deze interim-analyse, wordt hieronder weergegeven (tabel 2).

**Tabel 2: Aantallen en percentages van personen met eerste episoden van B-CAP voorkomend vanaf twee weken na toediening van de derde dosis Synflorix of controlevaccin en werkzaamheid van het vaccin (ATP-cohort)**

Synflorix N=10.295		Controlevaccin N=10.201		Werkzaamheid van het vaccin
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	2,3%	304	3,0%	22,0% (95% BI: 7,7; 34,2)

N aantal personen per groep

n/% aantal/percentage personen dat een eerste episode van B-CAP meldde vanaf twee weken na de toediening van de derde dosis

BI betrouwbaarheidsinterval

In de interim-analyse (ATP-cohort) was de werkzaamheid van het vaccin tegen de eerste episoden van CAP met alveolaire consolidatie of pleurale effusie (C-CAP, WHO-definitie) 25,7% (95% BI: 8,4; 39,6) en tegen eerste episoden van klinisch verdachte CAP verwezen voor een röntgenfoto 6,7% (95% BI: 0,7; 12,3).

In de eind-van-de-studie-analyse (ATP-cohort) was de werkzaamheid van het vaccin (eerste episode) tegen B-CAP 18,2% (95% BI: 4,1; 30,3), tegen C-CAP 22,4% (95% BI: 5,7; 36,1) en tegen klinisch verdachte CAP verwezen voor röntgenfoto 7,3% (95% BI: 1,6; 12,6). De werkzaamheid was 100% (95% BI: 41,9; 100) tegen bacteriële pneumokokkenpneumonie of empyeem als gevolg van vaccinserotypen. De bescherming tegen B-CAP voor een booster dosis en tijdens of na een booster dosis was respectievelijk 13,6% (95% BI: -11,3; 33,0) en 21,7% (95% BI: 3,4; 36,5). Voor C-CAP was dit respectievelijk 15,1% (95% BI: -15,5; 37,6) en 26,3% (95% BI: 4,4; 43,2).

De reductie in B-CAP en C-CAP was het grootst bij kinderen < 36 maanden oud (werkzaamheid van het vaccin van respectievelijk 20,6% (95% BI: 6,5; 32,6) en 24,2% (95% BI: 7,4; 38,0)).

Werkzaamheidsresultaten van het vaccin bij kinderen > 36 maanden oud suggereren een waarschuwing voor bescherming. De persistentie van bescherming tegen B-CAP en C-CAP na de leeftijd van 36 maanden is momenteel niet vastgesteld.

De resultaten van de COMPAS-studie die is uitgevoerd in Latijns-Amerika, moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd als gevolg van mogelijke verschillen in de epidemiologie van pneumonie op verschillende geografische locaties.

In de FinIP-studie was de vaccineffectiviteit in het reduceren van in het ziekenhuis gediagnosticeerde pneumoniegevallen (geïdentificeerd gebaseerd op de ICD 10-codes voor pneumonie) 26,7% (95% BI: 4,9; 43,5) in het 3+1 zuigelingenschema en 29,3% (95% BI: 7,5; 46,3) in het 2+1 zuigelingenschema. Voor catch-upvaccinatie bedroeg de effectiviteit van het vaccin 33,2% (95% BI: 3,0; 53,4) in het 7-11 maandencohort en 22,4% (95% BI: -8,7; 44,8) in het 12-18 maandencohort.

### **2.3 Acute otitis media (AOM)**

Twee werkzaamheidsstudies, COMPAS en POET (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial) zijn uitgevoerd met pneumokokkenconjugaatvaccins die eiwit D bevatten: respectievelijk Synflorix en een 11-valent conjugaatonderzoeksvaccin (dat bovendien serotype 3 bevatte).

In COMPAS werden 7.214 personen [Totaal Gevaccineerd Cohort (Total Vaccinated Cohort, TVC)] geïncubeerd in de AOM-werkzaamheidsanalyse waarbij er 5.989 personen tot de ATP-cohort behoorden (tabel 3).

**Tabel 3: Vaccinwerkzaamheid tegen AOM<sup>(1)</sup> in COMPAS**

Type of oorzaak AOM	Vaccinwerkzaamheid (95% BI)
	ATP <sup>(2)</sup>
Klinische AOM	16,1% (-1,1; 30,4) <sup>(3)</sup>
Elk pneumokokkenserotype	56,1% (13,4; 77,8)
10 pneumokokkenvaccinserotypen	67,1% (17,0; 86,9)
Niet-typeerbare <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	15,0% <sup>(4)</sup> (-83,8; 60,7)

BI Betrouwbaarheidsinterval

(1) Eerste episode

(2) Follow-upperiode van maximaal 40 maanden vanaf 2 weken na de derde primaire dosis

(3) Niet statistisch significant volgens van de voren gedefinieerde criteria (eenzijdig  $p=0,032$ ). In de TVC-cohort was de vaccinwerkzaamheid tegen een eerste klinische AOM-episode echter 19% (95% BI: 4,4; 31,4).

(4) Niet statistisch significant.

In een andere, grote, gerandomiseerde, dubbelblinde studie (POET) die in Tsjechië en in Slowakije is uitgevoerd, kregen 4.907 zuigelingen (ATP-cohort) of een 11-valent onderzoeksvaccin (11Pn-PD) dat de 10 serotypen uit Synflorix bevatte (samen met serotype 3, waarvan de werkzaamheid niet werd aangetoond) of een controlevaccin (hepatitis-A-vaccin) volgens een 3, 4, 5 en 12-15 maanden vaccinatieschema.

De werkzaamheid van 11Pn-PD tegen een eerste AOM-episode, veroorzaakt door een serotype aanwezig in het vaccin, was 52,6% (95% -BI: 35,0; 65,5). Serotype specifieke werkzaamheid tegen de eerste AOM-episode werd aangetoond voor serotypen 6B (86,5%, 95% -BI: 54,9; 96,0), 14 (94,8%, 95% -BI: 61,0; 99,3), 19F (43,3%, 95% -BI: 6,3; 65,4) en 23F (70,8%, 95% -BI: 20,8; 89,2). Voor de andere vaccin serotypen was het aantal AOM-gevallen te klein om conclusies ten aanzien van de werkzaamheid te trekken. De werkzaamheid tegen alle door pneumokokken veroorzaakte AOM-episoden was 51,5% (95% -BI: 36,8; 62,9). De werkzaamheid van het vaccin tegen de eerste NTHi-AOM-episode bedroeg 31,1% (95% BI: -3,7; 54,2, niet significant). De werkzaamheid tegen elke NTHi-AOM-episode bedroeg 35,3% (95% BI: 1,8; 57,4). De geschatte werkzaamheid van het vaccin tegen een klinische episode van otitis media ongeacht de etiologie was 33,6% (95% -BI: 20,8; 44,3%).

Op basis van immunologische 'bridging' van de functionele vaccinrespons (OPA) van Synflorix met de 11-valente formulering die gebruikt werd in de POET-studie, is de verwachting dat Synflorix dezelfde bescherming zal geven tegen pneumokokken AOM.

Er werd geen toename in de AOM-incidentie te wijten aan andere bacteriële pathogenen of niet-vaccin/niet-vaccingerelateerde serotypen gezien in zowel de COMPAS- (gebaseerd op de paar gerapporteerde gevallen) of de POET-studie.

De werkzaamheid tegen een door de arts gediagnosticeerde AOM gemeld door ouders is bestudeerd in de geneste studie binnen de FinIP-studie. De vaccinwerkzaamheid bedroeg 6,1% (95% BI: -2,7; 14,1) voor het 3+1 schema en 7,4% (95% BI -2,8; 16,6) voor het 2+1 schema voor dit AOM-eindpunt in de cohort gevaccineerde zuigelingen.

## **2.4 Impact op nasofaryngeaal dragerschap (nasopharyngeal carriage, NPC)**

Het effect van Synflorix op nasofaryngeaal dragerschap is onderzocht in 2 dubbelblinde gerandomiseerde studies met gebruik van een inactieve controle: in de geneste studie FinIP in Finland (5.023 personen) en in COMPAS (1.700 personen).

In zowel de COMPAS als de geneste Finse studie verminderde Synflorix significant vaccin-type dragerschap met een overduidelijke toename in niet-vaccin (met uitzondering van vaccin-gerelateerde) serotypen waargenomen na booster. De resultaten waren niet statistisch significant over alle analyses in COMPAS. Dit bij elkaar genomen resulteerde in een trend van een afname in totaal pneumokokkendragerschap.

In beide studies waren er significante afnamen in individuele serotypen 6B en 19F. In de geneste Finse studie werd eveneens een significante afname waargenomen voor individuele serotypen 14, 23F en, in het primaire 3-dosesschema, voor het kruisreactieve serotype 19A.

## **3. Effectiviteit in postmarketing surveillance**

In Brazilië werd Synflorix toegevoegd aan het nationale vaccinatieprogramma (NIP, national immunization programme) door gebruik te maken van een 3+1 schema bij zuigelingen (bij 2, 4 en 6 maanden oud en een boosterdosering bij 12 maanden) met een inhaalcampagne voor kinderen tot 2 jaar oud. Gebaseerd op bijna 3 jaar surveillance na de introductie van Synflorix werd in een gematchte casecontrolestudie een significante afname gemeld in een door kweek of door PCR bevestigde IPD door elk vaccinsertype, en IPD door individuele serotypen 6B, 14 en 19A.

**Tabel 4: Samenvatting van effectiviteit van Synflorix bij IPD in Brazilië**

<b>Typen IPD<sup>(1)</sup></b>	<b>Aangepaste effectiviteit<sup>(2)</sup> % (95% BI)</b>
Elk vaccinsertype IPD <sup>(3)</sup>	83,8% (65,9;92,3)
- invasieve pneumonie of bacteriëmie	81,3% (46,9;93,4)
- meningitis	87,7% (61,4;96,1)
IPD door individuele serotypen <sup>(4)</sup>	
- 6B	82,8% (23,8;96,1)
- 14	87,7% (60,8;96,1)
- 19A	82,2% (10,7;96,4)

(1) Door kweek of door PCR bevestigde IPD

(2) De aangepaste effectiviteit vertegenwoordigt het afnamepercentage in IPD in de met Synflorix gevaccineerde groep vergeleken met de niet-gevaccineerde groep, die ter controle op versturende factoren werd gebruikt.

(3) Door kweek of door PCR bevestigde gevallen voor serotypen 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F en 23F waren meegenomen in de analyse.

(4) Individuele serotypen waarvoor statistische significantie werd bereikt in de effectiviteitsanalyse als controle op versturende factoren (geen aanpassing uitgevoerd voor multipliciteit).

In Finland werd Synflorix aan het nationale vaccinatieprogramma toegevoegd met een 2+1 schema bij zuigelingen (bij 3 en 5 maanden oud en een boosterdosering bij 12 maanden) zonder inhaalcampagne. Een vergelijking van voor en na het nationale vaccinatieprogramma suggereert een significante afname in de incidentie van elke door kweek bevestigde IPD, of elk vaccinsertype IPD en IPD door serotype 19A.

**Tabel 5: Incidentie van IPD en de corresponderende afnamepercentages in Finland**

IPD	Incidentie per 100.000 persoonjaren		Relatieve afnamepercentages <sup>(1)</sup> % (95% BI)
	Voor NIP	Na NIP	
Elke door kweek bevestigde	62,9	12,9	80% (72;85)
Elk vaccinserotype <sup>(2)</sup>	49,1	4,2	92% (86;95)
Serotype 19A	5,5	2,1	62% (20;85)

(1) Het relatieve afnamepercentage laat zien hoeveel de incidentie van IPD bij kinderen van ≤5 jaar oud was afgenomen in het Synflorix-cohort (gedurende 3 jaar na NIP introductie gevolgd) vergeleken met voor leeftijd en seizoen aangepaste niet-gevaccineerde historische cohorten (ieder cohort werd gedurende periodes van 3 jaar gevolgd voordat Synflorix aan het NIP werd toegevoegd).

(2) Door kweek bevestigde gevallen voor serotypen 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F en 23F waren opgenomen in de analyse.

In Quebec, Canada, werd Synflorix geïntroduceerd in het immunisatieprogramma voor kinderen (primair schema met 2 doses voor kinderen jonger dan 6 maanden en een booster dosis na 12 maanden) na 4,5 jaar gebruik van een 7-valent Prevenar. Gebaseerd op 1,5 jaar surveillance na de introductie van Synflorix met meer dan 90% dekking in de leeftijdsgroep die voor vaccinatie in aanmerking komt werd een vermindering in de incidentie van door vaccinserotypen veroorzaakte IPD (met name door veranderingen in aandoeningen veroorzaakt door serotype 7F) waargenomen, zonder gelijktijdige toename in de incidentie van door niet-vaccinserotypen veroorzaakte IPD. In totaal was de incidentie van IPD 35/100.000 persoonjaren in de cohorten blootgesteld aan Synflorix, en 64/100.000 persoonjaren in degenen blootgesteld aan 7-valent Prevenar, wat staat voor een statistisch significant verschil ( $p=0,03$ ). Er kan geen directe oorzaak-en-effect-conclusie worden getrokken uit dit type observationele studies.

#### **4. Immunogeniciteitsdata**

##### **4.1 Immunologische non-inferioriteit ten opzicht van 7-valent Prevenar**

De beoordeling van potentiële werkzaamheid tegen IPD pre-vergunningverlening was gebaseerd op een vergelijking van immuunresponsen op de zeven serotypen die Synflorix en een ander pneumokokkenconjugaatvaccin waarvoor de beschermende werkzaamheid al eerder was beoordeeld (te weten 7-valent Prevenar), gemeen hadden, zoals aanbevolen door de WHO. Immuunresponsen op de overige drie serotypen in Synflorix zijn eveneens gemeten.

In een direct vergelijkende studie met 7-valent Prevenar werd via ELISA non-inferioriteit van de immuunrespons op Synflorix aangetoond voor alle serotypen, behalve voor 6B en 23F (bovengrens 96,5% BI rond het verschil tussen de groepen > 10%) (tabel 6). Voor serotypen 6B en 23F bereikte respectievelijk 65,9% en 81,4% van de zuigelingen die waren gevaccineerd in maand 2, 3 en 4 de antilichaamdrempel (te weten 0,20 µg/ml) één maand na de derde dosis Synflorix versus respectievelijk 79,0% en 94,1% na drie doses 7-valent Prevenar. De klinische relevantie van deze verschillen is onduidelijk, aangezien bij Synflorix werd waargenomen dat het effectief was tegen IPD veroorzaakt door serotype 6B in een dubbelblinde, cluster-gerandomiseerde klinische studie (zie tabel 1).

Het percentage gevaccineerden dat de drempel bereikte voor de drie additionele serotypen in Synflorix (1, 5 en 7F) bedroeg respectievelijk 97,3%, 99,0% en 99,5% en was ten minste even goed als de totaalrespons van het 7-valente Prevenar tegen de 7 gewone serotypen (95,8%).

**Tabel 6: Vergelijkende analyse tussen 7-valent Prevenar en Synflorix in percentage personen met antilichaamconcentraties > 0,20 µg/ml één maand na dosis 3**

Antilichaam	Synflorix		7-valent Prevenar		Verskil in % ≥ 0,20µg/ml (7-valent Prevenar minus Synflorix)		
	N	%	N	%	%	96.5% BI	
Anti-4	1106	97,1	373	100	2,89	1,71	4,16
Anti-6B	1100	65,9	372	79,0	13,12	7,53	18,28
Anti-9V	1103	98,1	374	99,5	1,37	-0,28	2,56
Anti-14	1100	99,5	374	99,5	-0,08	-1,66	0,71
Anti-18C	1102	96,0	374	98,9	2,92	0,88	4,57
Anti-19F	1104	95,4	375	99,2	3,83	1,87	5,50
Anti-23F	1102	81,4	374	94,1	12,72	8,89	16,13

Post-primaire antilichaam-GMC's bereikt met Synflorix tegen de zeven serotypen waren over het algemeen lager dan die bereikt met 7-valent Prevenar. Pre-booster GMC's (8 tot 12 maanden na de laatste primaire dosis) waren over het algemeen vergelijkbaar voor de beide vaccins. Na de booster dosis waren de GMC's bereikt met Synflorix lager voor de meeste serotypen die het gemeenschappelijk heeft met 7-valent Prevenar.

In dezelfde studie bleek Synflorix functionele antilichamen tegen alle vaccinsertypen te ontwikkelen. Voor elk van de zeven serotypen die het gemeenschappelijk had, bereikte 87,7% tot 100% van de met Synflorix gevaccineerden en 92,1% tot 100% van de met 7-valent Prevenar gevaccineerden een maand na de derde dosis een OPA-titer ≥ 8. Het verschil tussen de beide vaccins in percentages personen met OPA-titers ≥ 8 bedroeg < 5% voor alle gemeenschappelijke serotypen, inclusief 6B en 23F. Post-primaire en post-booster geometrische gemiddelde OPA-antilichaam titers (Geometric Mean Titres, GMT's) veroorzaakt door Synflorix waren lager dan de GMT's veroorzaakt door 7-valent Prevenar voor de zeven gemeenschappelijke serotypen, behalve voor serotype 19F.

Voor de serotypen 1, 5 en 7F bedroegen de percentages met Synflorix gevaccineerden die een OPA-titer ≥ 8 bereikten respectievelijk 65,7%, 90,9% en 99,6% na de primaire vaccinatiedosis en 91,0%, 96,3% en 100% na de booster dosis. De OPA-respons voor serotypen 1 en 5 was lager in omvang dan de respons voor elk van de overige serotypen. De implicaties voor deze bevindingen voor de beschermende werkzaamheid zijn niet bekend. De respons voor serotype 7F lag in hetzelfde bereik als voor de zeven serotypen die de twee vaccins gemeenschappelijk hebben.

Het is ook aangetoond dat Synflorix een immuunrespons oproept voor het kruisreactieve serotype 19A waarbij 48,8% (95% BI:42,9; 54,7) van de gevaccineerden een maand na een booster dosis een OPA-titer bereikt ≥8.

De toediening van een vierde dosis (booster dosis) in het tweede levensjaar wekte een anamnestiche antilichaamrespons op gemeten in ELISA en OPA voor de vaccinsertypen en het kruisreactieve serotype 19A, waarmee een inductie van het immuungeheugen wordt aangetoond na de primaire driedoseskuur.

#### **4.2 Additionele immunogeniciteitsgegevens**

##### Zuigelingen van 6 weken tot 6 maanden

###### *Primaire schema met 3 doses*

In totaal hebben acht klinische studies, uitgevoerd in diverse Europese landen, Chili en op de Filipijnen, de immunogeniciteit van Synflorix geëvalueerd na een primaire vaccinatiedosis van drie doses (N=3.089) volgens verschillende vaccinatieschema's (bij een leeftijd van 6-10-14 weken, 2-3-4 maanden, 3-4-5 maanden, of 2-4-6 maanden). Een vierde (booster) dosis werd in zes klinische studies gegeven aan 1.976 proefpersonen. In het algemeen werden vergelijkbare vaccinresponsen gezien voor

de verschillende vaccinatieschema's, hoewel er iets hogere immunoresponsen werden gezien in het 2-4-6 maanden schema.

#### *Primaire schema met 2 doses*

De immunogeniciteit van Synflorix na een primair vaccinatieschema met twee of drie doses bij proefpersonen met een leeftijd van minder dan 6 maanden werd in een klinische studie geëvalueerd.

Alhoewel er geen significant verschil was tussen de twee groepen wat betreft het percentage proefpersonen met een antilichaamconcentratie van  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  (ELISA), was het percentage proefpersonen positief voor serotype 6B en 23F lager dan voor de andere vaccinserotypen (tabellen 7 en 8). Het percentage proefpersonen met OPA titers  $\geq 8$  was in de proefpersonen die de 2-doses serie kregen lager dan in de proefpersonen die de 3-doses serie kregen voor serotypen 6B, 18C, 23F (74,4%, 82,8%, 86,3% respectievelijk voor de 2-doses serie en 88,9%, 96,2%, 97,7% respectievelijk voor de 3-doses serie). In het algemeen was de aanhoudende immunorespons tot de booster dosis in de elfde levensmaand lager in de groep met de 2-doses serie. In beide schema's werd een boosterrespons voor elk vaccinserotype (tabellen 7 en 8) waargenomen indicatief voor immunologische 'priming'. Na de booster dosis werd een lager percentage proefpersonen met OPA titers  $\geq 8$  waargenomen voor serotypen 5 (87,2% versus 97,5% voor de 3-doses geprimeerde proefpersonen) en 6B (81,1% versus 90,3%) met het primaire schema met 2 doses, alle andere responsen waren vergelijkbaar.

**Tabel 7: Percentage van proefpersonen met een antilichaamconcentratie  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  een maand na het primaire schema met 2 doses en een maand na de booster dosis**

Antilichaam	$\geq 0,2\mu\text{g/mL}$ (ELISA)					
	na primaire schema			na booster dosis		
	%	95% BI		%	95% BI	
Anti-1	97,4	93,4	99,3	99,4	96,5	100
Anti-4	98,0	94,4	99,6	100	97,6	100
Anti-5	96,1	91,6	98,5	100	97,6	100
Anti-6B	55,7	47,3	63,8	88,5	82,4	93,0
Anti-7F	96,7	92,5	98,9	100	97,7	100
Anti-9V	93,4	88,2	96,8	99,4	96,5	100
Anti-14	96,1	91,6	98,5	99,4	96,5	100
Anti-18C	96,1	91,6	98,5	100	97,7	100
Anti-19F	92,8	87,4	96,3	96,2	91,8	98,6
Anti-23F	69,3	61,3	76,5	96,1	91,7	98,6

**Tabel 8: Percentage van proefpersonen met een antilichaam concentratie  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/ml}$  een maand na het primaire schema met 3 doses en een maand na de booster dosis**

Antilichaam	$\geq 0,2\mu\text{g/mL}$ (ELISA)					
	na primaire schema			na booster dosis		
	%	95% -BI		%	95% -BI	
Anti-1	98,7	95,3	99,8	100	97,5	100
Anti-4	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-5	100	97,6	100	100	97,5	100
Anti-6B	63,1	54,8	70,8	96,6	92,2	98,9
Anti-7F	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-9V	99,3	96,4	100	100	97,5	100
Anti-14	100	97,6	100	98,6	95,2	99,8
Anti-18C	99,3	96,4	100	99,3	96,3	100
Anti-19F	96,1	91,6	98,5	98,0	94,2	99,6
Anti-23F	77,6	70,2	84,0	95,9	91,3	98,5

Voor het kruisreactieve serotype 19A werden vergelijkbare ELISA-antilichaam GMC's waargenomen na het primaire schema en na de booster dosis in het 2-dosesschema (0,14  $\mu\text{g/ml}$  (95% BI: 0,12; 0,17) en 0,73  $\mu\text{g/ml}$  (95% BI: 0,58; 0,92)) en in het 3-dosesschema (0,19  $\mu\text{g/ml}$  (95% BI: 0,16; 0,24) en 0,87

µg/ml (95% BI: 0,69; 1,11)). Het percentage personen met OPA-titers  $\geq 8$  en GMT's waargenomen na het primaire schema en na de boosterdosering was lager in het 2-doseschema dan in het 3-doseschema. In beide schema's werd een boosterrespons waargenomen indicatief voor immunologische 'priming'.

De klinische consequenties van de lagere immuunrespons na het primaire schema en na de boosterdosering van het primaire schema met 2 doses is niet bekend.

### Immuungeheugen

In de follow-up van de studie waarin zowel primaire vaccinatieschema's met 2 doses als met 3 doses werden beoordeeld, werd de aanhoudende aanwezigheid van antilichamen op de leeftijd van 36-46 maanden aangetoond bij proefpersonen die het primaire schema met 2 doses hadden ontvangen, gevolgd door een boosterdosering waarbij minimaal 83,7% van de proefpersonen seropositief bleef voor de vaccinserotypen en het kruisreactieve serotype 19A. Bij proefpersonen die het primaire schema met 3 doses gevolgd door een boosterdosering hadden ontvangen, bleef minimaal 96,5% seropositief voor de vaccinserotypen en 86,4% voor serotype 19A. Na een enkele dosis Synflorix, toegediend tijdens het vierde levensjaar, als een zogenaamde 'challenge' dosis, was de verhoging in ELISA-antilichaam GMC's en OPA GMT's, van pre- tot post-vaccinatie, in proefpersonen die de 2-doses serie kregen vergelijkbaar met die in de proefpersonen die de 3-doses serie kregen. Deze resultaten geven een indicatie voor het immunologische geheugen bij geprimeerde proefpersonen voor alle vaccinserotypen en het kruisreactieve serotype 19A.

### Ongevaccineerde baby's en kinderen $\geq 7$ maanden oud

De immuunresponsen die door Synflorix worden opgewekt bij niet eerder gevaccineerde oudere kinderen werden geëvalueerd in drie klinische studies.

De eerste klinische studie evalueerde de immuunrespons voor vaccinserotypen en het kruisreactieve serotype 19A bij kinderen van 7-11 maanden, 12-23 maanden en 2 tot 5 jaar oud:

- Kinderen van 7-11 maanden oud kregen een primair vaccinatieschema met twee doses gevolgd door een boosterdosering in het tweede levensjaar. De immuunrespons na de boosterdosering was bij deze leeftijdsgroep in het algemeen vergelijkbaar met de immuunrespons bij zuigelingen die met het primaire schema met 3 doses waren 'geprimeerd' voor de leeftijd van zes maanden.
- Bij kinderen van 12-23 maanden oud waren de opgewekte immuunresponsen na twee doseringen vergelijkbaar met de opgewekte responsen na drie doseringen bij zuigelingen jonger dan 6 maanden oud, met uitzondering van vaccinserotypen 18C en 19F evenals serotype 19A. Bij kinderen van 12-23 maanden oud was de respons op 18C, 19F en 19A hoger.
- Bij kinderen van 2 tot 5 jaar die 1 dosis kregen, waren de ELISA antilichaam GMC's vergelijkbaar voor 6 vaccinserotypen evenals voor serotype 19A dan de ELISA antilichaam GMC's die bereikt werden na een 3-doses vaccinatieschema bij zuigelingen jonger dan 6 maanden oud, terwijl ze lager waren voor 4 vaccinserotypen (serotypen 1, 5, 14 en 23F). De OPA GMTs waren vergelijkbaar of hoger na een enkele dosis dan na een primair vaccinatieschema met 3 doses bij zuigelingen jonger dan 6 maanden oud, met uitzondering van serotype 5.

In de tweede klinische studie wekte een enkele dosis, toegediend vier maanden na twee inhaaldoseringen bij een leeftijd van 12-20 maanden oud, een duidelijke toename in ELISA GMC's en OPA GMT's (wanneer de responsen voor en na de laatste dosis werden vergeleken) op, wat suggereert dat twee inhaaldoseringen een adequate priming geven.

De derde klinische studie toonde aan dat de toediening van 2 doses met een interval van 2 maanden beginnend op de leeftijd 36-46 maanden resulteerde in hogere ELISA antilichaam GMC's en OPA GMTs dan die waargenomen een maand na het primaire vaccinatieschema met 3 doses voor elk vaccinsertype en het kruisreactieve serotype 19A. Het aantal proefpersonen met een ELISA antilichaamconcentratie  $\geq 0,20$  µg/mL of een OPA titer  $\geq 8$  voor elk vaccinsertype was vergelijkbaar



of hoger in de catch-up groep dan in de zuigelingen die het primaire vaccinatieschema met 3 doses kregen.

De langetermijnpersistentie van antilichamen na toediening van een primair schema plus boosterdosering bij zuigelingen of na het primaire schema met 2 doses bij oudere kinderen is niet onderzocht.

Uit een klinische studie blijkt dat Synflorix veilig kan worden toegediend als boosterdosering in het tweede levensjaar aan kinderen die het primaire vaccinatieschema met 3 doses met 7-valent Prevenar hebben gekregen. Deze studie toonde aan dat de immuunrespons tegen de zeven gemeenschappelijke serotypen vergelijkbaar was met een boosterdosering met 7-valent Prevenar. Echter, kinderen die bij een primair vaccinatieschema 7-valent Prevenar hebben ontvangen, worden niet 'geprimeerd' met de additionele serotypen die Synflorix bevat (1, 5, 7F). Derhalve kan de duur en mate van bescherming tegen invasieve pneumokokkenziekten en otitis media die veroorzaakt wordt door deze drie additionele serotypen bij kinderen van deze leeftijdsgroep niet worden voorspeld na één enkele boosterdosering Synflorix.

### **4.3 Immunogeniciteitsgegevens bij premature zuigelingen**

Immunogeniciteit van Synflorix bij zeer premature zuigelingen (geboren na een zwangerschap van 27-30 weken) (N=42), premature zuigelingen (geboren na een zwangerschap van 31-36 weken) (N=82) en voldragen zuigelingen (geboren na een zwangerschap van >36 weken) (N=132) werd geëvalueerd na het primaire schema met 3 doses op de leeftijd van 2, 4, 6 maanden. Immunogeniciteit na een vierde dosis (boosterdosering) bij 15 tot 18 maanden werd geëvalueerd bij 44 zeer premature zuigelingen, 69 premature zuigelingen en 127 voldragen zuigelingen.

Een maand na primaire vaccinatie (d.w.z. na de derde dosis) bereikte, voor elk vaccinsertype, minimaal 92,7% van de zuigelingen een ELISA antilichaamconcentratie  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  en minimaal 81,7% bereikte OPA titers  $\geq 8$ , behalve voor serotype 1 (tenminste 58,8% met OPA titers  $\geq 8$ ). Vergelijkbare antilichaam GMC's en OPA GMTs werden waargenomen voor alle zuigelingen behalve voor serotypen 4, 5, 9V en het kruisreactieve serotype 19A bij zeer premature zuigelingen en serotype 9V bij premature zuigelingen waar lagere GMC antilichaam titers werden waargenomen en serotype 5 waar lagere OPA GMTs werden waargenomen. De klinische relevantie van deze verschillen is niet bekend.

Een maand na de boosterdosering werd een verhoging van ELISA antilichaam GMC's en OPA GMTs waargenomen voor elk vaccinsertype en het kruisreactieve serotype 19A, indicatief voor immunologisch geheugen. Vergelijkbare antilichaam GMC's en OPA GMTs werden waargenomen voor alle zuigelingen behalve voor serotype 5 waar een lagere OPA GMT bij zeer premature zuigelingen werd waargenomen. In totaal had minimaal 97,6% van de zuigelingen voor elk vaccinsertype een ELISA antilichaamconcentratie bereikt van  $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$  en minimaal 91,9% bereikte OPA titers  $\geq 8$ .

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Synflorix in alle subgroepen van pediatrische patiënten met ziekten veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* en acute otitis media veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Evaluatie van farmacokinetische eigenschappen is niet beschikbaar voor vaccins.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, zowel enkele-dosis- als herhaalde-dosis toxiciteitonderzoek met een 11-valent vaccinformulering, representatief voor Synflorix, duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Water voor injectie

Voor absorbens, zie rubriek 2.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

Voorgevulde spuit  
4 jaar

Injectieflacon  
3 jaar

Multidoseringscontainer  
3 jaar

Nadat de multidoseringscontainer voor het eerst is geopend, wordt onmiddellijk gebruik aangeraden. Indien het vaccin niet onmiddellijk wordt gebruikt moet het in de koelkast worden bewaard (2°C – 8°C). Indien het vaccin niet binnen 6 uur gebruikt wordt, dient het te worden weggegooid.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Multidoseringscontainer

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Voorgevulde spuit

0,5 ml suspensie in voorgevulde spuit (type I glas) met een stop (butylrubber) met of zonder naalden in verpakkingsgrootten van 1, 10 of 50.

Injectieflacon

0,5 ml suspensie in een injectieflacon (type I glas) met een stop (butylrubber) in verpakkingsgrootten van 1, 10 of 100.

Multidoseringscontainer

1 ml suspensie in een injectieflacon (type I glas) met een stop (butylrubber) voor 2 doses in verpakkingsgrootten van 100.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

### Voorgevulde spuit

Na opslag van de voorgevulde spuit kan een witte neerslag en helder supernatans worden waargenomen. Dit is geen teken van bederf.

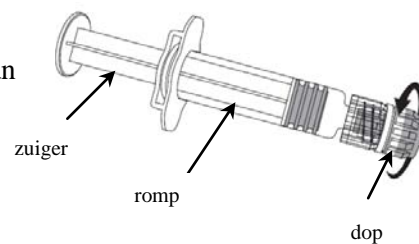
De inhoud van de voorgevulde spuit dient zowel vóór als na het schudden te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of verandering van het fysieke uiterlijk. Mocht één van deze verschijnselen worden waargenomen, gooi de spuit dan weg.

Het vaccin dient vóór toediening op kamertemperatuur te zijn.

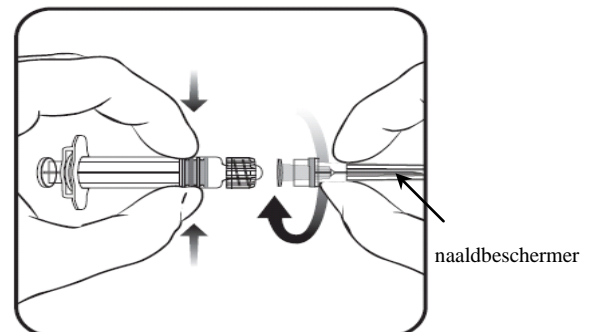
Het vaccin dient vóór toediening goed te worden geschud.

### Instructies voor toediening van het vaccin

1. Houd de **romp** van de spuit in de ene hand (vermijd het om de zuiger vast te houden), draai het dopje van de spuit door het tegen de klok in te draaien.



2. Om de naald op de spuit te bevestigen, draai de naald met de klok mee op de spuit totdat u een weerstand voelt.



3. Verwijder de naaldbeschermer, wat soms een beetje stroef kan gaan.

### Injectieflacon

Na opslag van de injectieflacon kan een witte neerslag en helder supernatans worden waargenomen. Dit is geen teken van bederf.

De inhoud van de injectieflacon dient zowel vóór als na het schudden te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of verandering van het fysieke uiterlijk. Mocht één van deze verschijnselen worden waargenomen, gooi de injectieflacon dan weg.

Het vaccin dient vóór toediening op kamertemperatuur te zijn.

Het vaccin dient vóór toediening goed te worden geschud.

### Multidoseringscontainer

Na opslag van de injectieflacon kan een witte neerslag en helder supernatans worden waargenomen. Dit is geen teken van bederf.

De inhoud van de injectieflacon dient zowel vóór als na het schudden te worden geïnspecteerd op vreemde deeltjes en/of verandering van het fysieke uiterlijk. Mocht één van deze verschijnselen worden waargenomen, gooi de injectieflacon dan weg.

Het vaccin dient vóór toediening op kamertemperatuur te zijn.

Het vaccin dient vóór toediening goed te worden geschud.

Wanneer een multidoseringscontainer wordt gebruikt, dient iedere 0,5 ml dosering met een steriele naald en spuit te worden opgezogen; er moeten voorzorgsmaatregelen worden genomen om contaminatie van de inhoud te voorkomen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, België

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

### Voorgevulde spuit

EU/1/09/508/001

EU/1/09/508/002

EU/1/09/508/003

EU/1/09/508/004

EU/1/09/508/005

EU/1/09/508/010

### Injectieflacon

EU/1/09/508/006

EU/1/09/508/007

EU/1/09/508/008

### Multidoseringscontainer

EU/1/09/508/009

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 maart 2009

Datum van laatste verlenging: 21 februari 2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

10/12/2015

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.