

SYNTHESE

Stratégie de vaccination contre la Covid-19 Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® chez les 12-15 ans

Validée par le Collège le 2 juin 2021

La HAS a pour mission de participer à l'élaboration de la politique de vaccination et d'émettre des recommandations vaccinales, y compris en urgence à la demande du ministre chargé de la santé (article L.161-37 du CSS).

Dans le contexte de la pandémie actuelle, la HAS a émis des recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner, adoptées par décision du 27 novembre 2020 (1) qu'elle a actualisées le 2 mars 2021 (HAS, actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner, mars 2021).

Le 15 décembre 2020, la DGS avait saisi à nouveau la HAS afin de « procède[r] à l'instruction d'une recommandation vaccinale pour tout vaccin contre la Covid-19 acquis par l'Etat. Afin de garantir l'adoption d'une recommandation par le collège et sa publication dans les meilleurs délais possibles après l'octroi de l'AMM centralisée du vaccin, cette instruction devrait pouvoir débuter dès la disponibilité des données nécessaires à cette instruction. Les services ministériels seraient ainsi en capacité de préparer et de publier, sans retard, les textes prévus dans le cadre de l'Etat d'urgence sanitaire, qui garantiront un accès rapide des patients à ces nouveaux vaccins. »

Le vaccin COMIRNATY® (laboratoires BioNTech et Pfizer) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, en Europe (procédure centralisée), le 21/12/2020 (2, 3) « pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 16 ans et plus », avec une extension de son indication aux adolescents de 12 à 15 ans le 28/05/2021.

Ces recommandations s'inscrivent dans le cadre d'une extension de l'AMM du vaccin à ARNm COMIRNATY® développé par les firmes BioNTech et Pfizer et visent donc à préciser sa place au vu des données d'efficacité vaccinale et de tolérance chez les adolescents de 12 à 15 ans.

1. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 : place de la vaccination des adolescents

Pour rappel, dans ses recommandations préliminaires de priorisation des personnes à vacciner publiées le 30 novembre 2020, la HAS avait défini les objectifs initiaux du programme de vaccination contre le SARS-CoV-2, qui étaient de :

1. réduire la morbi-mortalité attribuable à la maladie (hospitalisations, admissions en soins intensifs et décès) ;
2. maintenir les activités essentielles du pays et particulièrement le système de santé en période d'épidémie.

Ces recommandations s'inscrivaient dans une approche populationnelle et de santé publique. Elles tenaient compte également d'un contexte d'approvisionnement progressif des doses de vaccins au fil de l'année 2021 et se fondaient sur les données scientifiques disponibles à date, notamment sur l'ensemble des études épidémiologiques publiées relatives :

- aux facteurs de risque avérés de développer une forme sévère de la maladie (mis à jour le 2 mars 2021) ;
- aux facteurs de risque d'exposition accrue à la Covid-19 (publication en cours).

La HAS avait donc recommandé de protéger en priorité les populations les plus à risque de formes graves et les plus exposées au risque d'infection et établi une stratégie de priorisation des personnes à vacciner, selon 5 phases.

Ainsi, depuis le début de l'année 2021, le déploiement de la vaccination contre la Covid-19 en France est progressivement monté en charge avec, au 30 mai 2021 25,4 millions de sujets ayant eu au moins une dose et 11,91 millions ayant reçu deux doses¹. La dernière phase de la stratégie de priorisation des personnes à vacciner a été mise en œuvre le 24 mai 2021, avec l'ouverture de la vaccination aux personnes majeures, sans comorbidités.

En outre, la HAS prend note de l'ouverture, dans certains territoires ultramarins et très prochainement en métropole de la campagne vaccinale aux 16-18 ans (champ de l'AMM initiale du vaccin COMIRNATY®).

Dans le cadre de la demande d'extension de l'AMM du vaccin à ARNm COMIRNATY® développé par les firmes BioNTech et Pfizer, la HAS a réalisé une analyse des données épidémiologiques et cliniques disponibles afin d'apprécier l'intérêt d'une vaccination contre la Covid-19 chez les adolescents de 12 à 15 ans et ainsi définir la stratégie de vaccination dans cette population.

Bénéfice individuel direct d'une vaccination contre la Covid-19 chez les adolescents atteints de comorbidités

L'infection par le SARS-CoV-2 épargne relativement les adolescents, rarement symptomatiques. Il existe un gradient de susceptibilité et d'infektivité croissant avec l'âge. Les adolescents développent peu de formes graves de la Covid-19. Par ailleurs, il semble que dans 45 à 75% des cas de formes sévères chez les enfants/adolescents, une comorbidité soit associée.

Une forme spécifique, les « syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques » ou MIS-C ou PIMS, grave mais rarement mortelle, a été décrite chez l'enfant (parmi les 558 PIMS signalés, 486

¹ <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/article/le-tableau-de-bord-de-la-vaccination> - Données en France du 30/05/21 mises en ligne le 31/05/21 après 17h30

avait un lien confirmé, probable ou possible avec la COVID-19). Elle touche toutefois des enfants jeunes (âge médian = 8 ans) et concerne donc dans une moindre mesure les adolescents.

En France, 4295 hospitalisations et 737 admissions en soins critiques ont été répertoriées depuis mars 2020 pour la population de moins de 18 ans (qui représentent 1,1% du total des hospitalisations et 0,9% du total des admissions en soins critiques). Chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans, la part des hospitalisations liées à la Covid19 est de 0,44% et celle des admissions en soins critiques de 0,36%.

Comme chez l'adulte, des formes persistantes de Covid-19 ont également été rapportées dans des séries de cas, non comparatives. Des études spécifiques doivent toutefois être menées afin de mieux caractériser ce phénomène, au regard notamment des nouveaux variants émergents, pour lesquels la gravité de la symptomatologie n'est pas encore bien définie.

Les adolescents atteints de comorbidités (notamment obésité et immunodéficience et pathologies identifiées chez l'adulte comme facteurs de risque de formes graves de Covid-19) bénéficieraient donc en priorité d'une vaccination contre la Covid-19.

Bénéfice indirect d'une vaccination contre la Covid-19 chez les adolescents proches d'une personne immunodéprimée

En raison des incertitudes sur l'efficacité de la vaccination chez les personnes immunodéprimées, la HAS a recommandé le 29 avril 2021 de mettre en œuvre une **stratégie de « cocooning »** conduisant à vacciner l'entourage des personnes immunodéprimées ou celui des personnes vulnérables qui ne seraient pas vaccinées. Cette recommandation **doit être également appliquée aux adolescents âgés de 12 à 15 ans.**

Bénéfice individuel et collectif d'une vaccination généralisée contre la Covid-19 chez les adolescents en bonne santé

Sur le plan individuel

Bien qu'elles soient rares, des formes sévères de Covid-19 peuvent survenir chez les adolescents. La vaccination aurait donc un bénéfice individuel direct sur cette population.

En outre, la rupture des interactions sociales directes et de la scolarité en présentiel a eu des effets délétères sur la santé mentale et sociale des adolescents (augmentation des troubles anxieux et dépressifs notamment), psychologiquement plus vulnérables que les enfants plus jeunes. Dans certaines hypothèses de circulation du virus, l'absence de vaccination des adolescents les exposerait à ce que des mesures de fermeture ciblées des établissements les touchent à nouveau. **Dès lors, une vaccination des adolescents aurait un bénéfice individuel évident sur le plan psychologique et social.**

Sur le plan collectif

Les premières données d'efficacité en vie réelle obtenues lors des campagnes de vaccination en Israël², au Royaume-Uni³ ⁴ et aux Etats-Unis⁵ sont encourageantes et suggèrent une efficacité des vaccins sur la transmission qui nécessite d'être confirmée mais semble notable avec les vaccins ARNm⁶. Les personnes vaccinées et infectées pourraient avoir des charges virales plus basses, facteur susceptible de limiter la transmission.

Par ailleurs, les données de la littérature sur la transmission du SARS-CoV-2 chez les adolescents montrent que la transmission dans ce groupe d'âge n'est pas le facteur majeur de transmission dans la communauté. Toutefois, l'essentiel des articles considérés pour cette revue de littérature concernait la période pré-variants, dans un contexte de mise en place de mesures barrières, ce qui conduit à relativiser ces conclusions. En outre, l'étude ComCor de l'Institut Pasteur montre une augmentation du risque d'infection de 27% vers l'adulte⁷ si des adolescents sont présents dans le foyer (toutefois, cette étude ne mentionne pas précisément la source de contamination dans le foyer).

Enfin, les résultats du modèle mathématique réalisé par l'institut Pasteur ont permis de conclure qu'une couverture vaccinale élevée est nécessaire pour pouvoir relâcher complètement les mesures de contrôle cet automne. Sur un plan populationnel, la vaccination des adolescents pourrait donc avoir un impact important sur l'épidémie, lié à l'effet indirect de la vaccination. Elle contribuerait à limiter le risque de la circulation du virus dans cette tranche d'âge et pourrait permettre d'une part de réduire le pic d'hospitalisation et le nombre de décès, et d'autre part d'éviter la mise en place de mesures de contrôle contraignantes.

La vaccination des adolescents vient compléter celle des adultes dans l'objectif de diminuer la circulation du virus et de permettre, à terme, une baisse des mesures de protection additionnelles (distanciation physique, masque, voire au maximum mesures de confinement) : l'obtention d'une couverture vaccinale élevée parmi les élèves pourrait ainsi contribuer à « sanctuariser » l'institution éducative.

Acceptabilité de la vaccination

L'acceptabilité de la vaccination contre la Covid-19 varie de façon importante en fonction des pays et au cours du temps. Le nombre d'études est encore limité à ce jour au niveau international.

En France, dans la dernière enquête CoviPrev réalisée en mai 2021, 47% des parents d'enfants de moins de 17 ans interrogés étaient favorables à la vaccination de leurs enfants. Cette proportion atteignait 55% chez les parents de 40 ans plus. En population générale, plus de la moitié des personnes interrogées n'ayant pas été vaccinées avaient l'intention de se faire vacciner contre la Covid-19 dès que cela serait possible pour elles. Les intentions de vaccination contre la Covid-19 étaient

² Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med* 2021;384(15):1412-23. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>

³ 147. Shah AS, Gribben C, Bishop J, Hanlon P, Caldwell D, Wood R, et al. Effect of vaccination on transmission of COVID-19: an observational study in healthcare workers and their households [preprint]. *medRxiv* 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.03.11.21253275>

⁴ 148. Weekes M, Jones NK, Rivett L, Workman C, Ferris M, Shaw A. Single-dose BNT162b2 vaccine protects against asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Authorea* 2021. <http://dx.doi.org/10.22541/au.161420511.12987747/v1>

⁵ Tande AJ, Pollock BD, Shah ND, Farrugia G, Virk A, Swift M, et al. Impact of the COVID-19 vaccine on asymptomatic infection among patients undergoing pre-procedural COVID-19 molecular screening. *Clin Infect Dis* 2021:ciab229. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab229>

⁶ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264090/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandation-relative-a-la-vaccination-contre-la-covid-19-de-l-entourage-de-certaines-populations-vulnerables-synthese-des-donnees-relatives-a-l-efficacite-des-vaccins-contre-la-covid-19-sur-la-transmission-du-sars-cov-2-au-1er-avril-2021

⁷ <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/comcor-etude-facteurs-sociodemographiques-comportements-pratiques-associes-infection-sars-cov-2>

plus élevées chez les hommes ainsi que pour les catégories socio-professionnelles les plus favorisées et augmentaient avec l'âge. Au cours des dernières semaines, une forte augmentation des intentions de vaccination contre la Covid-19 a été constatée chez les plus jeunes, en particulier chez les 18-24 ans (55% en avril soit + 19 points par rapport à mars) et chez les 25-34 ans (43% soit + 4 points).

Modalités de mise en œuvre de la vaccination généralisée contre la Covid-19 chez les adolescents en bonne santé

La HAS souligne les éléments suivants :

- La vaccination des adolescents peut être réalisée en cabinet médical, pharmacie, centre de vaccination ou en milieu scolaire ;
- Les pédiatres, médecins généralistes, la médecine scolaire et universitaire, le service sanitaire des étudiants en santé notamment ont un rôle clé à jouer ; **le recours à des équipes mobiles extérieures, intervenant en milieu scolaire serait également un levier important pour contribuer à garantir le succès d'une campagne vaccinale chez les adolescents ;**
- Si une priorisation des adolescents était nécessaire en raison des doses disponibles, le critère d'âge est à retenir en vaccinant tout d'abord les étudiants, puis les lycéens et enfin les collégiens, toujours dans un souci de protection du système éducatif.

Recommandations concernant la vaccination des adolescents âgés de 12 à 15 ans

Considérant les données disponibles à date indiquant l'existence d'un bénéfice individuel direct et indirect ainsi que d'un bénéfice collectif⁸ de la vaccination des adolescents contre la Covid -19, la HAS recommande la stratégie de vaccination suivante :

Ouvrir très rapidement la vaccination :

- **aux adolescents souffrant de comorbidité(s) (notamment obésité et immunodéficience et pathologies identifiées chez l'adulte comme facteurs de risque de formes graves de Covid-19) ;**
- **aux adolescents vivant dans l'entourage des personnes immunodéprimées ou celui des personnes vulnérables qui ne seraient pas vaccinées conformément à la stratégie de « cocooning » préconisée par la HAS.**

Dès lors que la campagne de vaccination de la population adulte sera considérée comme suffisamment avancée, afin de diminuer la circulation virale, et de permettre aux adolescents de normaliser leur vie sociale et de maintenir leur accès à l'éducation, la HAS recommande que la vaccination contre la Covid-19 puisse être proposée à tous les adolescents en bonne santé.

Leur vaccination vise en effet à obtenir un niveau de couverture vaccinale élevée dans l'ensemble des classes d'âge et à assurer une distribution homogène des vaccins dans la population. Dans le cas contraire, en cas de circulation virale active circonscrite à une classe d'âge, des mesures contraignantes (telles que des fermetures de classes et d'écoles) devraient probablement être prises.

⁸ Confirmé par les travaux de modélisation mathématique menés par l'institut Pasteur

En complément de la mobilisation des acteurs habituels de la vaccination, la HAS encourage la vaccination en milieu scolaire avec, dans un contexte contraint sur le plan des ressources humaines, un renfort par des équipes mobiles extérieures, comme le service sanitaire des étudiants en santé pour garantir le succès de la campagne vaccinale chez les adolescents.

2. Place spécifique du vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNTech dans la vaccination des 12-15 ans

Dans le contexte de la pandémie actuelle, au regard de la demande d'extension d'indication du vaccin Comirnaty des laboratoires Pfizer/BioNTech aux adolescents âgés de 12 à 15 ans, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'EMA⁹ a délivré une extension d'indication à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle « immunisation active pour prévenir la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 12 ans et plus ». L'AMM conditionnelle est réévaluée à intervalle réguliers jusqu'à la fin de l'étude pivotale et de l'analyse de ses résultats ;
- Les données d'*immunobridging*¹⁰ du vaccin Comirnaty qui, administré selon un schéma vaccinal en 2 doses de 30 µg à un intervalle de 21 jours, induit une réponse humorale robuste, d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 à 1 mois après la 2^{de} injection, chez des sujets âgés de 12 à 15 ans avec ou sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2. La réponse immunitaire chez les sujets sans antécédent de SARS-CoV-2 et âgés de 12 à 15 ans était non inférieure à la réponse immunitaire observée chez les sujets âgés de 16 à 25 ans ;
- L'efficacité vaccinale sur les cas de Covid-19 symptomatiques et confirmés par PCR de 100,0% (75,3-100,0) à partir du 7^{ème} jour après la fin de la vaccination ;
- L'absence de données disponibles à ce stade sur les formes graves (en l'absence de cas de forme sévère dans les deux groupes du fait de la rareté de ces événements dans la population étudiée, il n'est pas possible de conclure sur l'efficacité du vaccin sur ces formes, ainsi que sur les hospitalisations, les hospitalisations en unité de soins intensifs, et la mortalité) ;
- L'absence d'exploration d'une efficacité sur l'infection ou la transmission virale dans cette population spécifique ;
- Les données de tolérance obtenues chez les 2 260 adolescents âgés de 12 à 15 ans, suivis sur une période médiane de 2 mois, montrant un profil de tolérance du vaccin Comirnaty globalement satisfaisant :
 - la plupart des EI rapportés chez les adolescents, tout comme chez les jeunes adultes, consistaient en des manifestations locales (douleur au point d'injection) ou des symptômes généraux (fatigue, céphalée, frissons, douleurs musculaires, fièvre) et étaient généralement d'intensité légère à modérée ;
 - sur la période entre la 1^{ère} dose et 1 mois après la 2^{de} dose, les proportions d'adolescents et de jeunes adultes ayant rapportés au moins 1 EI étaient similaires. Aucun sujet, quel que soit le groupe, n'a rapporté un EI jugé en lien avec la vaccination par l'investigateur ;

⁹ L'Agence Européenne du médicament

¹⁰ Les études d'*immunobridging* sont conçues pour démontrer une immunogénicité équivalente, c'est-à-dire exclure une différence cliniquement significative de la réponse immunitaire entre la population chez laquelle l'efficacité a été démontrée et la population à laquelle ces résultats d'efficacité sont extrapolés.

- parmi les EI présentant un intérêt particulier, 9 adolescents (0,8%) vaccinés par Comirnaty et 2 sujets (0,2%) dans le groupe placebo ont présenté une lymphadénopathie sur une période de suivi jusqu'à 1 mois après la 2^{de} dose. Aucun choc anaphylactique ou réaction de type anaphylactique n'a été rapporté chez les adolescents. Aucun cas de paralysie faciale ou de myocardite n'a été signalé.
- Les données de pharmacovigilance françaises à date relatives au vaccin Comirnaty. En particulier, le taux de notification rapporté par l'ANSM concernant les myocardites est de l'ordre de 0,8 pour 1 million sur la population totale, de 2,3 pour les 16-49 ans et de 0,6 pour les 50 ans et plus¹¹. Ce taux estimé étant toutefois extrêmement faible au regard du bénéfice individuel attendu (20 à 30 hospitalisations potentiellement évitées pour 100 000 adolescents de la tranche d'âge 11-17 ans)¹² ;
- Le signal en cours d'analyse par l'ACIP¹³ et par le PRAC¹⁴ sur les cas de myocardite signalés, survenus principalement chez des adolescents et de jeunes adultes, plus souvent chez les hommes que chez les femmes, plus souvent après la deuxième dose du vaccin Comirnaty, et généralement dans les 4 jours après la vaccination.

Place du vaccin Comirnaty dans la stratégie de vaccination des 12-15 ans

La HAS conclut à une efficacité vaccinale du vaccin Comirnaty dans la population des adolescents âgés de 12 à 15 ans contre les cas de Covid-19 symptomatiques, l'efficacité restant toutefois à confirmer contre les formes sévères (notamment les PIMS) et à démontrer pour les hospitalisations et la mortalité, ainsi que contre la transmission virale.

Du fait de son efficacité vaccinale et de son profil de tolérance satisfaisant, **la HAS estime que le vaccin Comirnaty peut être utilisé à partir de l'âge de 12 ans**, comme le prévoit son AMM conditionnelle, conformément à la stratégie de vaccination recommandée précédemment (voir 1.) :

- **en priorité chez les adolescents présentant une comorbidité ou chez les adolescents appartenant à l'entourage d'une personne immunodéprimée ou vulnérable ;**
- **chez les adolescents sans comorbidité, dès lors que la campagne de vaccination de la population adulte sera considérée comme suffisamment avancée.**

En outre, pour cette classe d'âge, en complément de la mobilisation des acteurs habituels de la vaccination, la HAS encourage la vaccination en milieu scolaire pour garantir le succès de la campagne vaccinale chez les adolescents (avec possibilité, pour renforcer les effectifs très limités de la médecine scolaire, de mobiliser des équipes mobiles extérieures).

La HAS rappelle que :

- L'utilisation de Comirnaty est contre-indiquée uniquement en cas d'antécédents d'allergie immédiate à l'un des composants du vaccin, ou en cas d'antécédent de réaction immédiate grave survenant dans les 6 heures après une première injection (manifestations évoquant une réaction anaphylactique sévère : respiratoire, cutanée, digestive ou hémodynamique).

¹¹ En France, 18 cas de myocardite ont été rapportés et validés par les centres régionaux de pharmacovigilance et l'ANSM au 19/05/2021 (source : Eudravigilance), dont 5 après la 2^{de} dose, avec 8 cas chez les 18-49 ans et 10 cas survenus chez les plus de 50 ans). Cette estimation est à considérer avec prudence, s'agissant de la déclaration d'événements indésirables dont l'imputabilité est à établir.

¹² Cumul, depuis mars 2020, du nombre d'hospitalisations par tranche d'âge Source Santé Publique France

¹³ Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

¹⁴ Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence européenne du médicament

- La survenue d'une manifestation cutanée modérée n'est pas une contre-indication. Les antécédents de réactions allergiques à d'autres substances : venin d'hyménoptères (abeille, guêpe, frelon), allergènes inhalés (acariens, pollens, squames d'animaux, moisissures), aliments, quelle que soit leur sévérité, ne sont pas une contre-indication à la vaccination contre la Covid-19. Au cas par cas la surveillance individuelle pourra être prolongée après l'injection ;
- En l'absence de donnée disponible à ce jour, la HAS ne recommande pas la co-administration du vaccin Comirnaty avec d'autres vaccins. Si d'autres vaccins doivent être administrés (HPV, dTcaP), un intervalle d'au moins 14 jours devra alors être respecté entre toute dose de vaccin Comirnaty et tout autre vaccin.
- La HAS souligne qu'un délai minimal de 21 jours entre les deux doses vaccinales doit être respecté. En cas de délai supérieur aux 6 semaines recommandées après l'injection de la première dose, la vaccination peut reprendre quel que soit le retard (il n'est pas nécessaire de recommencer le schéma vaccinal dès le début).

Par ailleurs, la HAS insiste sur le fait que l'essai de phase 3 devra être poursuivi afin de pouvoir disposer de données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance à plus long terme et souhaite être informée des résultats des analyses plus fines en sous-groupes dans l'essai de phase 3, ainsi que des études mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR).

La HAS regrette :

- que l'AMM débute à 12 ans, excluant de ce fait les enfants en première année de collège, ce qui rendra difficilement compréhensible sur le terrain une vaccination incomplète de l'ensemble des collégiens
- que l'efficacité du vaccin Comirnaty pour les 12-15 ans sur la transmission virale n'ait pas pu être évaluée
- que l'efficacité du vaccin Comirnaty pour les 12-15 ans sur les différents variants circulants actuellement n'ait pas pu être évaluée
- l'absence d'étude d'acceptabilité chez les parents et les adolescents concernés

La HAS encourage la mise en place :

- D'études post-autorisation notamment sur les populations vaccinées dans la première phase (enfants/adolescents atteints de comorbidités ou dans l'entourage d'une personne immunodéprimée)
- D'une étude avec séquençage des souches virales, afin de suivre l'évolution de nouvelles souches, notamment chez les patients infectés après vaccination.

Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des connaissances, notamment au regard des données d'efficacité et de sécurité en conditions réelles d'utilisation (américaines et canadiennes notamment), des résultats complets des essais de phase 3 chez l'adulte et chez les adolescents, ainsi que des données épidémiologiques et de pharmacovigilance.

