

MONOGRAPHIE DU PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE
MÉDICAMENT

IXIARO*

Vaccin contre l'encéphalite japonaise (inactivé, adsorbé)

Suspension pour injection
mg

Agent d'immunisation active pour la prévention de l'encéphalite japonaise

Valneva Austria GmbH
Campus Vienna Biocenter 3
A-1030 Vienne
Autriche

Date d'approbation initiale :

Date de révision :

Importé par :
Quality & Compliance Services Inc.
Mississauga, ON
L5N 5R1

Fabriqué pour :
Valneva Canada Inc.
Kirkland, QC
H9H 5B9

Numéro de contrôle de la présentation : 203520

Date d'approbation : 2 mars 2018

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE

Indication, pédiatrie	mars 2018
Posologie et administration	mars 2018
Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement	mars 2018
Mises en garde et précautions, populations particulières	mars 2018
Instructions particulières de manipulation	mars 2018

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE LA MONOGRAPHIE.....	2
---	---

TABLE DES MATIÈRES.....	3
-------------------------	---

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	5
--	---

1. INDICATIONS	5
1.1. Enfants.....	5
2. CONTRE-INDICATIONS.....	5
3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »....	6
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1. Considérations posologiques.....	6
4.2. Posologie recommandée et modification posologique.....	6
4.3. Administration.....	7
4.4. Dose oubliée	8
5. SURDOSAGE.....	8
6. FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT....	8
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1. Populations particulières	9
8. EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1. Effets indésirables dans les études cliniques.....	10
8.2. Effets indésirables graves rapportés dans les essais cliniques	12
8.3. Résultats hématologiques et biologiques anormaux	13
8.4. Effets secondaires graves signalés dans les essais cliniques.....	14
8.5. Résultats hématologiques et chimiques cliniques anormaux	14
8.6. Effets indésirables du médicament déterminés durant la pharmacovigilance....	14
9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.1. Aperçu	15
9.2. Interactions médicament-médicament.....	16
9.3. Interactions médicament-aliment	16
9.4. Interactions médicament-herbe médicinale.....	16
9.5. Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire	16
9.6. Interaction entre le médicament et le style de vie	16
10. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
10.1. Mode d'action	17
10.2. Durée de l'effet.....	17
11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....	20
12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	20

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
--	----

13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	22
14. ESSAIS CLINIQUES	22
15. MICROBIOLOGIE.....	50
16. TOXICOLOGIE.....	52

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT 56

IXIARO*

Vaccin contre l'encéphalite japonaise (inactivé, adsorbé)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

IXIARO* est indiqué pour :

- l'immunisation active contre l'encéphalite japonaise des personnes de 2 mois et plus.

L'emploi d'IXIARO* doit être envisagé chez les personnes présentant un risque d'exposition à l'occasion d'un voyage ou dans un cadre professionnel.

1.1. Enfants

Enfants (2 mois et plus) : Selon les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'IXIARO* chez les patients pédiatriques ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour un usage pédiatrique. (Voir les sections : Posologie et administration et Instructions particulières de manipulation.)

2. CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles à ce vaccin ou à l'un des ingrédients présents dans la formulation ou à un composant du contenant. Pour une liste complète, se reporter à la section « Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement » de la monographie du produit.
- Chez les personnes présentant des réactions d'hypersensibilité après avoir reçu la première dose de vaccin, il convient de ne pas administrer la seconde dose.
- Comme pour tout autre vaccin, l'administration d'IXIARO* doit être reportée chez les personnes présentant un état fébrile aigu sévère.

3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié et une surveillance doivent toujours être accessibles pour répondre aux rares cas de réactions anaphylactiques à la suite de l'administration du vaccin.

- IXIARO* ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.
- Comme c'est le cas pour d'autres injections intramusculaires, ce vaccin ne doit pas être administré par voie intramusculaire aux personnes souffrant de thrombopénie, d'hémophilie ou d'autres troubles de la coagulation.

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1. Considérations posologiques

- Les enfants de 2 mois à < 3 ans devraient recevoir 0,25 mL par injection.
Voir la section Instructions particulières de manipulation pour les instructions concernant la préparation d'une dose de 0,25 mL pour les enfants âgés de 2 mois à < 3 ans.
- Les enfants et adolescents de 3 ans à moins de 18 ans devraient recevoir 0,5 mL par injection.
- Les adultes (18 ans et plus) devraient recevoir 0,5 mL par injection.

4.2. Posologie recommandée et modification posologique

Adultes (18 ans et plus)

La série de vaccination primaire se compose de deux doses distinctes de 0,5 mL administrées selon le schéma suivant :

Première dose au jour 0.

Deuxième dose : 28 jours après la première dose.

Il est recommandé que les personnes vaccinées ayant reçu la première dose d'IXIARO complètent la vaccination primaire de 2 doses avec IXIARO.

Dans le cas où la série primaire (jour 0 et jour 28) ne peut pas être complétée en raison de contraintes de temps, un schéma d'immunisation rapide peut être appliqué (c'est-à-dire la première dose au jour 0 et la deuxième dose au jour 7) chez les personnes âgées de 18 à 65 ans. Pour plus de détails, voir la Partie II – Renseignements scientifiques.

Dans les deux cas, l'immunisation primaire doit être complétée au moins une semaine avant l'exposition potentielle au virus de l'encéphalite japonaise (VEJ).

Dose de rappel

Une dose de rappel (troisième dose) devrait être administrée au cours de la deuxième année (c'est-à-dire dans les 12 à 24 mois) après l'immunisation primaire, avant une éventuelle réexposition au VEJ.

Les personnes exposées à un risque continu de contracter l'encéphalite japonaise (personnel de laboratoire ou personnes résidant en zone endémique) devraient recevoir une dose de rappel au mois 12 après l'immunisation primaire.

Les données de séroprotection à long terme à la suite d'une première dose de rappel administrée dans les 12 à 24 mois après l'immunisation primaire suggèrent qu'une seconde dose de rappel devrait être administrée 10 ans après la première dose de rappel, avant une éventuelle exposition au VEJ.

Voir la Partie I, section Durée de l'effet.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents de 3 ans à < 18 ans

La série de vaccination primaire se compose de deux doses distinctes de 0,5 mL administrées selon le schéma suivant :

Première dose au jour 0.

Deuxième dose : 28 jours après la première dose.

Enfants de 2 mois à < 3 ans

La série de vaccination primaire se compose de deux doses distinctes de 0,25 mL administrées selon le schéma suivant :

Première dose au jour 0.

Deuxième dose : 28 jours après la première dose.

Il est recommandé que les personnes vaccinées ayant reçu la première dose d'IXIARO* complètent le processus de vaccination primaire de 2 doses avec IXIARO*.

Il n'existe aucune donnée pour appuyer un schéma posologique de vaccination rapide chez les enfants et les adolescents (de 2 mois à 17 ans).

Dose de rappel (enfants et adolescents)

Une dose de rappel (troisième dose) devrait être administrée au cours de la deuxième année (c'est-à-dire dans les 12 à 24 mois) après l'immunisation primaire, avant une éventuelle réexposition au VEJ.

Les enfants et adolescents exposés à un risque continu de contracter l'encéphalite japonaise (résidant en zone endémique) devraient recevoir une dose de rappel au mois 12 après la vaccination primaire.

Les enfants et adolescents de 3 ans à moins de 18 ans devraient recevoir une dose unique de rappel de 0,5 mL.

Les enfants de 14 mois à < 3 ans devraient recevoir une dose unique de rappel de 0,25 mL. Aucune donnée de séroprotection à long terme au-delà de deux ans après un premier rappel administré 1 an après l'immunisation primaire n'est disponible chez les enfants.

Enfants de moins de 2 mois

L'innocuité et l'efficacité d'IXIARO* chez les enfants de moins de 2 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

4.3. Administration

Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire dans le muscle deltoïde. Chez les nourrissons, la section antérolatérale de la cuisse peut être utilisée comme site d'injection. Le vaccin ne devrait jamais être injecté par voie intravasculaire.

Si IXIARO est administré en concomitance avec d'autres vaccins injectables, chaque vaccin doit être administré avec une seringue distincte à des points d'injection opposés.

Exceptionnellement, IXIARO* peut être administré par voie sous-cutanée chez les patients atteints de thrombocytopénie ou de troubles de la coagulation, car un saignement peut se produire à la suite d'une administration intramusculaire. L'administration sous-cutanée pourrait conduire à une réponse sous-optimale au vaccin. Il convient toutefois de souligner qu'il n'existe pas de données d'efficacité clinique appuyant l'administration par voie sous-cutanée.

Chaque seringue préremplie est à usage unique et ne doit pas être utilisée pour plusieurs personnes. Injecter complètement le contenu de la seringue.

4.4. Dose oubliée

Si la série de vaccination primaire de deux injections n'est pas complétée, une protection adéquate contre la maladie pourrait ne pas être atteinte. La dose oubliée doit être administrée le plus rapidement possible.

Il existe des données montrant qu'une deuxième injection administrée jusqu'à 11 mois après la première dose produit des taux élevés de séroconversion. Pour obtenir plus de détails, voir la Partie II – Renseignements scientifiques.

5. SURDOSAGE

Peu de cas de surdosage ont été rapportés durant la période de surveillance post-commercialisation. Aucun n'a été associé à des symptômes cliniques spécifiques ou graves.

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

6. FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique
Suspension injectable

Composition

Une dose unique (0,5 mL de suspension stérile) d'IXIARO* contient le virus de l'encéphalite japonaise purifié et inactivé (souche atténuée SA₁₄₋₁₄₋₂ produite dans des cellules Vero) ayant une puissance ≤ 460 ng ED₅₀ par 0,5 mL adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté (0,25 mg d'Al/dose).

Excipients :

Adjuvant : hydroxyde d'aluminium

Solution saline dans un tampon phosphate : chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de potassium, hydrogénophosphate de disodium, eau pour injection

Conditionnement

0,5 mL de suspension stérile dans une seringue préremplie (verre de type I) munie d'un

bouchon-piston (élastomère halobutyle). Conditionnement de 1 seringue avec ou sans aiguille séparée.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez vous reporter à l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I – Renseignements pour le professionnel de la santé.

Comme avec tout autre vaccin, une vaccination par IXIARO* ne confère pas une protection dans tous les cas. IXIARO* ne protégera pas contre les encéphalites causées par d'autres micro-organismes.

7.1. Populations particulières

Femmes enceintes :

Il existe une quantité limitée de données provenant de l'utilisation d'IXIARO* chez des femmes enceintes. Dans les études chez l'animal, des résultats d'une pertinence clinique peu claire ont été identifiés.

Par mesure de précaution, l'utilisation d'IXIARO* pendant la grossesse ou en période de lactation devrait être évitée.

Femmes qui allaitent :

IXIARO* ne devrait être administré à une femme qui allaite uniquement si le bénéfice est plus important que les risques théoriques pour la mère et l'enfant.

On ignore si IXIARO* est excrété dans le lait humain.

Enfants (de 2 mois à < 18 ans) :

IXIARO* est indiqué pour la vaccination active contre l'encéphalite japonaise chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de 2 mois et plus.

Personnes âgées (adultes de ≥ 65 ans) :

L'innocuité et l'immunogénicité d'IXIARO* ont été évaluées chez des personnes âgées (≥ 65 ans).

Comme c'est le cas pour de nombreux vaccins, la réponse immunitaire à IXIARO* est plus faible chez les personnes âgées (≥ 65 ans) (TSC 65 %, MGT 37,4 au jour 70) que chez les jeunes adultes. La durée de la protection est incertaine chez les personnes âgées; une dose de rappel (troisième dose) doit donc être envisagée avant toute exposition ultérieure au VEJ.

IXIARO* est généralement bien toléré chez les personnes âgées, et le profil d'innocuité est largement comparable à celui obtenu chez des adultes plus jeunes.

Pour plus de détails, voir la Partie II – Renseignements scientifiques.

Personnes immunodéprimées :

Chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou les patients atteints d'immunodéficiência, une réponse immunitaire adéquate peut être diminuée.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1. Effets indésirables dans les études cliniques

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

Adultes

L'innocuité du vaccin a été évaluée dans le cadre d'une analyse distincte des données sur l'innocuité agrégées tirées de 10 études cliniques comparatives et non comparatives de phase III menées auprès de 4043 adultes sains âgés de 18 à 86 ans qui ont reçu au moins une dose d'IXIARO* (les résultats sont présentés aux Tableaux 1 et 3 ci-dessous). D'autres études ont été effectuées par la suite auprès de 978 autres sujets, ce qui porte le nombre total de sujets étudiés à 5021 adultes sains. Aucune autre analyse de données agrégées incluant ces sujets supplémentaires n'a été effectuée.

Population non prise en compte dans l'étude : femmes enceintes et allaitant, sujets de moins de 18 ans, personnes souffrant d'une maladie sous-jacente.

Réactions indésirables courantes observées dans les études cliniques, après immunisation primaire ou doses de rappel

Les réactions indésirables les plus couramment rapportées chez l'adulte incluaient des céphalées (20 % des sujets), des myalgies (13 %), de la fatigue (12,9 %), des douleurs au site d'injection (33 %) et une sensibilité au point d'injection (33 %).

Tableau 1 : Réactions indésirables survenant chez ≥ 1 % des sujets qui ont reçu IXIARO* : analyse des données sur l'innocuité agrégées

Classe de système organique / Terme préconisé	IXIARO* N = 4043	
	n	(%)
Troubles du système nerveux	806	(19,94)
Céphalées	779	(19,27)
Troubles généraux et réactions au site d'administration	738	(18,25)
Fatigue	395	(9,77)
Affection de type grippal	363	(8,98)
Pyrexie	84	(2,08)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	541	(13,38)
Myalgie	524	(12,96)
Troubles gastro-intestinaux	228	(5,64)
Nausées	193	(4,77)

Tolérance locale

La tolérance locale (douleur, prurit, sensibilité, induration, gonflement, rougeur) a été documentée dans les journaux des sujets pendant 7 jours consécutifs après chaque vaccination (inclusivement) dans les études IC51-301, IC51-302, IC51-304, IC51-309, IC51-310 et IC51-314. Aucune donnée sur la sensibilité n'a été recueillie dans les journaux des sujets de l'étude clinique IC51-304.

La fréquence des symptômes locaux de toute intensité (légère, modérée, sévère ou non déclarée) dans les jours 0 à 6 après la vaccination au jour 0 et la vaccination au jour 28, ainsi qu'après toute vaccination, est présentée au Tableau 2.

Tableau 2 : Tolérance locale après toute vaccination par symptôme (intensité légère, modérée, sévère ou non déclarée) aux jours 0 à 6, analyse des données sur l'innocuité agrégées

Symptôme de tolérance locale	Jours 0 à 6 n (N, %)
Douleur	1334 (4016, 33,2 %)
Sensibilité	1210 (3642, 33,2 %)
Rougeur	373 (4016, 9,3 %)
Induration	332 (4016, 8,3 %)
Gonflement	195 (4016, 4,9 %)
Démangeaison	140 (4016, 3,5 %)

*n = périodes du journal, avec au moins un jour dans le journal avec un symptôme,
N = périodes du journal avec au moins une entrée déclarée dans le journal pour le symptôme, % = n/N*

Réactions indésirables moins courantes observées dans les essais cliniques après immunisation primaire ou doses de rappel

Tableau 3 : Réactions indésirables survenant chez < 1 % des sujets, condensées après révision médicale : analyse des données sur l'innocuité agrégées

Classe de système organique / Terme préconisé	IXIARO N = 4043	
	n	(%)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	16	(0,40)
Migraine	11	(0,27)
Paresthésie	3	(0,07)
Troubles généraux et réactions au site d'administration		
Hématome au site d'injection	27	(0,67)
Frissons	5	(0,12)
Malaise	5	(0,12)
Œdème périphérique	1	(0,02)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Raideur musculosquelettique	5	(0,12)
Douleur aux mains et aux pieds	3	(0,07)

Classe de système organique / Terme préconisé	IXIARO N = 4043	
	n	(%)
Arthralgie	2	(0,05)
Troubles gastro-intestinaux		
Vomissements	27	(0,67)
Diarrhée	23	(0,57)
Douleur abdominale	4	(0,10)
Infections et infestations		
Nasopharyngite	33	(0,82)
Rhinite	15	(0,37)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	4	(0,10)
Érythème	3	(0,07)
Urticaire	1	(0,02)
Éruption cutanée	39	(0,96)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	2	(0,05)
Analyses		
Augmentation des enzymes hépatiques	9	(0,22)
Trouble du système sanguin et lymphatique		
Lymphadénopathie	8	(0,20)
Thrombopénie	1	(0,02)
Troubles auriculaires et labyrinthiques		
Vertiges	16	(0,40)
Troubles cardiaques		
Palpitations	2	(0,05)
Tachycardie	2	(0,05)

8.2. Effets indésirables graves rapportés dans les essais cliniques

Deux manifestations indésirables graves considérées comme éventuellement liées à la vaccination ont été rapportées dans des essais cliniques chez les adultes.

Tableau 4 : Manifestations indésirables graves considérées comme éventuellement ou probablement liées à la vaccination rapportées à ce jour pendant les essais ou leur suivi pour des essais cliniques terminés ou en cours

Manifestation	Intervalle avec la vaccination	Évolution	Évaluation de la causalité par l'investigateur
Syndactylie [#]	8,5 mois ^{##}	pas de guérison	Éventuellement lié

Hypertension	12 jours	guérison	Éventuellement lié
--------------	----------	----------	--------------------

Syndactylie des 2^e et 3^e orteils, chez l'enfant d'un sujet vacciné

Accouchement 8,5 mois après la vaccination. L'intervalle estimé entre la dernière menstruation et la dernière vaccination par IXIARO était de 5 semaines.*

8.3. Résultats hématologiques et biologiques anormaux

On n'a pas observé de problèmes d'innocuité concernant les paramètres hématologiques, biologiques ou d'analyse urinaire dans les différentes études. Une augmentation des enzymes hépatiques s'est produite chez < 1 % des sujets; aucun problème de tolérance n'y a été associé.

Enfants et adolescents

L'innocuité du vaccin a été évaluée dans des études cliniques contrôlées et non contrôlées portant sur 1559 enfants et adolescents (principalement issus de pays endémiques).

Effets indésirables courants survenus dans les essais cliniques après immunisation primaire ou administration d'une dose de rappel

Les effets indésirables les plus souvent rapportés chez les enfants et adolescents comprenaient la pyrexie, la diarrhée, les affections de type grippal, l'irritabilité et des réactions au site d'injection (douleur, sensibilité, rougeur). La fréquence des effets indésirables observés chez les enfants et adolescents est décrite ci-dessous.

Tableau 5 : Fréquence des effets indésirables observés chez les enfants (âgés de 2 mois à < 3 ans) ayant reçu une dose de 0,25 mL < 3 ans et chez les enfants et les adolescents (âgés de 3 à < 18 ans) ayant reçu une dose de 0,5 mL < 8 ans

Classe de système organique / Terme préconisé	Fréquence des effets indésirables (%) par dose / âge	
	0,25 mL N = 783 2 mois à < 3 ans	0,5 mL N = 628 3 à < 18 ans
Troubles du système sanguin et lymphatique		
Lymphadénopathie	0,1	0,0
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Diminution de l'appétit	8,2	1,9
Troubles du système nerveux		
Mal de tête	2,9	6,1
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	0,5	0,3
Problèmes gastro-intestinaux		
Diarrhée	11,9	1,4
Vomissements	7,3	1,9
Nausées	3,9	1,9
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		

Irritation	6,3	1,4
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Myalgie	3,0	7,1
Troubles généraux et réactions au site d'administration		
Pyrexie	28,5	10,4
Affection de type grippal	10,9	2,9
Irritabilité	10,9	1,9
Fatigue	3,5	3,5
Sensibilité au site d'injection	4,2	14,7
Gonflement au site d'injection	3,6	2,2
Induration au site d'injection	1,2	1,9
Démangeaison au site d'injection	0,6	1,6
Analyses		
Augmentation des enzymes hépatiques	0,5	0,2

8.4. Effets secondaires graves signalés dans les essais cliniques

Deux effets indésirables graves considérés comme éventuellement liés à la vaccination ont été rapportés dans des essais cliniques chez les enfants et les adolescents.

Tableau 6 : Effets indésirables graves considérés comme étant éventuellement ou probablement liés à la vaccination dans des essais cliniques réalisés chez des enfants et des adolescents

Effet secondaire	Intervalle après vaccination	Résultat	Évaluation de la causalité par l'investigateur
Vertiges	4,5 mois	Guérison	Éventuellement lié
Maladie de Kawasaki	Environ 3 mois après la 2 ^e vaccination	Guérison avec séquelles	Éventuellement lié

8.5. Résultats hématologiques et chimiques cliniques normaux

Il n'y a eu aucune préoccupation en matière d'innocuité concernant les paramètres hématologiques, la chimie clinique ou les analyses d'urine sur l'ensemble des études. L'augmentation des enzymes hépatiques s'est produite chez < 1 % des sujets, sans qu'aucun problème d'innocuité n'y ait été associé.

8.6. Effets indésirables du médicament déterminés durant la pharmacovigilance

Plus de 2 millions de personnes ont été vaccinées avec l'IXIARO depuis l'obtention des autorisations de mise sur le marché. Le nombre et le type d'effets secondaires rapportés correspondent à ceux qui peuvent être attendus pour des vaccins inactivés similaires et sont en général en accord avec les informations d'innocuité obtenues dans les essais cliniques. Aucun signal particulier relatif à l'innocuité n'a été confirmé, et aucun risque important n'a été identifié à ce jour.

L'examen individuel des cas de convulsion signalés depuis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché a été effectué. La plupart des rapports d'éventuelles crises induites par la vaccination, en particulier lorsque la syncope est explicitement rapportée ou lorsque l'apparition est proche du moment de la vaccination, sont de l'ordre de la « syncope convulsive ». Comme le soulignent Bergfeldt et d'autres, la causalité est principalement due à des mécanismes vasovagaux; ces événements sont donc à proprement parler non liés aux ingrédients, mais plutôt à l'administration.

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1. Aperçu

Non applicable.

Utilisation avec d'autres vaccins :

L'administration concomitante d'IXIARO* avec le vaccin inactivé contre l'hépatite A (VHA) a été évaluée dans une étude clinique. On n'a pas constaté d'interférence avec la réponse immunitaire au VEJ et au VHA, respectivement. L'administration concomitante d'IXIARO* et du vaccin contre l'hépatite A s'est révélée non inférieure aux vaccinations individuelles eu égard aux moyennes géométriques des titres (MGT) de l'anticorps neutralisant anti-VEJ et de l'anticorps anti-VHA, et aux taux de séroconversion.

On n'a pas observé de taux supérieurs statistiquement significatifs de symptômes de tolérance systémique ou locale chez les sujets qui ont reçu une vaccination concomitante avec IXIARO* et le vaccin contre l'hépatite A par rapport à ceux qui ont reçu IXIARO* ou le vaccin contre l'hépatite A seuls.

Le symptôme de tolérance locale le plus fréquemment mentionné le jour de la première vaccination dans l'ensemble des trois groupes était la douleur au site d'injection chez 59,0 % des sujets recevant IXIARO* + HAVRIX, chez 48,4 % des sujets recevant IXIARO* + le vaccin placebo et chez 48,4 % des sujets recevant HAVRIX + le vaccin placebo. Le deuxième symptôme le plus fréquent était un endolorissement chez 45,9 %, 43,8 % et 42,2 % des sujets, respectivement.

Si une co-administration avec un autre vaccin est indiquée, la vaccination doit être réalisée dans des membres différents.

Dans une étude de phase III en simple insu, l'administration concomitante d'IXIARO* et de Rabipur (vaccin inactivé contre la rage) a été étudiée chez des adultes âgés de 18 à 65 ans en comparaison avec les vaccinations respectives administrées individuellement selon le schéma posologique conventionnel.

Aucune interférence n'a été observée en ce qui concerne la moyenne géométrique des titres (MGT) et les taux de séroconversion pour les anticorps neutralisants anti-VEJ (Tableau 7). Il n'y avait également pas d'interférence avec la réponse immunitaire au Rabipur.

Tableau 7 : Taux de séroconversion (sujets dont le PRNT₅₀ ≥ 1:10) et MGT (test de séroneutralisation par réduction des plages) pour les anticorps neutralisants anti-VEJ après administration d'IXIARO et de Rabipur selon un schéma posologique conventionnel, population évaluable

selon le protocole

<u>Taux de séroconversion et moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants anti-VEJ au jour 56</u>		
	<u>TSC [%] (n/N)</u>	<u>MGT [IC à 95 %] (N)</u>
<u>IXIARO + Rabipur</u>	<u>100</u> <u>(157/157)</u>	<u>299 [254-352]</u> <u>(157)</u>
<u>IXIARO</u>	<u>100</u> <u>(49/49)</u>	<u>337 [252-451]</u> <u>(49)</u>

Schéma de vaccination : IXIARO : jours 0/28, Rabipur : jours 0/7/28.

9.2. Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.3. Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.4. Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été établie.

9.5. Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des tests de laboratoire n'a été établie.

9.6. Interaction entre le médicament et le style de vie

Aucune étude de l'effet d'IXIARO* sur la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner des machines n'a été réalisée.

10. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Charge constituée par la maladie

L'encéphalite japonaise est l'une des encéphalites virales les plus courantes; plus de 70 000 cas sont rapportés chaque année à l'échelle mondiale, bien que ce chiffre puisse être beaucoup plus élevé compte tenu de l'absence de systèmes de surveillance appropriés dans de nombreux pays d'Asie où le virus est endémique. Le VEJ est un flavivirus transmis par les moustiques ; l'être humain est un hôte accidentel et n'est pas considéré comme un réservoir de la transmission virale. La majorité des infections chez l'être humain sont asymptomatiques et une encéphalite déclarée ne survient que chez une personne sur 50 à 1000 sujets infectés. L'encéphalite japonaise est associée à un taux de mortalité de 30 à 40 %, et 50 % des patients affectés conservent des séquelles neuropsychiatriques permanentes. Bien que le taux de mortalité relatif dans une population en bonne santé puisse être très bas, la charge en termes de santé publique pour la société est donc beaucoup plus importante en raison des séquelles neurologiques permanentes.

Les personnes voyageant dans les zones où l'encéphalite japonaise est endémique ou épidémique sont soumises à un risque accru d'infection par le virus de l'encéphalite japonaise par rapport à la population locale. Les taux d'incidence de la maladie observés dans les cohortes occidentales non vaccinées vont jusqu'à 2 personnes pour 10 000 par semaine [5]. Des cas sporadiques d'encéphalite japonaise sont rapportés chaque année chez les voyageurs en provenance d'Europe et d'Amérique du Nord.

10.1. Mode d'action

Des études réalisées chez l'animal ont montré que le vaccin entraîne la production, par le système immunitaire, d'anticorps contre le virus de l'encéphalite japonaise qui sont le plus souvent protecteurs. Des études de provocation ont été réalisées chez des souris traitées avec des antisérums d'IXIARO* humains. Ces études ont montré que pratiquement toutes les souris qui présentaient des titres d'au moins 1:10 au test de neutralisation par réduction des plages étaient protégées contre une provocation létale au virus de l'encéphalite japonaise. Ces études suggèrent qu'une protection est induite par les anticorps dirigés contre le vaccin.

10.2. Durée de l'effet

La persistance des anticorps a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique de suivi de phase III non contrôlée menée auprès de sujets ayant participé à deux essais pivots et reçu au moins une dose d'IXIARO*. L'immunogénicité à long terme d'IXIARO* a été évaluée dans un sous-groupe de 181 sujets jusqu'au mois 24 (population en intention de traiter, IDT) et chez 152 sujets jusqu'au mois 36 après la première vaccination avec IXIARO*. Les pourcentages des sujets présentant un PRNT₅₀ ≥ 1:10 et les MGT aux mois 2, 6, 12, 24 et 36 sont résumés au Tableau 8.

Tableau 8 : TSC et MGT aux mois 2, 6, 12, 24 et 36 après la vaccination avec IXIARO* – résultats d'une étude d'immunogénicité pivot à long terme

Mois	TSC		MGT	
	% (n/N)	Intervalle de confiance à 95 %		Intervalle de confiance à 95 %
2	98,9 (179/181)	[96,1, 99,7]	310,8	[268,8, 359,4]
6	95,0 (172/181)	[90,8, 97,4]	83,5	[70,9, 98,4]
12	83,4 (151/181)	[77,3, 88,1]	41,2	[34,4, 49,3]
24	81,8 (148/181)	[75,5, 86,7]	44,3	[36,7, 53,4]
36	84,9 (129/152)	[78,3, 89,7]	43,8	[36,5, 52,6]

Dans une autre étude de suivi ouverte de phase III, la persistance des anticorps jusqu'à 24 mois après la première vaccination a été évaluée. Le paramètre principal était le TSC à 24 mois après la vaccination primaire. Au total, 116 sujets qui ont reçu IXIARO* selon le schéma posologique standard ont été inclus dans l'étude de suivi. Les TSC et les MGT au mois 24 sont récapitulés dans le Tableau 9 pour la population en IDT.

Tableau 9 : TSC et MGT aux mois 6, 12 et 24 après la vaccination avec IXIARO* – résultats d'une étude de soutien sur la persistance à long terme

Mois	TSC		MGT	
	% (n/N)	Intervalle de confiance à 95 %		Intervalle de confiance à 95 %
6	82,8 (96/116)	[74,9, 88,6]	46,6	[38,7, 56,1]
12	58,3 (67/115)	[49,1, 66,9]	18,0	[15,5, 20,8]
24	48,3	[39,4, 57,3]	16,2	[13,8, 19,0]

(56/116)			
----------	--	--	--

Immunsation de rappel (adultes)

Dans une étude de phase III non contrôlée et ouverte, une injection unique de rappel de 6 mcg (0,5 mL) d'IXIARO a été administrée au mois 15 après l'immunsation primaire. L'ensemble des 198 sujets traités ont été inclus dans la population en IDT et dans la population évaluable sur le plan de l'innocuité.

Les taux des sujets présentant un PRNT₅₀ ≥ 1:10 et les MGT dans le temps sont résumés dans le Tableau 10. :

Tableau 10 : Taux des sujets présentant un PRNT₅₀ ≥ 1:10 et MGT au départ et 1, 6 et 12 mois après une seule injection de rappel de 6 mcg (0,5 mL) administrée 15 mois après la vaccination primaire recommandée avec IXIARO (population en IDT)

	Taux des sujets présentant un PRNT ₅₀ ≥ 1:10		MGT	
		IC à 95 %		IC à 95 %
Avant le rappel, jour 0 (n = 198)	69,2 %	[62,4 %, 75,2 %]	22,5	[19,0; 26,7]
Jour 28 (n = 198)	100,0 %	[98,1 %, 100,0 %]	900,1	[742,4; 1 091,3]
Mois 6 (n = 197)	98,5 %	[95,6 %, 99,5 %]	487,4	[390,7; 608,1]
Mois 12 (n = 194)	98,5 %	[95,6 %, 99,5 %]	361,4	[294,5; 443,5]

Persistance des anticorps après une dose de rappel (adultes)

Dans une étude de prolongation non contrôlée et ouverte faisant suite à l'étude sur le rappel décrite ci-dessus, 67 sujets ont fait l'objet d'un suivi pour déterminer les titres d'anticorps neutralisants anti-VEJ environ 6 ans après l'administration d'une dose de rappel; 96 % des sujets (64/67) présentaient toujours des taux protecteurs en anticorps (PRNT₅₀ ≥ 1:10), avec une MGT de 148 (IC à 95 % : 107; 207). Une modélisation mathématique a été appliquée pour projeter la durée moyenne de protection. Sur la base de ce modèle, on estime que la durée moyenne de la protection serait de 14 ans et que 75 % des sujets vaccinés conserveront des niveaux protecteurs en anticorps (PRNT₅₀ ≥ 1:10) pendant 10 ans. Un deuxième rappel devrait donc être administré 10 ans après la première injection de rappel, elle-même administrée 1 an après la vaccination primaire, avant une éventuelle exposition au VEJ.

Persistance des anticorps et injection de rappel chez les enfants et adolescents provenant d'un pays endémique pour le VEJ

La persistance des anticorps neutralisants anti-VEJ après l'immunsation primaire ainsi que l'innocuité et l'immunogénicité d'une injection de rappel d'IXIARO 12 mois après la vaccination primaire ont été évalués dans un essai clinique contrôlé, ouvert et avec répartition aléatoire mené aux Philippines, où le VEJ est endémique (300 enfants, d'une moyenne d'âge de 5,3 ans, dans la fourchette de 1,2 à 17,3 ans). L'étude faisait le suivi sur trois ans de 150 enfants n'ayant pas reçu de rappel, et de 150 autres enfants ayant reçu un rappel après 1 an (0,25 mL pour ceux âgés de moins de 3 ans au moment du rappel, 0,5 mL pour ceux âgés de 3 ans et plus); tous ont été suivis pendant deux ans par la suite. Le taux de séroprotection (SPR), défini comme le titre d'anticorps neutralisant ≥ 1:10, et les moyennes géométriques des titres (MGT) sont présentés dans le Tableau 11. L'injection de rappel a entraîné une nette augmentation des MGT et le taux de séroprotection est resté à 100 % deux ans après le rappel.

: mL < < < 3 ans < 2 ans < 8 ans % % % % % % % % % % % % % % % 3 ans 8 ans :
: % mL mL mL mL % % % % % % % % % % % % % % % % % % %

Tableau 11 : Taux de séroprotection (TSP)

**et moyenne géométrique des titres (MGT) avec et sans dose de rappel
d'IXIARO après 12, 13, 24 et 36 mois, population en intention de traiter**

	Avec dose de rappel N = 150	Dose de rappel 12 mois après vaccination primaire N = 149	
Nbre de mois après la vaccination primaire		Dose de rappel de 0,25 mL N = 81	Dose de rappel de 0,5 mL N = 67
Taux de séroprotection en % (n/N)			
12 mois	89,9 (134/149)	97,5 (79/81)	89,6 (60/67)
13 mois	n.d.	100 (81/81)	100,0 (67/67)
24 mois	89,0 (130/146)	100 (80/80)	100,0 (67/67)
36 mois	90,1 (128/142)	100,0 (76/76)	100,0 (67/67)
Moyenne géométrique des titres			
12 mois	46	67	40
13 mois	n.d.	2911	1366
24 mois	50	572	302
36 mois	59	427	280

n.d. = non disponible

Persistance des anticorps chez les enfants et adolescents issus de pays non endémiques

La persistance des anticorps a été évaluée pendant 3 ans après vaccination primaire avec IXIARO dans un essai clinique de suivi non contrôlé et ouvert mené aux États-Unis, en Europe et en Australie. Les données d'immunogénicité à long terme ont été évaluées chez 23 enfants (âge moyen de 14,3 ans, fourchette de 3 à 18 ans).

Données d'immunogénicité

Le paramètre d'évaluation principal était le taux de séroprotection 12 mois après la vaccination primaire. Les sujets ont été suivis durant une période allant jusqu'à 3 ans après l'administration de la dernière dose du vaccin.

TSP et MGT après 12 mois (2^e visite) : Dans la population en intention de traiter, le TSP a été de 89,5 % (17 des 19 sujets pour lesquels des données d'immunogénicité étaient disponibles) et la MGT a été de 47,8 (IC à 95 % [28,7; 79,8]). Le TSP et la MGT étaient semblables dans la population évaluable selon le protocole après 12 mois (TSP : 93,8 % et MGT : 57,2; IC à 95 % [33,9; 96,5]).

TSP et MGT après 24 mois (3^e visite) : Dans la population en intention de traiter, le TSP a été de 91,3 % (21 des 23 sujets pour lesquels des données d'immunogénicité étaient disponibles) et la MGT a été de 75,4 (IC à 95 % [45,9; 123,7]). Le TSP et la MGT étaient semblables dans

la population évaluable selon le protocole après 24 mois (TSP : 93,8 % et MGT : 76,3; IC à 95 % [42,1; 138,3]).

TSP et MGT après 36 mois (4^e visite) : Dans la population en intention de traiter, le TSP a été de 89,5 % (17 des 19 sujets) et la MGT a été de 60,8 (IC à 95 % [34,8; 106,1]). Le TSP et la MGT étaient semblables dans la population évaluable selon le protocole après 36 mois (TSP : 92,9 % et MGT : 69,4; IC à 95 % [36,7; 131,3]).

11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Entreposer au réfrigérateur (2 °C – 8 °C). Ne pas congeler.
Entreposer dans l’emballage d’origine, à l’abri de la lumière.
Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l’étiquette.

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne pas utiliser si l’emballage secondaire n’est pas intact ou si la boîte est endommagée.
Lors du stockage, un fin dépôt blanc avec une surnageant incolore limpide peut être observé.
Ne pas utiliser si le produit semble coloré (blanchâtre) ou si la seringue est endommagée.
La seringue préremplie est prête à l’emploi. Si l’aiguille n’est pas fournie, utiliser une aiguille stérile. Pour fixer l’aiguille Luer, retirer la coiffe de la seringue, en la faisant tourner doucement. **Ne pas essayer de casser ou de tirer la pointe, sous peine d’endommager la seringue.**

Agiter avant usage. Une agitation soigneuse immédiatement avant l’administration est nécessaire pour maintenir le vaccin en suspension. Administrer la dose complète recommandée de vaccin.

Avant agitation, IXIARO* peut se présenter sous la forme d’un liquide limpide avec un précipité blanc. Après agitation soigneuse, il forme un liquide/suspension trouble. Avant administration, le vaccin doit être inspecté visuellement pour déceler des matières particulières et une coloration. Jeter le produit si des particules sont présentes, si une coloration apparaît ou si la seringue semble endommagée.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé selon les recommandations locales.

Informations sur l’administration d’une dose de 0,5 mL d’IXIARO pour utilisation chez les personnes âgées de 3 ans et plus

Pour l’administration d’une dose de 0,5 mL, suivre les étapes ci-dessous :

1. Secouer la seringue pour obtenir une suspension homogène.
2. Retirer la coiffe de la seringue en la faisant tourner doucement. Ne pas essayer de casser ou de tirer la pointe, au risque d’endommager la seringue.
3. Fixer une aiguille à la seringue préremplie.

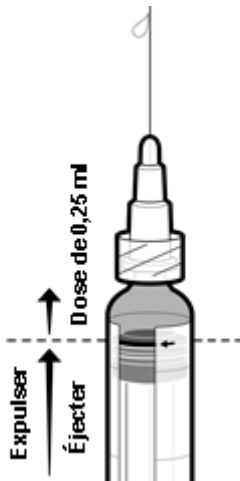
Informations sur la préparation d’une dose de 0,25 mL d’IXIARO pour utilisation chez les enfants de moins de 3 ans

Pour l’administration d’une dose de 0,25 mL chez les enfants de 2 mois à < 3 ans, suivre les étapes ci-dessous :

1. Secouer la seringue pour obtenir une suspension homogène.
2. Retirer la coiffe de la seringue en la faisant tourner doucement. Ne pas essayer de casser ou de tirer la pointe, au risque d'endommager la seringue.
3. Fixer une aiguille à la seringue préremplie.
4. Tenir la seringue en position verticale.
5. Pousser le bouchon-piston jusqu'au bord de la ligne rouge figurant sur le cylindre de la seringue, indiqué par une flèche rouge (voir Figure 1)*, pour éliminer le volume excédentaire.
6. Fixer une nouvelle aiguille stérile avant l'injection du volume restant.

*Si vous avez poussé le bouchon-piston au-delà de la ligne rouge, la dose de 0,25 mL n'est pas garantie et une nouvelle seringue doit être utilisée.

Figure 1 : Préparation pour l'administration d'une dose de 0,25 mL



* Marque déposée

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : virus purifié inactivé de l'encéphalite japonaise (JE-PIV)

Caractéristiques du produit

IXIARO* est un vaccin à virus purifié et inactivé de l'encéphalite japonaise (VEJ). Le virus est cultivé dans des cellules Vero, purifié, inactivé, puis adsorbé sur hydroxyde d'aluminium. Le vaccin final se présente sous la forme d'une suspension dans une seringue préremplie. Chaque dose unitaire (0,5 mL) d'IXIARO* contient le virus purifié et inactivé de l'encéphalite japonaise (souche atténuée SA₁₄₋₁₄₋₂) ayant une puissance ≤ 460 ng ED₅₀ par 0,5 mL. Le vaccin ne contient ni conservateur ni antibiotique. Il est conservé à 2-8 °C. Après agitation soigneuse, IXIARO* se présente sous la forme d'une suspension blanche, trouble.

14. ESSAIS CLINIQUES

Méthodologie et aspects démographiques des études

Deux études pivots et 15 études cliniques de phase III de soutien ont été réalisées pour recueillir des données sur l'efficacité (immunogénicité) et l'innocuité d'IXIARO*.

Séroconversion

L'analyse de l'efficacité clinique a été réalisée en plaçant le seuil du titre d'anticorps neutralisant à $\geq 1:10$, ce qui est aussi le critère de séroconversion. La séroconversion ou le niveau seuil d'anticorps permettant d'assurer une protection est défini comme un titre de PRNT₅₀ $\geq 1:10$, titre recommandé par le groupe de consultation de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) qui est largement utilisé dans le monde. Les expériences réalisées chez la souris ont également confirmé les données ci-dessus.

Le PRNT, ou test de neutralisation par réduction des plages, mesure le titre d'anticorps neutralisant le virus qui correspond à une protection. Le titre d'anticorps neutralisant le virus est exprimé en dilution sérique donnant une réduction de plage ou de virus de 50 % (PRNT₅₀) par rapport à la plage de 100 % formée dans l'élément témoin viral seul. Tous les résultats de PRNT₅₀ sont exprimés en titres réciproques. La MGT a été définie comme moyenne géométrique des titres de PRNT₅₀.

Étude pivot d'évaluation de l'efficacité : IC51-301

Tableau 12. Plan et données démographiques de l'étude

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets inclus dans l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
IC51-301	Étude de phase III, avec répartition aléatoire, à comparateur actif, en simple insu, de non-infériorité (IXIARO* vs JE-VAX)	2 injections d'IXIARO* (6 mcg dans 0,5 mL) par voie intramusculaire (i.m.) aux jours 0 et 28 et 1 injection i.m. de 0,5 mL de placebo au jour 7 (Groupe A) ou 3 injections sous-cutanées de JE-VAX (dose de 1,0 mL) aux jours 0, 7 et 28 (Groupe B) Durée de l'étude : 6 mois	IXIARO* : N = 365 JE-VAX : n = 370	IXIARO* : 41,2 ans (18-78) JE-VAX : 41,2 ans (18-80)	IXIARO* : 133 hommes (H)/232 femmes (F) JE-VAX : 152H /218F

Les caractéristiques démographiques et les valeurs biologiques initiales étaient similaires dans tous les groupes et sont présentées pour la population de l'analyse d'innocuité.

Globalement, 80,8 % des sujets étaient de race blanche, 13,1 % étaient afro-américains, 5,3 % étaient d'une « autre origine » et 0,8 % étaient asiatiques. Au total, 77,8 % des sujets avaient initialement un statut immunitaire anti-flavivirus négatif; 12,4 % des sujets avaient reçu un vaccin contre la TBE au cours des 10 dernières années et 34,4 % avaient reçu une vaccination quelconque au cours des 3 dernières années. On a observé de façon notable une proportion supérieure de sujets présentant initialement un statut immunitaire anti-flavivirus positif en Europe (60,7 % des 201 sujets) par rapport à l'Amérique du Nord (7,7 % des 662 sujets).

Résultats

Au jour 56, la proportion de sujets qui présentaient une séroconversion était similaire dans les deux groupes de traitement (96,4 % vs 93,8 % pour IXIARO* et JE-VAX, respectivement). Les MGT au jour 56 étaient de 243,6 pour IXIARO* et de 102,0 pour JE-VAX, respectivement. La réponse immunitaire induite par IXIARO* était non inférieure à celle induite par JE-VAX.

Tableau 13. TSC et MGT d'IXIARO* et de JE-VAX – Critère d'évaluation principal

Critère d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* aux moments spécifiques	Valeur associée et signification statistique de JE-VAX ou du témoin actif
Démontrer la non-infériorité d'IXIARO* (2 x 6 mcg) par rapport à JE-VAX (3 x 1,0 mL) en ce qui concerne le taux de séroconversion (TSC) et la moyenne géométrique des titres (MGT) au jour 56, 4 semaines après la dernière vaccination	<p>TSC [N = 365, n (%)] Jour 0 (dépistage) : 0 Jour 28 : 197 (54,0) Jour 56 : 352 (96,4)</p> <p>MGT [N = 365] Jour 0 (dépistage) : 5 Jour 28 : 17,4 Jour 56 : 243,6</p>	<p>TSC [N = 370, n (%)] Jour 0 (dépistage) : 0 Jour 28 : 321 (86,8) Jour 56 : 347 (93,8)</p> <p>MGT [N = 365] Jour 0 (dépistage) : 5 Jour 28 : 76,9 Jour 56 : 102,0</p>

Estimation de la différence de risque [IC à 95 %] : jour 56 1,05 [-1,33, 3,43]

Tableau 14. Résultats relatifs à l'immunogénicité de l'étude IC51-301 dans les indications spécifiques – Critères d'évaluation secondaires

Critères d'évaluation secondaires	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* aux doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique de JE-VAX ou du témoin actif
TSC et MGT chez les sujets de < 50 et ≥ 50 ans	<p>TSC < 50 ans : 284/301 (94,4 %)</p> <p>TSC ≥ 50 ans : 113/129 (87,6 %)</p>	<p>TSC < 50 ans : 273/304 (89,8 %)</p> <p>TSC ≥ 50 ans : 120/133 (90,2 %)</p>
TSC et MGT chez les sujets de < 65 versus ≥ 65 ans, analyse a posteriori	<p>TSC < 65 ans : 328/337 (96,5 %)</p> <p>TSC ≥ 65 ans : 24/25 (96,0 %)</p>	<p>TSC < 65 ans : 326/341 (94,0 %)</p> <p>TSC ≥ 65 ans : 21/23 (91,3 %)</p>
Événements indésirables (EI)	<p>Dans la population de l'analyse d'innocuité, 61,0 % des sujets ont présenté au moins un EIAT (événement indésirable associé au traitement).</p> <p>Aucun décès n'a été rapporté.</p> <p>Un sujet du groupe IXIARO* a présenté un événement indésirable grave (EIG) d'infarctus du myocarde qui était d'intensité sévère et peu probablement associé au traitement à l'étude. Ce sujet présentait des antécédents d'infarctus du myocarde.</p> <p>De manière générale, les profils de tolérance systémique d'IXIARO* et de JE-VAX étaient similaires.</p> <p>Les symptômes systémiques sont survenus le plus fréquemment 1 jour après la vaccination, et leur nombre a diminué au cours du temps dans les 2 groupes de traitement.</p>	<p>Dans la population de l'analyse d'innocuité, 60,7 % des sujets ont présenté au moins un EIAT (événement indésirable associé au traitement).</p> <p>Aucun décès n'a été rapporté.</p> <p>Aucun événement indésirable grave (EIG) n'a été rapporté.</p> <p>De manière générale, les profils de tolérance systémique d'IXIARO* et de JE-VAX étaient similaires.</p> <p>Les symptômes systémiques sont survenus le plus fréquemment 1 jour après la vaccination, et leur nombre a diminué au cours du temps dans les 2 groupes de traitement.</p>

Tableau 15. Événements indésirables éventuellement ou probablement associés au traitement :

Classe de système organique ¹ (CSO) / Terme préconisé ²	n (%) de sujets			
	IXIARO* N = 428		JE-VAX N = 435	
	n	(%)	n	(%)
Tout EIAT	159	(37,1)	149	(34,3)
Troubles gastro-intestinaux	21	(4,9)	29	(6,7)
Diarrhée	2	(0,5)	3	(0,7)
Nausées	20	(4,7)	26	(6,0)
Vomissements	3	(0,7)	2	(0,5)
Troubles généraux et réactions au site d'administration	80	(18,7)	73	(16,8)
Fatigue	41	(9,6)	35	(8,0)
Affection de type grippal	37	(8,6)	30	(6,9)
Pyrexie	16	(3,7)	10	(2,3)
Infections et infestations	2	(0,5)	4	(0,9)
Rhinopharyngite	1	(0,2)	3	(0,7)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	65	(15,2)	54	(12,4)
Myalgie	65	(15,2)	52	(12,0)
Troubles du système nerveux	76	(17,8)	80	(18,4)
Céphalées	74	(17,3)	79	(18,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	5	(1,2)	2	(0,5)
Troubles de la peau et du tissu sous- cutané	5	(1,2)	7	(1,6)
Éruption cutanée	3	(0,7)	5	(1,1)

Source : rapport d'étude clinique, partie 14, tableau 4.2.5
¹ Ne comprend que les CSO dans lesquelles des EIAT ont été rapportés chez $\geq 0,5$ % des sujets, globalement.
² Les termes préconisés ne sont mentionnés que pour les EIAT survenant chez $\geq 0,5$ % des sujets, globalement.
Une association avec le traitement est possible ou probable.

Tableau 16. Tolérance locale des sujets, un jour (jour 1) après la vaccination : population de l'analyse d'innocuité

Symptôme		IXIARO* N = 428		JE-VAX N = 435	
		n	(%)	n	(%)
Douleur	Vaccination 1	46	(10,7)	32	(7,4)
	Vaccination 2 [#]	28	(6,5)	32	(7,4)
	Vaccination 3	19	(4,4)	29	(6,7)
Prurit	Vaccination 1	3	(0,7)	22	(5,1)
	Vaccination 2 [#]	2	(0,5)	29	(6,7)
	Vaccination 3	4	(0,9)	34	(7,8)
Sensibilité	Vaccination 1	82	(19,2)	54	(12,4)
	Vaccination 2 [#]	55	(12,9)	75	(17,2)
	Vaccination 3	54	(12,6)	75	(17,2)
Induration	Vaccination 1	13	(3,0)	24	(5,5)
	Vaccination 2 [#]	6	(1,4)	36	(8,3)
	Vaccination 3	9	(2,1)	46	(10,6)
Gonflement	Vaccination 1	4	(0,9)	18	(4,1)
	Vaccination 2 [#]	5	(1,2)	20	(4,6)
	Vaccination 3	4	(0,9)	36	(8,3)
Rougeur	Vaccination 1	8	(1,9)	34	(7,8)
	Vaccination 2 [#]	4	(0,9)	49	(11,3)
	Vaccination 3	8	(1,9)	61	(14,0)

Source : rapport d'étude clinique, partie 14, tableau 4.4.6
[#]Groupe IXIARO* : la vaccination 2 était un vaccin placebo

Les symptômes de tolérance locale étaient les plus fréquents 1 jour après la vaccination, et diminuaient au cours du temps dans les 2 groupes de traitement.

Étude pivot d'évaluation de l'innocuité : IC51-302

Tableau 17. Plan et données démographiques de l'étude

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
IC51-302	Étude de phase III multicentrique avec répartition aléatoire, contrôlée contre placebo, à double insu, sur l'innocuité et la tolérance	2 injections d'IXIARO* (6 mcg dans 0,5 mL) par voie intramusculaire (i.m.) aux jours 0 et 28 (groupe verum) ou 2 injections de vaccin placebo (0,5 mL) par voie intramusculaire aux jours 0 et 28 (groupe témoin). Durée de l'étude : 6 mois	Groupe verum : n = 1993 Groupe témoin : n = 657	Groupe verum : 33,9 ans (18-86) Groupe témoin : 33,4 ans (18-76)	Groupe verum : 905H/1088 F Groupe témoin : 279H/378F

Les 2 groupes de traitement étaient bien appariés eu égard aux caractéristiques démographiques. Une brève description de la population de l'analyse d'innocuité est présentée.

La majorité des sujets était de race blanche (91,7 %), suivis des afro-américains (3,4 %), des asiatiques (1,8 %) et des sujets d'autres origines (3,0 %).

Résultats

Tableau 18. Résultats de l'étude IC51-302 dans les indications spécifiques – Critère d'évaluation principal

Critère d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* aux doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique du vaccin placebo ou du témoin actif
Évaluer l'innocuité et la tolérabilité d'IXIARO* sur une durée de vaccination de 28 jours jusqu'à 4 semaines après la dernière vaccination par rapport à un témoin inactif	Pendant la durée totale de l'étude, 58,9 % des sujets ont connu au moins un EIAT.	Pendant la durée totale de l'étude, 56,6 % des sujets ont connu au moins un EIAT.

Tableau 19. Résultats de l'étude IC51-302 dans les indications spécifiques – Critères d'évaluation secondaires

Critères d'évaluation secondaires	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* aux doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique du vaccin placebo ou du témoin actif
Analyser les taux d'événements indésirables graves (EIG) et d'événements indésirables nécessitant un traitement médical (EI) chez les sujets avant et après l'immunisation avec IXIARO*	Aucun décès n'est survenu durant l'étude. Au total, 16 sujets ont présenté des EIAT graves pendant la durée totale de l'étude, dont 10 sujets (0,5 %) dans le groupe IXIARO*. Aucun EIAT grave n'est survenu chez plus de 0,3 % des sujets globalement, dans toutes les CSO. Aucun EI grave associé au traitement n'a été observé.	Aucun décès n'est survenu durant l'étude. Au total, 16 sujets ont présenté des EIAT graves pendant la durée totale de l'étude, dont 6 sujets (0,9 %) dans le groupe vaccin placebo. Aucun EIAT grave n'est survenu chez plus de 0,3 % des sujets globalement, dans toutes les CSO; seul un cas d'appendicite est survenu chez plus de 1 sujet, à savoir chez 2 sujets. Aucun EI grave associé au traitement n'a été observé.

Tableau 20. Événements indésirables éventuellement ou probablement associés au traitement (durée totale de l'étude) – Population de l'analyse d'innocuité

Classe de système organique ¹ / Terme préconisé ²	n (%) de sujets			
	IXIARO* N = 1993		Vaccin placebo N = 657	
	n	(%)	n	(%)
Tout EIAT	774	(38,8)	254	(38,7)
Troubles du système sanguin et lymphatique	10	(0,5)	4	(0,6)
Troubles gastro-intestinaux	117	(5,9)	39	(5,9)
Nausées	101	(5,1)	36	(5,5)
Vomissements	13	(0,7)	7	(1,1)
Troubles généraux et réactions au site d'administration	343	(17,2)	119	(18,1)
Fatigue	188	(9,4)	65	(9,9)
Affection de type grippal	178	(8,9)	57	(8,7)
Pyrexie	47	(2,4)	15	(2,3)
Infections et infestations	42	(2,1)	9	(1,4)
Rhinopharyngite	15	(0,8)	4	(0,6)
Investigations	20	(1,0)	3	(0,5)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	276	(13,8)	101	(15,4)
Myalgie	271	(13,6)	94	(14,3)
Troubles du système nerveux	439	(22,0)	134	(20,4)
Vertiges	8	(0,4)	4	(0,6)
Céphalées	428	(21,5)	131	(19,9)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	17	(0,9)	8	(1,2)
Douleur pharyngolaryngée	9	(0,5)	5	(0,8)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	26	(1,3)	8	(1,2)
Éruption cutanée	18	(0,9)	4	(0,6)

Source : Partie 14, tableau 4.2.6.1

¹ Ne comprend que les CSO dans lesquelles des EIAT ont été rapportés chez $\geq 0,5$ % des sujets, globalement.

² Les termes préconisés ne sont mentionnés que pour les EIAT survenant chez $\geq 0,5$ % des sujets, globalement
N = nombre de sujets dans le groupe ; n (%) = nombre et pourcentage de sujets affectés (les sujets ne sont comptés qu'une fois par ligne) ; EIAT = événement indésirable associé au traitement
Une association avec le traitement est possible ou probable ou les données sont manquantes.

Tableau 21. Tolérance locale des sujets un jour (jour 1) après la vaccination – Population de l'analyse d'innocuité

Symptôme rapporté		IXIARO*		Vaccin placebo	
		N = 1993		N = 657	
		n	(%)	n	(%)
Douleur	Vaccination 1	369	(18,5)	102	(15,5)
	Vaccination 2	210	(10,5)	62	(9,4)
Prurit	Vaccination 1	15	(0,8)	11	(1,7)
	Vaccination 2	15	(0,8)	8	(1,2)
Sensibilité	Vaccination 1	414	(20,8)	114	(17,4)
	Vaccination 2	295	(14,8)	79	(12,0)
Induration	Vaccination 1	55	(2,8)	24	(3,7)
	Vaccination 2	49	(2,5)	12	(1,8)
Gonflement	Vaccination 1	24	(1,2)	14	(2,1)
	Vaccination 2	28	(1,4)	3	(0,5)
Rougeur	Vaccination 1	65	(3,3)	23	(3,5)
	Vaccination 2	58	(2,9)	10	(1,5)

N = nombre de sujets dans le groupe ; n = nombre de sujets avec données ; % = pourcentage de sujets basé sur le nombre de patients du groupe

Source : partie 14, tableau 4.4.7

Les symptômes locaux étaient les plus courants au jour 0, diminuant au cours du temps dans les 2 groupes de traitement. Pour tous les symptômes, l'incidence au jour 1 après la vaccination était légèrement supérieure dans le groupe IXIARO* pour les 2 vaccinations, à l'exception du prurit (0,8 % des sujets après la vaccination 1 et 0,8 % après la vaccination 2), de l'induration (2,8 % après la vaccination 1), du gonflement (1,2 % après la vaccination 1) et de la rougeur (3,3 % après la vaccination 1).

Étude de soutien : IC51-303

Tableau 22. Plan et données démographiques de l'étude

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
IC51-303	Étude de suivi prospective, multicentrique, non contrôlée, de phase III	Pas de traitement administré. Suivi des études IC51-301 et IC51-302. Durée de l'étude : suivi en cours, jusqu'à 60 mois pour l'immunogénicité et l'innocuité, 36 mois de données disponibles à ce jour	Mois 6, 12 et 24 (population en IDT) : 181 Population en IDT au mois 36 : 152	Mois 6, 12 et 24 (population en IDT) : 32,1 (18-74) Population en IDT au mois 36 : 30,9 (18-67)	Population en IDT aux mois 6, 12 et 24 : 85H/96F Mois 36 : 57H/74F

La majorité des sujets était de race blanche (98,3 % des sujets); les autres étaient noirs ou afro-américains (0,6 %), asiatiques (0,0 %) ¹ et d'autres origines (1,1 %).

Résultats

L'immunogénicité à long terme d'IXIARO* a été évaluée auprès d'un sous-ensemble de 181 sujets durant une période allant jusqu'à 24 mois (population en intention de traiter, IDT) et auprès de 152 sujets sur une période allant jusqu'à 36 mois après la première injection d'IXIARO*.

Les 298 premiers sujets admis au jour 1 de l'étude IC51-303 qui souhaitent participer au volet « immunogénicité » de l'étude ont été inclus dans l'étude d'immunogénicité à long terme. Après le verrouillage de la base de données pour les études IC51-301 et IC51-302, la participation des sujets chez lesquels le test de neutralisation par réduction de plage (PRNT) était négatif ou qui avaient reçu JE-VAX ou un vaccin placebo a été interrompue.

Tableau 23. Résultats de l'étude IC51-303 dans les indications spécifiques – Critère d'évaluation principal

Critère d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* aux moments spécifiques	Valeur associée et signification statistique de JE-VAX ou du témoin actif
	TSC [N = 181, n (%)]	
TSC (titre d'anticorps neutralisants anti-VEJ \geq 1:10) 24 mois après la première vaccination	TSC au mois 24 : 148 (81,8 %), IC à 95 % [75,50, 86,71]	Sans objet

Tableau 24. Résultats de l'étude IC51-303 dans les indications spécifiques – Critères d'évaluation secondaires

Critères d'évaluation secondaires	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* aux doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique de JE-VAX ou du témoin actif
TSC et MGT 36 mois après la première vaccination	<i>TSC, n/N (%) [IC à 95 %, %]</i> 129/152 (84,9) [78,32, 89,7] <i>MGT (n) [IC à 95 %]</i> 43,8 (152) [36,5, 52,6]	Sans objet
MGT des anticorps neutralisants anti-VEJ 24 mois après la première vaccination	<i>MGT (n) [IC à 95 %]</i> Mois 24 : 44,3 (181) [36,72, 53,44]	Sans objet
TSC et MGT 12 mois après la première vaccination	<i>TSC, n/N (%) [IC à 95 %, %]</i> 151/181 (83,4) [77,33, 88,14] <i>MGT (n) [IC à 95 %]</i> 41,2 (181) [34,39, 49,33]	Sans objet

Critères d'évaluation secondaires	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* aux doses spécifiques	Valeur associée et signification statistique de JE-VAX ou du témoin actif
TSC et MGT 6 mois après la première vaccination	Population en IDT, IXIARO* uniquement (valeurs imputées) : <i>TSC, n/N (%) [IC à 95 %, %]</i> 172/181 (95,0) [90,82, 97,36] Estimation de la différence de risque pour les TSC (IXIARO*-JE-VAX), [IC à 95 %] : 17,81 [6,75, 28,86] <i>MGT (n) [IC à 95 %]</i> 83,5 (181) [70,89, 98,38] <i>Rapport MGT (IXIARO*-JE-VAX) [IC à 95 %] :</i> 2,2632 [1,6151, 3,1714]	Comparaison de traitement, population en IDT3 (valeurs imputées) <i>TSC, n/N (%) [IC à 95 %, %] :</i> 61/82 (74,4 %) [64,00, 82,60] <i>MGT (n) [IC à 95 %]</i> 34,1 (82) [25,11, 46,44]

Étude de soutien : IC51-304

Tableau 25. Plan et données démographiques de l'étude

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
IC51-304	Étude de phase III prospective, multicentrique, à simple insu, avec répartition aléatoire (1:1:1), à groupes parallèles	IXIARO* 12 mcg (2 x 6 mcg en injections i.m.) au jour 0 (et vaccin placebo au jour 28) IXIARO* 6 mcg en injection i.m. aux jours 0 et 28 (et vaccin placebo au jour 0) IXIARO* 6 mcg en injection i.m. au jour 0 (et vaccin placebo aux jours 0 et 28) Durée de l'étude : 6 mois	IXIARO* 1 x 12 mcg : 115 IXIARO* 2 x 6 mcg : 115 IXIARO* 1 x 6 mcg : 119	IXIARO* 1 x 12 mcg : 41,2 (18-76) IXIARO* 2 x 6 mcg : 40,5 (18-74) IXIARO* 1 x 6 mcg : 41,7 (18-75)	IXIARO* 1 x 12 mcg : 54H/61F IXIARO* 2 x 6 mcg : 49H/66F IXIARO* 1 x 6 mcg : 62H/57F

La majorité des sujets était de race blanche (99,4 % des sujets), suivis des asiatiques (0,3 %), et des noirs ou afro-américains (0,3 %).

Résultats

Tableau 26. Résultats de l'étude IC51-304 dans les indications spécifiques – Critère d'évaluation principal

Critère d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* 2x6 mcg aux moments spécifiques TSC % (n/N) [IC à 95 %]	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* 1x12 mcg TSC % (n/N) [IC à 95 %]
TSC (titre d'anticorps neutralisants anti-VEJ \geq 1:10) au jour 56	97,3 (110/113) [94,4, 100,0] <i>Différence de TSC (1x12 mcg moins 2x6 mcg)</i> <i>[IC à 95 %] : -56,1 [-65,6, -46,6]</i> Valeur de <i>p</i> (test unilatéral de non-infériorité) : > 0,99	41,2 (47/114) [32,2, 50,3]

Tableau 27. Résultats de l'étude IC51-304 dans les indications spécifiques – Critères d'évaluation secondaires

Critères d'évaluation secondaires	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* 2x6 mcg	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* 1x12 mcg et IXIARO* 1x6mcg
TSC au jour 35	TSC % (n/N) [IC à 95 %] 97,3 (110/113) [94,4, 100,0]	TSC % (n/N) [IC à 95 %] IXIARO* 1 x 12 mcg : 58,8 (67/114) [49,7, 67,8] IXIARO* 1 x 6 mcg : 37,9 (44/116) [29,1, 46,8]
MGT en anticorps neutralisants anti-VEJ aux jours 35 et 56	MGT (n) [IC à 95 %] <i>Jour 35</i> 265,82 (113) [214,19, 329,89] <i>Jour 56</i> 218,04 (113) [179,81, 264,41]	MGT (n) [IC à 95 %] <i>Jour 35</i> IXIARO* 1 x 12 mcg : 17,62 (114) [14,21, 21,85] IXIARO* 1 x 6 mcg : 11,29 (116) [9,12, 13,97] <i>Jour 56</i> IXIARO* 1 x 12 mcg : 11,21 (114) [9,25, 13,58] IXIARO* 1 x 6 mcg : 8,05 (117) [6,66, 9,74]

Étude de soutien : IC51-305

Tableau 28. Plan et données démographiques de l'étude

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
IC51-305	Étude de suivi prospective, multicentrique, ouverte, de phase III.	Suivi de l'étude IC51-304 IXIARO* 6 mcg injection de rappel i.m. (0,5 mL) au mois 11 et/ou au mois 23 après la vaccination primaire chez les sujets présentant un résultat de test PRNT négatif au mois 6 et/ou au mois 12 après la vaccination primaire Durée de l'étude : suivi jusqu'au mois 24 après la première dose	Répartition aléatoire : IXIARO* 1 x 12 mcg : 116 IXIARO* 2 x 6 mcg : 116 IXIARO* 1 x 6 mcg : 117	IXIARO* 1 x 12 mcg : 42,2 (19-76) IXIARO* 2 x 6 mcg : 40,8 (19-74) IXIARO* 1 x 6 mcg : 42,0 (19-75)	IXIARO* 1 x 12 mcg : 57H/60F IXIARO* 2 x 6 mcg : 49H/67F IXIARO* 1 x 6 mcg : 59H/57F

La majorité des sujets était de race blanche (99,4 % des sujets); les autres sujets étaient asiatiques (0,9 %) ou noirs et afro-américains (0,9 %).

Résultats

Tableau 29. Résultats de l'étude IC51-305 dans les indications spécifiques – Critère d'évaluation principal

Critère d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* 2x6 mcg aux moments spécifiques Taux de séroconversion sans rappel, % (n/N) [IC à 95 %]	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* 1x12 mcg et d'IXIARO* 1x6 mcg Taux de séroconversion sans rappel, % (n/N) [IC à 95 %]
TSC sans rappel (titre d'anticorps neutralisants anti-VEJ \geq 1:10 tout au long de l'étude) 24 mois après la vaccination primaire	48,3 (56/116) [39,4, 57,3]	1x12 mcg : 6,0 (7/116) [3,0, 11,9] 1x6 mcg : 4,3 (5/117) [1,8, 9,6]

Tableau 30. Résultats de l'étude IC51-305 dans les indications spécifiques – Critères d'évaluation secondaires

Critères d'évaluation secondaires	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* 2x6 mcg	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* 1x12 mcg et d'IXIARO* 1x6 mcg
TSC un mois après les doses de rappel chez les sujets présentant des titres inférieurs au seuil de séroconversion	TSC (n/N) [IC à 95 %] Mois 12 100 % (17/17) [81,6, 100,0] Mois 24 100 % (27/27) [87,5, 100,0]	TSC (n/N) [IC à 95 %] Mois 12 Groupe 1x6 mcg 99 % (99/100) [94,6, 99,8] Groupe 1x12 mcg 100 % (89/89) [95,9,100,0] Mois 24 Groupe 1x6 mcg 100 % (4/4) [51,0,100,0] Groupe 1x12 mcg 100 % (12/12) [75,8, 100,0]
MGT un mois après les doses de rappel chez les sujets présentant des titres inférieurs au seuil de séroconversion	MGT (N) [IC à 95 %] Mois 12 : 673,6 (17) [378,7, 1198,2] Mois 24 : MGT (27) 2536,7 [1467,7, 4384,4].	MGT (N) [IC à 95 %] Mois 12 : Groupe 1x6 mcg 504,3 (100) [367,3, 692,3] Groupe 1x12 mcg 990,1 (89) [755,8,1297,0] Mois 24 : Groupe 1x6 mcg 821,1 (4) [79,9, 8438,2] Groupe 1x12 mcg 6622,8 (12) [3092,0, 14185]
TSC sans rappel et MGT 6 et 12 mois après la vaccination primaire	TSC : Mois 6 : 82,8 % Mois 12 : 58,3 % MGT : Mois 6 : 46,6 Mois 12 : 18,0	TSC : Groupe IXIARO* 1x12 mcg : Mois 6 : 14,7 % Mois 12 : 7,8 % Groupe IXIARO* 1x6 mcg : Mois 6 : 8,5 % Mois 12 : 4,3 % MGT : Groupe IXIARO* 1x12 mcg : Mois 6 : 7,2 Mois 12 : 5,7 Groupe IXIARO* 1x6 mcg : Mois 6 : 6,1 Mois 12 : 5,3

Étude de soutien : IC51-311

Tableau 31. Plan et données démographiques de l'étude

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
IC51-311	Étude de suivi multicentrique, non contrôlée ouverte de phase III	Suivi de l'étude IC51-309 IXIARO* 6 mcg injection de rappel i.m. (0,5 mL) au mois 15 après la première vaccination Durée de l'étude : suivi jusqu'au mois 12 après la vaccination de rappel (mois 27 après la première vaccination)	198	31,2 (19-66)	94H/104F

La majorité des sujets étaient de race blanche (98 % des sujets), suivis des autres origines (1 %), des asiatiques (0,5 %), et des noirs et afro-américains (0,5 %).

Résultats

Tableau 32. Résultats de l'étude IC51-311 dans les indications spécifiques – Critère d'évaluation principal

Critère d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* 0,5 mL dose de rappel aux moments spécifiques
TSC (anticorps neutralisants anti-VEJ titre \geq 1:10) au mois 12 après la vaccination de rappel (mois 27 après l'immunisation primaire)	TSC % (n/N) [IC à 95 %] 98,5 (194/198) [95,6, 99,5]

Tableau 33. Résultats de l'étude IC51-311 dans les indications spécifiques – Critères d'évaluation secondaires

Critères d'évaluation secondaires	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* 0,5 mL dose de rappel aux moments spécifiques
TSC (anticorps neutralisants anti-VEJ titre \geq 1:10) au jour 28 et au mois 6 après la vaccination de rappel (mois 16 et 21 après la première vaccination)	<p>TSC % (n/N) [IC à 95 %]</p> <p><i>Jour 0</i> 69,2 (137/198) [62,4, 75,2]</p> <p><i>Jour 28</i> 100 (198/198) [98,1, 100,0]</p> <p><i>Mois 6</i> 98,5 (197/198) [95,6, 99,5]</p>
MGT pour anticorps neutralisants anti-VEJ aux jours 0 et 28 et aux mois 6 et 12 après la vaccination de rappel (mois 16, 21 et 27 après la première vaccination)	<p>MGT (n) [IC à 95 %]</p> <p><i>Jour 0</i> 22,5 (198) [19,0, 26,7]</p> <p><i>Jour 28</i> 900,1 (198) [742,4, 1091,3]</p> <p><i>Mois 6</i> 487,4 (198) [390,7, 608,1]</p> <p><i>Mois 12</i> 361,4 (198) [294,5, 443,5]</p>

Étude de soutien IC51-311_FU2013

Persistance des anticorps après la vaccination de rappel (adultes)

Dans une étude de prolongation non contrôlée et ouverte faisant suite à l'étude sur la vaccination de rappel décrite ci-dessus, 67 sujets ont fait l'objet d'un suivi pour déterminer les titres d'anticorps neutralisants anti-VEJ environ 6 ans après l'administration d'une dose de rappel; 96 % des sujets (64/67) présentaient toujours des taux protecteurs en anticorps ($PRNT_{50} \geq 1:10$), avec une MGT de 148 (IC à 95 % : 107; 207). Une modélisation mathématique a été appliquée pour projeter la durée moyenne de la protection. D'après ce modèle, la durée moyenne de la protection est estimée à 14 ans; 75 % des sujets vaccinés conserveront un taux protecteur d'anticorps ($PRNT_{50} \geq 1:10$) pendant 10 ans. Un deuxième vaccin de rappel devrait donc être administré 10 ans après la première injection de rappel, elle-même administrée 1 an après la vaccination primaire, avant une éventuelle exposition au VEJ.

Étude de soutien: IC51-308

Tableau 34. Plan et données démographiques de l'étude

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
IC51-308	Étude multicentrique, à simple insu, avec répartition aléatoire (1:1:1), contrôlée, de phase III	IXIARO* + HAVRIX : IC51 6 mcg i.m. (jours 0 et 28) et HAVRIX 1440 1 mL i.m. (jour 0) IXIARO* + vaccin placebo : IC51 6 mcg i.m. (jours 0 et 28) et 0,5 mL vaccin placebo i.m. (jour 0) HAVRIX+ vaccin placebo : HAVRIX 1440 1 mL i.m. (jour 0) et 0,5 mL vaccin placebo i.m. (jours 0 et 28) Durée de l'étude : 6 mois	IXIARO* + HAVRIX: 62 IXIARO* + vaccin placebo : 65 HAVRIX+ vaccin placebo : 65	IXIARO* + HAVRIX 27,6 (18,0-60,0) IXIARO* + vaccin placebo : 28,5 (19,0 à 51,0) HAVRIX+ vaccin placebo : 28,1 (19,0 à 61,0)	IXIARO* + HAVRIX 28H/34F IXIARO* + vaccin placebo : 31H/34F HAVRIX+ vaccin placebo : 30H/35F

Au moins 95 % des sujets dans chaque groupe étaient de race blanche; les autres étaient de type oriental, asiatique, européen/noir/afro-américain ou hispanique, tous étant représentés par 2 sujets ou moins dans chaque groupe de traitement.

Résultats

Tableau 35. Résultats de l'étude IC51-308 dans les indications spécifiques – Critère d'évaluation principal

Critère d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* + HAVRIX aux moments spécifiques	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* + vaccin placebo et de HAVRIX+ vaccin placebo
MGT des anticorps neutralisants anti-VEJ au jour 56 et des anticorps anti-VHA au jour 28	<p><i>MGT (anti-VEJ) jour 56, (n) [IC à 95 %] :</i> IXIARO*+HAVRIX : 202,7 (58) [157,3, 261,2] Estimation du rapport des MGT (valeur <i>p</i>) [IC à 95%] IXIARO*+HAVRIX/IXIARO*+vaccin placebo : 1,0544 (< 0,0001) [0,7541, 1,4743]</p> <p><i>MGT (anti-VHA) jour 28, (n) [IC à 95 %] :</i> IXIARO* + HAVRIX : 150,3 mUI/ mL (58) [111,7 mUI/mL, 202,3 mUI/mL] Estimation du rapport des MGT (valeur <i>p</i>) [IC à 95 %] IXIARO*+HAVRIX/ HAVRIX + vaccin placebo : 1,2127 (< 0,0001) [0,8119, 1,8113] (< 0,0001) [0,8115, 1,5041]</p>	<p><i>MGT (anti-VEJ) jour 56, (n) [IC à 95 %] :</i> IXIARO* + vaccin placebo : 192,2 (55) [147,9, 249,8]</p> <p><i>MGT (anti-VHA) jour 28, (n) [IC à 95 %] :</i> HAVRIX + vaccin placebo : 124,0 mUI/mL (52) [91,4 mUI/mL, 168,2 mUI/mL]</p>

Tableau 36. Résultats de l'étude IC51-308 dans les indications spécifiques – Critères d'évaluation secondaires

Critères d'évaluation secondaires	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* + HAVRIX aux moments spécifiques	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* + vaccin placebo et de HAVRIX+ vaccin placebo
TSC pour anti-VEJ au jour 56 et anti-VHA au jour 28	<p><i>TSC anti-VEJ, n/N (%)</i> IXIARO* + HAVRIX : 58/58 (100) Estimation de la différence du TSC, % (valeur de <i>p</i>) [IC à 95 %, %] : 0,6 % (<i>p</i> < 0,0001) [-0,5, 1,7]</p> <p><i>TSC anti-VHA au jour 28, n/N (%) :</i> IXIARO* + HAVRIX : 58/58 (100) Estimation des différences de TSC, % (valeur de <i>p</i>) [IC à 95 %, %] : 4,9 (<i>p</i> < 0,0001) [-1,6, 11,5]</p>	<p><i>TSC anti-VEJ, n/N (%)</i> IXIARO* + vaccin placebo : 54/55 (98,18)</p> <p><i>TSC anti-VHA au jour 28, n/N (%) :</i> HAVRIX+vaccin placebo : 50/52 (96,2)</p>

Critères d'évaluation secondaires	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* + HAVRIX aux moments spécifiques	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO* + vaccin placebo et de HAVRIX+ vaccin placebo
MGT pour anti-VEJ au jour 28 et anti-VHA au jour 56	<p><i>MGT (anti-VEJ) jour 28, (n) [IC à 95 %] :</i> IXIARO*+HAVRIX : 18,3 (58) [IC : 12,9, 26,0] Estimation du rapport des MGT (valeur de p) [IC à 95 %] : 1,1379 ($p = 0,0002$) [0,7224, 1,7925]</p> <p><i>MGT (anti-VHA) jour 56, (n) [IC à 95 %] :</i> IXIARO*+HAVRIX : 102,0 mUI/mL (58) [76,9 mUI/mL, 135,2 mUI/mL] Estimation du rapport des MGT (valeur de p) [IC à 95 %] : 1,1652 ($p < 0,0001$) [0,7958, 1,7060]</p>	<p><i>MGT (anti-VEJ) jour 28, (n) [IC à 95 %] :</i> IXIARO*+placebo : 16,1 (58) [11,3, 22,9]</p> <p><i>MGT (anti-VHA) jour 56, (n) [IC à 95 %] :</i> HAVRIX + vaccin placebo : 87,5 mUI/mL (52)[65,5 mUI/mL, 117,0 mUI/mL]</p>
TSC pour anti-VEJ au jour 28 et anti-VHA au jour 56	<p><i>TSC anti-VEJ au jour 28, n/N (%)</i> IXIARO* + HAVRIX : 39/58 (67,24) Estimation de la différence des TCR, % (valeur de p) [IC à 95 %, %] : 0,1 ($p < 0,1086$) [-16,0, 16,3]</p> <p><i>TSC anti-VHA au jour 56, n/N (%) :</i> IXIARO*+HAVRIX : 55/58 (94,83) Estimation de la différence des TSC, % (valeur de p) [IC à 95 %, %] : 0,3 ($p = 0,0064$) [IC : -7,8, 8,5]</p>	<p><i>TSC anti-VEJ au jour 28, n/N (%)</i> IXIARO* + vaccin placebo : 39/58 (67,24)</p> <p><i>TSC anti-VHA au jour 56, n/N (%) :</i> HAVRIX + vaccin placebo : 50/52 (96,15)</p>

Analyse d'innocuité à partir de données groupées

Dix études cliniques (IC51-301, -302, -303, -304, -305, -308, -309, -310, -311 et -314) ont été regroupées pour analyser l'innocuité et la tolérabilité d'IC51 pendant 6 mois après la première vaccination.

Tableau 37. Aperçu des événements indésirables associés au traitement

Sujets présentant au moins :	IXIARO*# (N = 4043) Nbre (%)	JE-VAX (N = 435) Nbre (%)	HAVRIX1440 (N = 65) Nbre (%)	Vaccin PLACEBO (N = 657) Nbre (%)
un EIAT	2657 (65,7)	279 (64,1)	31 (47,7)	402 (61,2)
un EIAT sévère	272 (6,7)	19 (4,4)	3 (4,6)	42 (6,4)
un EIAT entraînant l'arrêt de l'administration du médicament de l'étude (=entraînant l'arrêt de la participation à l'étude)	39 (0,97)	8 (1,8)	0	5 (0,8)
un EIAT grave	73 (1,8)	3 (0,7)	0	13 (2,0)
un EIAT entraînant une issue fatale	1 (0,0)	0	0	0
un EIAT apparenté	1557 (38,5)	149 (34,3)	12 (18,5)	255 (38,8)
un EIAT grave apparenté	17 (2,9)	6 (1,4)	0	18 (2,7)
un EIAT apparenté entraînant l'arrêt de l'administration du médicament de l'étude	17 (0,4)	4 (0,9)	0	1 (0,2)
un EIAT grave apparenté	0	0	0	0
un EIAT apparenté entraînant une issue fatale	0	0	0	0

Données extraites de deux analyses groupées différentes

Étude de soutien V49_23 sur l'immunisation rapide

Résultats

Tableau 38. Plan et données démographiques de l'étude

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets inclus dans l'étude (n = nombre)	Âge moyen	Sexe
V49_23	Étude multicentrique de phase III, à simple insu et avec répartition aléatoire selon un rapport 3:4:4:1, portant sur 2 schémas de vaccination contre la rage et contre le VEJ chez des sujets de ≥ 18 à ≤ 65 ans	Schéma classique (rage + VEJ) par injection i.m. (rage aux jours 0, 7 et 28 et placebo au jour 3; VEJ aux jours 0 et 28 et placebo au jour 7)	167	37,3	91H/76F
		Schéma accéléré (rage + VEJ) par injection i.m. (rage aux jours 0, 3 et 7 et placebo au jour 28); VEJ aux jours 0 et 7 et placebo au jour 28)	217	36,8	89H/128F
		Schéma classique (rage seulement) par injection i.m. (jours 0, 7 et 28 et placebo au jour 3; et placebo aux jours 0, 7 et 28)	221	35,7	96H/125F
		Schéma classique (VEJ seulement) par injection i.m. (placebo aux jours 0, 3, 7 et 28; et VEJ aux jours 0 et 28 et placebo au jour 7)	56	38,8	26H/30F

La majorité des sujets étaient de race blanche (98 %), suivis des sujets d'origine asiatique, afro-américaine et autres (< 1 %).

Tableau 39. Résultats de l'évaluation de l'immunogénicité de l'étude V49_23, population traitée selon le protocole – Critères d'évaluation secondaires

Critères d'évaluation secondaires	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO aux doses spécifiques							
		Schéma de vaccination	Jour 0	Jour 14	Jour 21	Jour 35	Jour 56	Jour 365
TSC	Schéma accéléré % (n/N)	IXIARO – Jours 0 et 7 Rabipur – Jours 0, 3 et 7	6 (13/215)	99 (206/209)	100 (207/208)	99 (203/206)	98 (200/204)	94 (188/199)
	Schéma classique % (n/N)	IXIARO – Jours 0 et 28 -	9 (5/55)	S.O.	S.O.	100 (47/47)	100 (49/49)	88 (42/48)
MGT	Schéma accéléré (N)	IXIARO – Jours 0 et 7 Rabipur – Jours 0, 3 et 7	5,63 (215)	715 (209)	1 255 (208)	690 (206)	372 (204)	117 (199)
	Schéma classique (N)	IXIARO – Jours 0 et 28 -	5,73 (55)	S.O.	S.O.	376 (47)	337 (49)	39 (48)

TSC : taux de séroconversion (taux des sujets présentant un PRNT₅₀ ≥ 1:10)

MGT : moyenne géométrique des titres selon le test de neutralisation par réduction des plages

Étude de soutien IC51-315

L'étude IC51-315 était une étude multicentrique de phase IV ouverte et non contrôlée visant à évaluer l'innocuité et l'immunogénicité d'IXIARO chez les personnes âgées (≥ 65 ans). En tout, 200 sujets ont été admis dans l'étude et ont reçu une dose de 0,5 mL (6 mcg) d'IXIARO au jour 0 et au jour 28. L'analyse principale (innocuité et immunogénicité) a été effectuée au jour 70 après l'administration de la première dose. Seule l'innocuité a été évaluée au mois 7 après l'administration de la première dose.

Résultats :

Le taux des sujets présentant des événements indésirables graves ou nécessitant un traitement médical jusqu'au jour 70 (critère d'évaluation principal) a été de 19,0 % (38 sujets, IC à 95 % : 14,2 à 25,0); aucun de ces événements n'a été considéré comme étant associé à la vaccination par IXIARO.

Les résultats de l'évaluation de l'immunogénicité montrent une séroconversion (définie par l'atteinte d'un titre de PRNT₅₀ de 1:10 ou plus) au jour 70 chez 65,0 % des sujets (N = 197), comparativement à 4,0 % des sujets à la 1^{re} visite (jour 0, N = 200). La MGT correspondante au jour 70 était de 37,4, selon un IC à 95 % de 29,2 à 47,8 et une fourchette allant de 5,0 à 10 856,0. La MGT et le TSC au jour 70 étaient semblables chez les sujets âgés de 65 à < 75 ans (N = 173) et chez les sujets âgés de ≥ 75 ans (N = 23), les MGT s'établissant à 32,7 et à 42,2 et les TSC, à 65,3 % et 65,2 %, respectivement (*p* = non significatif).

Études chez les enfants

Étude chez les enfants IC51-322

Résultats

Tableau 40. Plan et données démographiques de l'étude

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets inclus dans l'étude (n = nombre)	Âge moyen	Sexe
IC51-322	Étude de phase III menée en mode ouvert auprès d'enfants issus d'un pays non endémique et âgés de ≥ 2 mois à < 18 ans	IC51 0,25 mL ¹ par injection i.m. : sujets âgés de ≥ 2 mois à < 3 ans (la moitié d'une dose pour adulte) (jours 0 et 28)	12	1,81	7G/5F
		IC51 0,5 mL par injection i.m. : sujets âgés de ≥ 3 ans à < 12 ans (jours 0 et 28)	29	6,98	17G/12F
		IC51 0,5 mL par injection i.m. : sujets âgés de ≥ 12 ans à < 18 ans (jours 0 et 28)	59	15,90	23G/36F

¹ Vaccin de 0,25 mL contenant 3 mcg par dose. La majorité des sujets étaient de race blanche (83 %), suivis des sujets d'origine asiatique (13 %) et afro-américaine (3 %).

Tableau 41. Résultats de l'étude IC51-322 – Critère d'évaluation principal

Critère d'évaluation principal ¹	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO aux moments spécifiques	Valeur associée et signification statistique du témoin actif
Taux des sujets présentant des événements indésirables graves (EIG) et des événements indésirables (EI) nécessitant un traitement médical jusqu'au jour 56 après la première vaccination	Le taux d'EIG ou d'EI nécessitant un traitement médical jusqu'au jour 56, critère d'évaluation principal de l'étude, a été de 12,0 % (12 sujets sur 100) : 33,3 % (4 sujets sur 12) dans le groupe IC51 0,25 mL et 9,1 % (8 sujets sur 88) dans le groupe 0,5 mL	Sans objet

¹ Afin de contrebalancer les difficultés de recrutement, le critère d'évaluation principal a été modifié durant l'étude. Après réduction du nombre d'échantillons pour l'évaluation de l'immunogénicité, le critère principal a été modifié pour être axé sur l'évaluation de l'innocuité.

Tableau 42. Résultats de l'évaluation de l'immunogénicité de l'étude IC51-322, population en intention de traiter – Critères d'évaluation secondaires

Critères d'évaluation secondaires	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO à une dose de 0,25 mL Groupe d'âge : ≥ 2 mois à < 3 ans	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO à une dose de 0,5 mL Groupe d'âge : ≥ 3 à < 12 ans	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO à une dose de 0,5 mL Groupe d'âge : ≥ 12 à < 18 ans
TSC au jour 56 et au mois 7	TSC (n/N) Jour 56 100 % (5/5) IC à 95 % 56,6; 100,0	TSC (n/N) Jour 56 100 % (15/15) IC à 95 % 79,6; 100,0	TSC (n/N) Jour 56 100 % (42/42) IC à 95 % 91,6; 100,0
	TSC (n/N) Mois 7 100 % (2/2) IC à 95 % 34,2; 100,0	TSC (n/N) Mois 7 66,7 % (2/3) IC à 95 % 20,8; 93,9	TSC (n/N) Mois 7 93,1 % (27/29) IC à 95 % 78,0; 98,1
MGT au jour 56 et au mois 7	MGT [IC à 95 %] Jour 56 216,18 [106,0; 441,0]	MGT [IC à 95 %] Jour 56 508 [267,76; 963,90]	MGT [IC à 95 %] Jour 56 295,44 [235,96; 369,90]
	MGT [IC à 95 %] Mois 7 47,96 [0,0; 3214485,7]	MGT [IC à 95 %] Mois 7 31,96 [0,48; 2120,78]	MGT [IC à 95 %] Mois 7 60,65 [40,72; 90,36]

Étude chez les enfants IC51-323

Résultats

Tableau 43. Plan et données démographiques de l'étude

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets inclus dans l'étude (n = nombre)	Âge moyen	Sexe
IC51-323	Étude de phase III ouverte, avec répartition aléatoire et comparateur actif menée chez des enfants âgés de ≥ 2 mois à < 18 ans	IC51 0,25 ¹ mL par injection i.m. (jours 0 et 28)	871	2,41	422G/449F
		IC51 0,5 mL par injection i.m. (jours 0 et 28)	540	10,64	291G/249F
		Prevnar 0,5 mL par injection i.m. (selon l'âge aux jours 0, 28, 56 et au mois 7 à 13, ou aux jours 0 et 56 et au mois 7)	64	0,67	34G/30F
		HAVRIX®720 0,5 mL par injection i.m. (jour 0 et mois 7)	394	5,98	197G/197F

¹ Vaccin de 0,25 mL contenant 3 mcg par dose
Tous les sujets de l'étude étaient d'origine asiatique (100 %).

Tableau 44. Résultats de l'étude IC51-323 – Critère d'évaluation principal

Critère d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO	Valeur associée et signification statistique du témoin actif
Taux des sujets présentant des événements indésirables graves (EIG) et des événements indésirables (EI) nécessitant un traitement médical jusqu'au jour 56 après la première vaccination	Population âgée de ≥ 2 mois à < 1 an, 39,5 % (77 sujets sur 195) (groupe IC51 0,25 mL 38,2 %)	Groupe Prevnar [®] 42,2 %
	Population âgée de ≥ 1 an à < 3 ans, 25,6 % (218 sujets sur 853) (groupe IC51 0,25 mL 26,7 %)	Groupe HAVRIX [®] 720 22,1 %
	Population âgée de ≥ 3 ans à < 12 ans, 7,4 % (37 sujets sur 501) (groupe IC51 0,25 mL 7,0 %; groupe IC51 0,5 mL 8,0 %)	Groupe HAVRIX [®] 720 5,9 %
	Population âgée de ≥ 12 ans à < 18 ans, 2,2 % (7 sujets sur 320) (groupe IC51 0,5 mL 1,7 %)	Groupe HAVRIX [®] 720 3,8 %

Tableau 45. Résultats de l'évaluation de l'immunogénicité de l'étude IC51-323, population en intention de traiter – Critères d'évaluation secondaires

Critères d'évaluation secondaires		Valeur associée et signification statistique d'IXIARO aux doses spécifiques			
	Dose de vaccin	Groupe d'âge	Avant la vaccination	Jour 56	Mois 7
Taux de séroconversion % (n/N)	IXIARO 0,25 mL	2 à < 6 mois	30 % (3/10)	100 % (9/9)	100 % (10/10)
		6 à < 12 mois	0 % (0/20)	100 % (19/19)	100 % (18/18)
		1 à < 3 ans	3,2 % (4/125)	99,2 % (119/120)	85,5 % (106/124)
	IXIARO 0,5 mL	3 à < 12 ans	16,8 % (17/101)	100 % (100/100)	91,0 % (91/100)
		12 à < 18 ans	45,7 % (64/140)	100 % (137/137)	97,1 % (133/137)
	Proportion des sujets dont les titres d'anticorps anti-VEJ ont atteint une valeur ≥ 4 fois plus élevée % (n/N)	IXIARO 0,25 mL	2 à < 6 mois	S.O.	100 (9/9)
6 à < 12 mois			S.O.	94,7 (18/19)	83,3 (15/18)
1 à < 3 ans			S.O.	96,7 (116/120)	75,8 (94/124)
IXIARO 0,5 mL		3 à < 12 ans	S.O.	94,0 (94/100)	71,0 (71/100)
		12 à < 18 ans	S.O.	77,4 (106/137)	65,0 (89/137)
Moyenne géométrique des titres (N)		IXIARO 0,25 mL	2 à < 6 mois	8,42 (10)	687,35 (9)
	6 à < 12 mois		5 [◇] (20)	377,79 (19)	64,00 (18)
	1 à < 3 ans		5,52 (124)	258,90 (121)	38,91 (125)
	IXIARO 0,5 mL	3 à < 12 ans	6,54 (101)	213,67 (100)	43,60 (100)
		12 à < 18 ans	13,08 (140)	175,63 (137)	86,61 (137)

S.O. : Sans objet

◇ Une valeur de 5 a été imputée aux titres négatifs avant la vaccination.

Étude chez les enfants IC51-325

Résultats

Tableau 46. Plan et données démographiques de l'étude

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets inclus dans l'étude (n = nombre)	Âge moyen	Sexe
IC51-325	Étude de phase III avec répartition aléatoire menée en mode ouvert auprès d'enfants âgés de ≥ 2 mois à < 17 ans; étude de suivi de l'étude IC-51-323, avec répartition aléatoire selon un rapport 1:1 en 2 groupes, l'un recevant une dose de rappel et l'autre non; une seule dose de rappel 12 mois après la première vaccination avec IC51	IC51 0,25 mL par injection i.m. : ≥ 2 mois à < 1 an	15	1,47	8G/7F
		IC51 0,25 mL par injection i.m. : ≥ 1 an à < 3 ans	66	2,23	30G/36F
		IC51 0,5 mL par injection i.m. : ≥ 1 an à < 3 ans	28	3,14	17G/11F
		IC51 0,5 mL par injection i.m. : ≥ 3 ans à < 12 ans	11	8,58	7G/4F
		IC51 0,5 mL par injection i.m. : ≥ 12 ans à < 17 ans	28	14,88	16G/12F

Tous les sujets de l'étude étaient d'origine asiatique (100 %).

Tableau 47. Résultats de l'étude IC51-325 – Critère d'évaluation principal

Critère d'évaluation principal	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO aux moments spécifiques	Valeur associée et signification statistique du témoin actif
TSC 1 mois après l'administration de la dose de rappel (mois 13)	Après l'administration de la dose de rappel, les taux de séroconversion ont augmenté à 100 % dans tous les groupes d'âge	Sans objet

Tableau 48. Résultats de l'évaluation de l'immunogénicité de l'étude IC51-325, population en intention de traiter – Critères d'évaluation secondaires

Critères d'évaluation secondaires	Valeur associée et signification statistique d'IXIARO aux doses spécifiques					
		Évaluation après l'immunisation primaire	M12	M13	M24	M36
Taux de séroprotection % (n/N)	Sans dose de rappel N = 150		89,9 (134/149)	n.d.	89,0 (130/146)	90,1 (128/142)
	Dose de rappel 12 mois après l'immunisation primaire N = 149	0,25 mL N = 81	97,5 (79/81)	100 (81/81)	100 (80/80)	100 (76/76)
		0,5 mL N = 67	89,6 (60/67)	100 (67/67)	100 (67/67)	100 (67/67)
Moyenne géométrique des titres	Sans dose de rappel N = 150		46	n.d.	50	59
	Dose de rappel 12 mois après l'immunisation primaire N = 149	0,25 mL N = 81	67	2911	572	427
		0,5 mL N = 67	40	1366	302	280

n.d. : non disponible

Études comparatives de biodisponibilité

Sans objet.

15. MICROBIOLOGIE

Pharmacologie détaillée

Données pharmacologiques non cliniques

Pharmacodynamie

Les études de pharmacodynamie principales portant sur IXIARO* comprenaient des études d'immunogénicité réalisées chez la souris, le rat et le lapin. Une protection active après immunisation, une protection passive après l'injection de sérums immuns des études cliniques de phase II et de phase III et une protection croisée contre différentes souches de VEJ (à savoir Beijing et KE-093) ont été démontrées pour IXIARO* dans des études de provocation létale chez la souris. L'efficacité était basée sur le nombre de souris survivant après 21 jours suivant le test de provocation au VEJ. Une augmentation dose-dépendante du titre d'anticorps neutralisants (essai PRNT₅₀) qui correspondait à la protection a été mise en évidence pour IXIARO* dans chacune de ces études.

Dans de nombreuses études non cliniques, JE-VAX a servi de comparateur. JE-VAX est un vaccin contre l'encéphalite japonaise produit par BIKEN, une société japonaise, (Fondation

pour la recherche sur les maladies microbiennes de l'université d'Osaka). Le vaccin est produit à partir de la souche du virus Nakayama-NIH virulent, propagé dans le cerveau de souris, purifié et inactivé au formaldéhyde. En plus des études réalisées *in vivo*, on a évalué la protection croisée d'IXIARO* et des sérums immuns de JE-VAX *in vitro* en utilisant différents VEJ dans le test PRNT (test de neutralisation par réduction de plage).

IXIARO* était immunogène lorsqu'il a été administré par diverses voies chez la souris (voies s.c. et i.p.), chez le rat (i.m.) et le lapin (i.m.). Une augmentation dose-dépendante de l'immunogénicité avec IXIARO* a clairement pu être démontrée.

L'efficacité d'IXIARO* a été confirmée par des études de provocation chez la souris, immunisées 2 fois à 2 semaines d'intervalle, avec des concentrations différentes de vaccin IXIARO*. Ces tests ont été suivis d'une provocation avec une dose létale de la souche SA14 du VEJ de type sauvage.

Les résultats ont mis en évidence une augmentation dose-dépendante de la protection, c'est-à-dire que l'immunisation avec des doses supérieures d'IXIARO* a entraîné une protection supérieure contre une provocation létale.

Dans une deuxième étude, IXIARO* et JE-VAX ont été testés à diverses doses pour déterminer la protection chez la souris contre une provocation avec une dose létale des souches SA14 et Beijing du VEJ selon un protocole semblable à celui décrit ci-dessus. IXIARO* s'est avéré protéger les souris de manière dose-dépendante contre les deux souches de VEJ. De plus, une relation dose-dépendante entre la dose de vaccin et le titre d'anticorps neutralisants (PRNT₅₀) a été observée dans les deux groupes de traitement IXIARO* et JE-VAX.

En outre, une comparaison des MGT et de la survie a mis en évidence une relation directe entre le titre d'anticorps et la survie des souris. La conclusion générale des études décrites est que IXIARO* a assuré une protection supérieure ou égale contre les deux souches de VEJ (SA14 et Beijing) chez la souris, par rapport au vaccin contre le VEJ commercialisé actuellement, JE-VAX. Les doses d'IXIARO* de 0,6 à 36,4 mcg/kg pc ont assuré une protection de 90 % à 100 % chez la souris, contre une provocation létale avec la souche SA14 de VEJ. Les doses d'IXIARO* de 2,1 à 35,2 mcg/kg p.c. ont assuré une protection de 90 % à 100 % chez la souris contre une provocation létale avec la souche Beijing de VEJ.

La dose proposée d'IXIARO* chez l'être humain est de 2 injections de 6 mcg, respectivement, et chez un adulte de taille moyenne pesant 60 kg, la dose comparative est de 0,1 mcg/kg p.c.

Une étude sur l'immunisation passive a été réalisée pour tester l'antisérum contre le VEJ obtenu à partir de sujets humains vaccinés avec IXIARO* ou JE-VAX pour déterminer la capacité à assurer une protection contre une provocation avec 2 souches de VEJ de type sauvage (SA14 ou KE-093) dans un modèle de souris de VEJ. Les sérums humains ont été obtenus auprès de sujets qui avaient participé à l'étude clinique IC51-301, une étude de non-infériorité de phase III avec répartition aléatoire menée à l'insu pour comparer l'immunogénicité d'IXIARO* contre JE-VAX (voir la section *Essais cliniques*). Les sérums immuns d'IXIARO* ont été recueillis auprès de sujets de l'étude vaccinés avec 2 doses de 6 mcg/0,5 mL d'IXIARO*. Les sérums ont été regroupés en quatre lots sur la base des titres d'anticorps : titre élevé (mesure des titres regroupés : 214), titre moyen (43), faible (21) et négatif (non répondeurs, imputé au titre de 5).

Le titre intermédiaire des sujets vaccinés selon le calendrier recommandé de 3 doses de JE-VAX a servi de témoin positif (55) et le sérum à titre négatif issu de sujets n'ayant jamais été vaccinés avec un vaccin contre le VEJ a servi de témoin négatif.

Les souris ont reçu 0,5 mL de sérum de test, prédilué selon un rapport de 1:2 ou 1:10, par injection i.p. suivie 17 à 18 heures plus tard d'une provocation avec une dose létale des souches SA14 ou KE-093 de VEJ.

Le sérum provenant de sujets humains vaccinés avec succès par IXIARO^{*} a protégé les souris contre une provocation létale avec deux souches différentes de VEJ dans les groupes à titre le plus élevé. La protection offerte dans les groupes à titre intermédiaire était relativement inférieure dans le cas de la provocation par KE-093 hétérologue, par rapport à la provocation par SA14 hétérologue. De plus, les intervalles de survie et les données de survie médianes ont montré que le prétraitement avec le sérum provenant d'individus vaccinés par IXIARO^{*} a également retardé le déclenchement de la maladie chez les animaux affectés.

De manière générale, on peut conclure que ces études de pharmacodynamie démontrent les points suivants :

1. Les anticorps peuvent assurer une protection contre une infection au VEJ, c'est-à-dire que la protection est basée sur les anticorps.
2. Les anticorps générés contre la vaccination par IXIARO^{*} protègent les souris de façon égale contre la provocation létale avec les souches SA14 et KE-093 de VEJ (génotype III et génotype I, respectivement).
3. Une protection contre le VEJ correspond au titre d'anticorps neutralisants anti-VEJ mesuré dans le test PRNT₅₀.
4. Un seuil protecteur d'anticorps neutralisants de 1:10 est confirmé pour l'essai PRNT validé réalisé à Intercell.
5. Un titre de PRNT de 1:10 est un seuil raisonnable de séroconversion.

16. TOXICOLOGIE

On n'a pas réalisé d'études de toxicité à dose unique et à doses répétées ni d'études de tolérance locale.

Une étude complète sur le développement prénatal et postnatal a été réalisée avec IXIARO^{*} chez le rat, couvrant tous les stades de reproduction chez la femelle.

L'administration a été initiée à 6 mcg/0,5 mL d'IXIARO^{*} 1 ou 3 semaines avant l'accouplement et s'est poursuivie toutes les deux semaines jusqu'au jour 6 de gestation (c'est-à-dire que 2 ou 3 injections intramusculaires ont été effectuées au total). Les rates ont pu mettre bas et ont été suivies avec la génération F1 pendant 21 jours après la naissance pour évaluer le développement postnatal et le comportement maternel.

Des études d'immunogénicité préliminaires ont prévu que les taux d'anticorps resteraient élevés jusqu'à 42 jours après la première injection. Par conséquent, les animaux ont été exposés à la fois au vaccin lui-même ainsi qu'aux anticorps générés contre le vaccin, pendant les périodes critiques susceptibles d'influer sur la fertilité, l'organogenèse, le développement embryonnaire-foetal des stades précoces à tardifs, la naissance, la fonction maternelle et le développement postnatal. En outre, différents taux d'anticorps contre le VEJ ont été induits chez le rat selon deux calendriers différents de vaccination par IXIARO^{*} avant l'accouplement.

Tableau 49. Aperçu des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce	N° de lot d'IXIARO*	IXIARO* Voie d'administration + dose + calendrier
Toxicité pour le développement prénatal/post-natal	Rat	ICB05/501	2 injections i.m. (jour -7 avant l'accouplement, jour 6 après l'accouplement) ou 3 injections i.m. (jour -21, jour -7 avant l'accouplement, jour 6 après l'accouplement) 6 mcg/0,5 mL d'IXIARO* Titres d'anticorps neutralisants avec le test PRNT (jours 21, 35, 49, 65)

On n'a observé d'effets significatifs du traitement ni sur les femelles adultes (mesurés par des signes cliniques, le poids corporel ou la consommation de nourriture) ni sur les capacités de reproduction en termes de fertilité, d'issue de gestation ou de soin postnatal. Les tests physiques et fonctionnels réalisés n'ont pas révélé d'effet sur le poids des souriceaux nouveau-nés de la génération F1, sur leur survie ou sur leur développement.

La seule observation statistiquement significative dans cette étude était une augmentation de l'incidence d'une ossification incomplète lors de l'examen du squelette des fœtus dans le groupe vaccinal II au jour 20 de la gestation. Les incidences moyennes par portée par groupe étaient statistiquement significatives ($p > 0,05$) pour ce qui concerne l'ossification incomplète de 4 os crâniens ou plus et de l'ischion chez les fœtus du groupe vaccinal II (dans lequel les femelles adultes ont reçu 2 injections). Paradoxalement, les données relatives à une ossification incomplète dans le groupe vaccinal I (dans lequel les animaux ont reçu 3 injections) étaient fondamentalement semblables à celles du groupe témoin.

La pertinence de ces résultats pour l'utilisation du vaccin IXIARO* chez l'être humain a été étudiée de manière plus détaillée en prenant en compte les données historiques sur la souche des rats utilisés dans cette étude. Les résultats observés dans le groupe témoin de cette étude étaient comparables aux données historiques obtenues pour cette souche de rats.

Dans le groupe vaccinal II, le seul paramètre qui était statistiquement différent de celui du groupe témoin était l'ossification incomplète *in utero* dans certaines régions (en particulier, le bassin et le crâne) observée chez certains fœtus au jour de gestation 20. On n'a constaté aucun autre signe de retard de croissance *in utero* ni de retard de croissance postnatal. Si ces données représentaient clairement un retard de croissance *in utero*, on pourrait s'attendre à ce que d'autres paramètres mesurés reflètent aussi cette évolution. Comme ce retard d'ossification observé est survenu de façon isolée et n'était pas corroboré par d'autres preuves de retard de développement (telles que de faibles poids fœtaux corrigés en fonction de la taille de la portée) et était sans conséquence (sur la base de vastes évaluations postnatales réalisées dans cette étude jusqu'au jour 21 après la naissance), il n'a pas été considéré comme un effet indésirable. En outre, compte tenu du fait qu'il est survenu dans le groupe recevant uniquement 2 injections et non dans le groupe qui en recevait 3 et dans le groupe présentant le titre d'anticorps inférieur au début de la gestation et un titre similaire à la fin de la gestation (moment où l'ossification se produit), il semble improbable que celui-ci puisse être attribué au vaccin. Par conséquent, ce cas isolé de plusieurs fœtus présentant une ossification incomplète de certaines régions du squelette dans le groupe vaccinal II (2 injections) a été considéré

comme un faux événement, non pertinent pour l'utilisation du vaccin chez l'être humain.

Dans l'étude de toxicité pour le développement prénatal et postnatal chez le rat, on a administré 2 ou 3 doses de 6 mcg/0,5 mL d'IXIARO* par injection intramusculaire à 2 semaines d'intervalle. La dose, la voie d'administration et le calendrier de vaccination utilisés dans ces études sont comparables à ceux de l'utilisation clinique prévue chez l'être humain et comprenant 2 injections intramusculaires de 6 mcg/0,5 mL administrées à 4 semaines d'intervalle, ce qui est le schéma utilisé dans les études cliniques de phase I, de phase II et de phase III. Ce schéma présente une marge de sécurité très grande (une dose largement supérieure chez l'animal par rapport à la dose humaine) en ce qui concerne la dose par poids corporel et le calendrier d'injection.

En conclusion, les données générales de toxicologie démontrent qu'IXIARO* est un vaccin sûr et bien toléré. Les observations relatives à une ossification incomplète dans l'étude de toxicité sur le développement prénatal et postnatal n'ont pas pu être attribuées au traitement par IXIARO* et ont été considérées comme étant un faux événement, bien que la valeur significative de celui-ci soit inconnue dans le cadre de l'utilisation du vaccin chez l'être humain.

RÉFÉRENCES

- 1 Bergfeldt L. Differential Diagnosis of Cardiogenic Syncope and Seizure Disorders. *Heart*, 2003 Mar; 89(3): 353-358.
- 2 Srivastava, A.K., Putnak, J.R., Lee, S. H., Hong, S.P., Moon, S.B., Barvir, D.A., Zhao, B., Olson, R.A., Kim, S., Yoo, W., Towle, A.C., Vaughn, D.W., Innis, B.L., Eckels, K. H. A purified inactivated Japanese encephalitis virus vaccine made in Vero cells. *Vaccine* 2001, 19:4557-4565
- 3 Hasegawa H, Yoshida M, Kobayashi Y, Fujita. Antigenic analysis of Japanese encephalitis viruses in Asia using monoclonal antibodies. *Vaccine* 1995, 13:1713-1721
- 4 Tauber E., Kollaritsch H., Korinek M., Rendi-Wagner P., Jilma B., Firbas C., Schranz S., Jong E., Klingler A., Dewasthaly S., Klade C.S. Safety and immunogenicity of a Vero-cell-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine: a non-inferiority, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2007, 370:1-7.
- 5 Centers for Disease Control and Prevention. Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 1993, 42:(No. RR- 1)
- 6 Tauber E, Kollaritsch H *et al.* Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial of the Safety and Tolerability of IC51, an Inactivated Japanese Encephalitis Vaccine. *Journal of Infectious Diseases* 2008; 198: 493-9
- 7 Schuller E, Jilma B *et al.* Long-term immunogenicity of the new Vero cell-derived, inactivated Japanese encephalitis virus vaccine IC51 Six and 12 month results of a multicenter follow-up phase 3 study. *Vaccine* 2008; 26: 4382-86
- 8 Kaltenböck A, Dubischar-Kastner K *et al.* Safety and immunogenicity of concomitant vaccination with the cell-culture based Japanese Encephalitis vaccine IC51 and the hepatitis A vaccine HAVRIX1440 in healthy subjects: A single-blind, randomized, controlled Phase 3 study. *Vaccine* 2009; 27: 4483-4489
- 8 Hombach J, Solomon T *et al.* Report on a WHO consultation on immunological endpoints for evaluation of new Japanese encephalitis vaccines, WHO, Geneva, 2-3 september, 2004. *Vaccine* 2005; 23: 5205-5211.
- 9 Schuller E, Klade CS *et al.* Comparison of a single, high-dose vaccination regimen to the standard regimen for the investigational Japanese encephalitis vaccine, IC51: A randomized, observer-blind, controlled Phase 3 study. *Vaccine* 2009; 27: 2188-2193
- 10 Kaltenböck A, Dubischar-Kastner K *et al.* Immunogenicity and safety of IXIARO* (IC51) in a Phase II study in healthy Indian children between 1 and 3 years of age. *Vaccine* 2010; 28: 834-839
- 11 Dubischar-Kastner K, Eder S *et al.* Long Term Immunity and Immune Response to a Booster Dose Following Vaccination with the Inactivated Japanese Encephalitis Vaccine IXIARO*, IC51. *Vaccine* 2010; 28: 5197-5202
- 12 Dubischar-Kastner K, Kaltenböck A *et al.* Safety Analysis of a Vero-cell Culture Derived Japanese Encephalitis Vaccine, IXIARO* (IC51), in 6 Months of Follow-up. *Vaccine* 2010, 28: 6463-6469
- 13 Eder S, Dubischar-Kastner K *et al.* Long Term Immunity Following a Booster Dose of the Inactivated Japanese Encephalitis Vaccine IXIARO*, IC51. *Vaccine* 2011, 29: 2607-12

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

IXIARO*

Vaccin contre l'encéphalite japonaise (inactivé, adsorbé); suspension pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de recevoir une injection d'IXIARO*. L'information présentée n'est qu'un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez si de nouvelles informations sur IXIARO* sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Comme pour tous les vaccins injectables, un traitement médical et une supervision appropriés devraient toujours être disponibles pour traiter les rares cas de réactions anaphylactiques suivant l'administration du vaccin.

- IXIARO* ne doit jamais être injecté dans une veine ou un vaisseau sanguin.
- Comme pour tout autre vaccin, la vaccination avec IXIARO* peut ne pas entraîner une protection dans tous les cas.
- IXIARO* ne protégera pas contre les encéphalites causées par d'autres organismes.
- Comme toutes les injections intramusculaires, ce vaccin ne doit pas être administré par voie intramusculaire à des personnes atteintes de thrombocytopénie, d'hémophilie ou d'autres troubles hémorragiques.
- Si votre système immunitaire ne fonctionne pas correctement (immunodéficience) ou si vous prenez des médicaments affectant votre système immunitaire (comme de la cortisone ou un traitement contre le cancer), vous pourriez ne pas être entièrement protégés contre la maladie.

Pourquoi IXIARO* est-il utilisé?

IXIARO* est un vaccin contre le virus à l'origine de l'encéphalite japonaise (l'encéphalite est une infection du cerveau).

L'encéphalite japonaise est causée par le virus de l'encéphalite japonaise présent en Asie, y compris dans de nombreuses destinations touristiques, ainsi que dans le nord de l'Australie. Le virus se transmet aux humains par la piqûre de moustiques infectés.

Comment IXIARO* agit-il?

IXIARO* est utilisé pour la vaccination (immunisation active) contre le virus de l'encéphalite japonaise chez les personnes âgées de 2 mois et plus :

- qui prévoient de résider ou de voyager dans des zones où l'encéphalite japonaise est répandue (endémique) ou saisonnière (épidémique), en particulier pendant la saison de transmission. En fonction de vos activités de plein air dans les zones rurales, votre médecin vous éclairera sur votre risque personnel d'être touché par la maladie;
- qui travaillent sur le virus de l'encéphalite japonaise, en laboratoire comme dans le secteur industriel.

Quels sont les ingrédients d'IXIARO*?

Une dose unique (0,5 mL de suspension stérile) d'IXIARO* contient le virus de l'encéphalite japonaise inactivé purifié (souche atténuée SA₁₄-14-2 produite dans des cellules Vero) adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,25 mg d'Al/dose) ayant une puissance ≤ 460 ng ED₅₀/dose.

Ingrédients non médicinaux :

Adjuvant : hydroxyde d'aluminium

Solution saline dans un tampon phosphate :

Hydrogénophosphate de disodium

Dihydrogénophosphate de potassium

Chlorure de sodium

Eau pour injection

IXIARO* est offert sous la forme posologique suivante :

0,5 mL de suspension injectable, ayant une puissance ≤ 460 ng ED₅₀/dose

N'utilisez pas IXIARO* si :

Les personnes se trouvant dans les cas décrits ci-après doivent discuter de la vaccination avec leur médecin, qui pourra les conseiller sur une vaccination sûre ou d'autres mesures de prévention pour éviter l'infection par le virus de l'encéphalite japonaise :

- femmes enceintes ou qui allaitent
- personnes souffrant de troubles hémostatiques ou d'ecchymoses anormales
- personnes fiévreuses (température supérieure à 37,8 °C)
- personnes immunodéprimées ou en cours de traitement contre le cancer

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir IXIARO*, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous souffrez de troubles de saignement (une maladie qui vous fait saigner plus que la normale) ou une réduction des plaquettes sanguines, ce qui augmente le risque de saignements ou d'ecchymoses (thrombocytopénie);
- vous pensez être enceinte ou vous allaitez;
- vous avez des allergies connues.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Comment prendre IXIARO* :

Dose habituelle :

La dose recommandée chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 3 ans et plus comprend 2 injections de 0,5 mL chacune :

- La première injection au jour 0;
- La deuxième injection 28 jours après la première injection (jour 28).

Dans le cas où le calendrier de dosage habituel (jour 0 et jour 28) ne peut être appliqué en raison de contraintes de temps, les adultes âgés de 18 à 65 ans peuvent également être vaccinés comme suit :

- La première injection le jour 0;
- La deuxième injection 7 jours après la première injection (jour 7).

Bébés et enfants âgés de 2 mois à < 3 ans :

La dose recommandée pour les bébés et les enfants âgés de 2 mois à < 3 ans comprend 2 injections de 0,25 mL chacune :

- La première injection le jour 0;
- La deuxième injection 28 jours après la première injection (jour 28).

Pour obtenir des instructions sur la préparation de la dose de 0,25 mL, reportez-vous à la fin de cette notice.

Assurez-vous que vous et/ou votre enfant avez terminé le processus de vaccination complet de 2 injections.

La deuxième injection doit être administrée au moins 1 semaine avant que vous et/ou votre enfant risquiez d'être exposés au VEJ. Sinon, vous et/ou votre enfant pourriez ne pas être entièrement protégés contre la maladie.

Pour les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de 1 an ou plus, une dose de rappel peut être administrée au cours de la deuxième année (c'est-à-dire dans les 12 à 24 mois) après la première dose d'immunisation primaire recommandée. Pour les personnes âgées (≥ 65 ans), la première dose de rappel peut être administrée plus tôt.

Chez les adultes, un deuxième rappel peut être administré 10 ans après le premier rappel.

Votre médecin décidera de la nécessité et du calendrier des doses de rappel.

Surdosage :

Peu de cas de surdosage ont été rapportés durant la période de surveillance post-commercialisation. Aucun n'a été associé à des symptômes cliniques spécifiques ou graves.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à IXIARO*? :

Comme tous les médicaments, il arrive qu'IXIARO* cause des effets secondaires chez certaines personnes.

Le choc anaphylactique est un effet rare mais très grave. Une réaction allergique provoque des symptômes dans de nombreuses parties du corps, commençant souvent par des picotements ou un gonflement autour de la bouche et des lèvres. Le visage et le cou peuvent gonfler et la respiration peut devenir difficile. Le rythme cardiaque est rapide et peut être irrégulier. Une éruption cutanée, une urticaire ou une rougeur de la peau peut se produire et il peut y avoir des diarrhées. Si ces symptômes se produisent, contactez votre médecin ou appelez immédiatement vos services d'urgence.

La majorité des effets secondaires énumérés ci-dessous ont été observés lors d'essais cliniques. Ils se produisent généralement dans les trois premiers jours après la vaccination, sont habituellement légers et disparaissent en quelques jours.

Très fréquents (une personne ou plus de 1 personne sur 10 qui sont vaccinées) :

Céphalées, douleurs musculaires, réactions au site d'injection (douleur, sensibilité), fatigue

Communs (une personne ou plus de 1 personne sur 100 qui sont vaccinées) :

Nausées, affection de type grippal, fièvre, autres réactions au site d'injection (par exemple : rougeur, induration, gonflement, démangeaisons)

Peu fréquents (une personne ou plus de 1 personne sur 1000) :

Vomissements, éruptions cutanées, changements au niveau des ganglions lymphatiques, migraine (maux de tête palpitants, souvent accompagnés de nausées et vomissements et de sensibilité à la lumière), étourdissements, vertiges (tête qui tourne), diarrhée, douleurs abdominales, transpiration excessive, démangeaisons, frissons, état de malaise général, raideur musculosquelettique, douleurs articulaires, faiblesse, anomalies dans les tests de la fonction hépatique.

Rare (une personne ou plus de 1 personne sur 10 000) :

Déficit en plaquettes, inflammation des nerfs, gonflement des pieds, des jambes et des chevilles, palpitations, rythme cardiaque rapide, difficulté à respirer, sensation anormale de la peau, urticaire, douleurs dans les jambes ou les bras, douleurs articulaires, rougeur de la peau, troubles du goût, gonflement des paupières.

Si certains effets secondaires deviennent graves ou si vous remarquez des effets secondaires non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire suspecté associé à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- visitant la page Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire un signalement en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Signalement des effets secondaires présumés

Pour le grand public : si vous souffrez d'un effet secondaire après la vaccination, veuillez le signaler à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

Si vous avez besoin d'informations relatives à la gestion de l'effet secondaire, contactez votre professionnel de la santé.

L'Agence de la santé publique du Canada, Santé Canada et < > Valneva ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

Pour les professionnels de la santé : si un patient subit un effet secondaire après la vaccination, veuillez remplir le formulaire de déclaration de manifestations cliniques inhabituelles (MCI) à la suite d'une immunisation approprié pour votre province ou territoire ([Http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ae-fi-essi-form-fra.php](http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ae-fi-essi-form-fra.php)) et l'envoyer à votre unité locale de santé publique.

Entreposage :

Ne pas utiliser l'IXIARO* après la date de péremption figurant sur le carton et l'étiquette après le terme « EXP ». La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué. Conserver au réfrigérateur (de 2 °C à 8 °C). Ne pas congeler. Si le vaccin a été congelé, il ne doit pas être utilisé. Conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger contre la lumière. Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour obtenir plus d'informations sur Ixiaro* :

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Obtenez la monographie complète du produit qui est préparée à l'intention des professionnels de la santé et qui comprend les présents renseignements pour le patient sur le médicament en visitant le [site Web de Santé Canada](#) ou le site Web du fabricant www.valneva.ca, ou en appelant le service des Renseignements médicaux de Valneva Canada Inc. au 1-855-356-0831.

Heures d'ouverture : de 9 h à 17 h, heure de l'Est, du lundi au vendredi.

Cette brochure a été préparée par Valneva Austria GmbH.

Dernière révision : Mars 2018