

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

IMVAMUNE®

Vaccin antivariolique et antivariolique simienne – virus modifié de la vaccine Ankara–BN (vivant atténué, non répliquatif)

Suspension injectable

au moins $0,5 \times 10^8$ U.Inf par dose unique de 0,5 ml

Classe pharmacothérapeutique : autres vaccins antiviraux
Code ATC : J07BX

Bavarian Nordic A/S
Hejreskovvej 10A
3490 Kvistgaard
Danemark

Date d'approbation initiale :
21 novembre 2013

Date de révision :
26 novembre 2021

Distributeur :
Progress Therapeutics Inc.
320 Harry Walker Pky. N., Suite #14
Newmarket, Ontario L3Y 7B4

N° de contrôle de la présentation : 252498

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE (version de septembre 2021)

Lors des précédents 24 mois (depuis septembre 2019), les modifications importantes de l'étiquette liées à la tolérance et à l'efficacité ont été réalisées dans les sections suivantes :

1 Indications	11/2020
3 Encadré "Mises en garde et précautions importantes"	11/2020
4 Posologie et administration_4.5 Dose oubliée	11/2020
7 Mises en garde et précautions_7.1 Populations particulières	11/2020

TABLEAU DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 ENFANTS	4
1.2 PERSONNES AGEES	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 CONSIDERATIONS POSOLOGIQUES.....	5
4.2 DOSE RECOMMANDÉE ET MODIFICATION POSOLOGIQUE	5
4.4 ADMINISTRATION	5
4.5 DOSE OUBLIÉE	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE.....	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 POPULATIONS PARTICULIÈRES.....	7
7.1.1 Femmes enceintes	7
7.1.2 Allaitement	8
7.1.3 Enfants	8
7.1.4 Personnes âgées.....	8
7.1.5 Personnes immunodéprimées.....	8

8	EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.1	APERÇU DES EFFETS INDESIRABLES.....	8
8.2	EFFETS INDESIRABLES IDENTIFIES LORS DES ESSAIS CLINIQUES.....	9
8.4	RESULTATS DE LABORATOIRE ANORMAUX : HEMATOLOGIQUE, CHIMIE CLINIQUE ET AUTRES DONNEES QUANTITATIVES.....	13
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
9.2	APERÇU DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	13
9.4	INTERACTIONS MEDICAMENT-MEDICAMENT	13
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
10.1	MODE D'ACTION	14
10.2	PHARMACODYNAMIE	14
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	16
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		18
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	18
14	ESSAIS CLINIQUES	18
14.1	CONCEPTION DE L'ESSAI ET CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DE L'ETUDE	18
14.2	RESULTATS DE L'ETUDE	22
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	27
16.1	PHARMACOLOGIE NON-CLINIQUE	27
16.2	TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE	28
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Santé Canada a autorisé la vente d'IMVAMUNE en se basant sur les tests cliniques limités menés chez des humains en vertu du Règlement sur l'utilisation des drogues nouvelles en cas d'urgence. Cette autorisation s'appuie sur l'évaluation par Santé Canada des données qualité, cliniques et non cliniques disponibles. Santé Canada estime que le profil avantages/risques d'IMVAMUNE est favorable pour

- une immunisation active contre la variole, l'orthopoxvirose simienne (monkeypox) et les infections et maladies associées aux *orthopoxvirus* chez les adultes de 18 ans et plus, jugés à haut risque d'exposition.

Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché d'IMVAMUNE, Santé Canada a demandé au promoteur de s'engager à mener certaines activités post-commercialisation. Le respect de ces engagements, ainsi que l'actualisation des renseignements relatifs aux données qualité, cliniques et non cliniques seront surveillés de façon continue par Santé Canada.

1 INDICATIONS

IMVAMUNE est indiqué dans :

- une immunisation active contre la variole, l'orthopoxvirose simienne (monkeypox) et les infections et maladies associées aux *orthopoxvirus* chez les adultes de 18 ans et plus, jugés à haut risque d'exposition.

Le vaccin peut être utilisé aussi bien pour la vaccination primaire que pour la revaccination.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : IMVAMUNE n'a pas été étudié chez les sujets âgés de moins de 18 ans (Voir [Section 7.1.3](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 56 ans) : IMVAMUNE a été administré à 120 sujets âgés de 56 à 80 ans. Globalement, aucune différence d'innocuité et d'immunogénicité n'a été observée entre ces sujets et ceux âgés de moins de 56 ans (Voir [Section 7.1.4](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce vaccin, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentration, composition et emballage.

- Les personnes présentant des réactions d'hypersensibilité après avoir reçu la première dose du vaccin ne doivent pas recevoir la seconde dose.
- Comme pour les autres vaccins, la vaccination par IMVAMUNE doit être différée chez les personnes qui présentent des affections fébriles aiguës si le vaccin est utilisé pour une prophylaxie (prévention) non urgente.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

A l'approbation initiale, il n'y avait pas de mise en garde ou de précaution lié au produit.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

IMVAMUNE doit être administré par injection sous-cutanée, de préférence dans la région deltoïde du bras non dominant. Le vaccin ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Primovaccination :

Le calendrier de vaccination primaire, chez les personnes non vaccinées, est constitué de deux doses de 0,5 ml administrées par voie sous-cutanée à quatre semaines d'intervalle.

Dose de rappel :

Les personnes déjà vaccinées contre la variole à l'aide d'un vaccin antivariolique classique ou d'IMVAMUNE peuvent être revaccinées à l'aide d'une dose sous-cutanée unique de 0,5 ml d'IMVAMUNE afin de renforcer leur réponse immunitaire.

Dans la mesure où aucune donnée de persistance au-delà de deux ans après la primo-vaccination n'est disponible concernant les personnes déjà vaccinées par IMVAMUNE, le calendrier de rappel recommandé consistera à administrer une dose unique d'IMVAMUNE tous les deux ans (voir ESSAIS CLINIQUES, résultats de l'étude POX-MVA-023).

Santé Canada n'a pas autorisé une indication dans la population pédiatrique (Voir [Section 7.1.3](#)).

4.4 Administration

Chaque flacon est à usage unique strict et doit être utilisé chez une seule personne. Le contenu du flacon doit être injecté en totalité.

En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

4.5 Dose oubliée

Si le calendrier de vaccination primaire préconisé pour les personnes non vaccinées n'est pas suivi en totalité, la protection contre la variole, l'orthopoxvirose simienne (monkeypox) et les infections et maladies associées aux *orthopoxvirus* risque de ne pas être complète. La seconde dose, si elle a été oubliée, doit être administrée dès que possible (voir ESSAIS CLINIQUES, résultats de l'étude POX-MVA-005).

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des vaccins pour la tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que le contrôle de la sécurité, les professionnels de la santé doivent enregistrer l'heure et la date d'administration, la quantité de dose administrée (le cas échéant), le site anatomique et la voie d'administration, la marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date d'expiration.

Forme posologique

Suspension injectable

Composition

Chaque flacon unidose de vaccin liquide congelé IMVAMUNE est formulé de façon à obtenir un titre d'au moins $0,5 \times 10^8$ U.Inf pour 0,5 ml (une dose) de MVA-BN (Voir [Section 13](#)).

Chaque dose contient 0,61 mg de trométamol et 4,1 mg de chlorure de sodium. Le vaccin contient des traces résiduelles d'ADN et de protéines des cellules hôtes, de benzonase, de gentamicine et de ciprofloxacine. Le produit ne contient aucun agent de conservation ni aucun adjuvant.

Conditionnement

IMVAMUNE est fourni dans un flacon à dose unique de 2 ml en verre borosilicate de type I fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle stérile, muni d'un opercule en aluminium et recouvert d'une protection en polypropylène.

IMVAMUNE est fourni par boîte de 20 flacons à dose unique de 2 ml.

Table 1 Formes posologiques, concentrations, composition, et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur) / composition	Ingrédients non-médicamenteux*
Injection sous-cutanée (SC)	Suspension injectable au moins 0,5 x 10 ⁸ U.Inf/0,5 ml	Tampon Tris (10 mM de Tris contenant 140 mM de NaCl, pH 7,7) : Tris-hydroxyméthyl-aminométhane, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables et acide chlorhydrique Trométamol (Tris-hydroxyméthyl-aminométhane), chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

* Le vaccin contient des traces résiduelles d'ADN et de protéines des cellules hôtes, de benzonase, de gentamicine et de ciprofloxacine.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

- Comme avec tout autre vaccin, la vaccination par IMVAMUNE peut ne pas apporter une protection dans tous les cas.
- Comme avec tout vaccin, il convient de tenir à disposition le traitement médical approprié et de surveiller le patient dans l'éventualité, rare, d'une réaction anaphylactique à la suite de l'administration du vaccin.
- IMVAMUNE ne doit pas être administré par voie intravasculaire.

Surveillance et tests de laboratoire

Les vaccins antivarioliques réplikatifs ont été associés à des cas de myopéricardite. Si un sujet vacciné présente des signes et symptômes potentiellement associés à un trouble cardiaque (p. ex., douleur ou gêne thoracique, dyspnée, palpitations), un ECG et un dosage de la troponine I doivent être effectués. En cas de modifications de l'ECG ou d'élévation de la troponine I, des examens cardiologiques supplémentaires doivent être effectués.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les données disponibles sur IMVAMUNE administré aux femmes enceintes sont insuffisantes pour prévenir des risques liés au vaccin pendant la grossesse. Les études sur la reproduction chez l'animal n'ont mis en évidence aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effets délétères sur le fœtus.

IMVAMUNE doit être administré aux femmes enceintes uniquement si celles-ci courent un risque d'infection par le virus de la variole ou par d'autres *orthopoxvirus* et si le bénéfice de la vaccination l'emporte sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

7.1.2 Allaitement

L'innocuité du médicament pendant l'allaitement n'a pas été établie. On ne sait pas si les antigènes du vaccin ou les anticorps sont excrétés dans le lait maternel.

IMVAMUNE doit être administré à une femme qui allaite uniquement si celle-ci court un risque d'infection par le virus de la variole ou par d'autres *orthopoxvirus* et si le bénéfice de la vaccination l'emporte sur les risques potentiels.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : IMVAMUNE n'a pas été étudié chez les sujets âgés de moins de 18 ans. Avant l'éradication de la variole, les vaccins antivarioliques étaient administrés de façon systématique chez les enfants, car les bénéfices étaient considérés comme supérieurs aux risques.

IMVAMUNE doit être administré aux enfants uniquement si ceux-ci courent un risque d'infection par le virus de la variole ou par d'autres *orthopoxvirus* et si le bénéfice de la vaccination l'emporte sur les risques potentiels pour l'enfant.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 56 ans) : IMVAMUNE a été administré à 120 sujets âgés de 56 à 80 ans. Globalement, aucune différence d'innocuité et d'immunogénicité n'a été observée entre ces sujets et ceux âgés de < 56 ans.

7.1.5 Personnes immunodéprimées

L'utilisation d'IMVAMUNE chez les personnes immunodéprimées est basée sur les tests cliniques réalisés chez des personnes séropositives au VIH (numérations de CD4 ≥ 100 cellules/ μ l) et chez des personnes atteintes de dermatite atopique (AD) (Voir [section 14.1](#)). La réponse immunitaire induite peut être atténuée chez les personnes séropositives au VIH, ainsi que chez les autres patients présentant une immunodéficience ou recevant un traitement immunosuppresseur.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité du médicament a été évaluée par vingt essais cliniques terminés au cours desquels environ 13 700 doses ont été administrées à 7 414 sujets. Les effets indésirables les plus fréquents localisés au point d'injection à la suite de l'administration du vaccin sont les douleurs, les érythèmes, les indurations et les gonflements. Les effets indésirables systémiques observés

le plus fréquemment à la suite de la vaccination sont la fatigue, les céphalées, les myalgies et les nausées. La plupart des effets indésirables signalés ont été d'intensité légère à modérée et se sont résorbés dans les sept premiers jours qui suivent la vaccination. Il n'a été identifié aucune tendance qui suggère l'apparition d'effets indésirables ou de classes d'effets indésirables inattendus particuliers à la suite de l'administration d'IMVAMUNE.

Les effets indésirables cardiaques à intérêts spéciaux ont été signalés chez 1,4% (91/6 640) des personnes déjà vaccinées avec IMVAMUNE et chez 0,2% (3/1 206) des personnes non vaccinées ayant reçu un placebo. Les effets indésirables cardiaques à intérêts spéciaux ont été signalés chez 2,1% (16/762) des personnes vaccinées avec IMVAMUNE et qui avaient déjà été vaccinées contre la variole. La proportion d'effets indésirables cardiaques à intérêts spéciaux a été plus élevée chez des personnes déjà vaccinées avec IMVAMUNE. Il y a eu 28 cas asymptomatiques d'augmentation de troponine-I après vaccination dans deux études, qui ont utilisé un dosage de troponine différent de celui utilisé dans les études précédentes, et qui n'avaient pas de groupe control. La signification clinique de ces élévations asymptomatiques de troponine-I après vaccination est inconnue. Parmi les effets indésirables cardiaques à intérêts spéciaux, 6 cas (0,08%) étaient considérés causalement liés à la vaccination avec IMVAMUNE et comprenaient une tachycardie, une inversion de l'onde T à l'électrocardiogramme, un électrocardiogramme anormal, une élévation du segment ST à l'électrocardiogramme, une onde T anormale à l'électrocardiogramme et des palpitations. Aucun des effets indésirables cardiaques à intérêts spéciaux causalement liés au vaccin de l'étude n'a été grave. De plus, malgré une surveillance cardiaque étroite, aucun cas confirmé de myocardite, de péricardite, d'endocardite ou de tout autre type de maladies inflammatoires (ou syndrome lié) n'a été enregistré.

En outre, IMVAMUNE a été testé chez des personnes qui présentaient des contre-indications à l'administration de vaccins antivarioliques réplicatifs, à savoir des personnes infectées par le VIH et des patients atteints de DA. Il a été montré que le profil d'innocuité d'IMVAMUNE chez les sujets immunodéprimés était comparable à celui noté chez les personnes saines. IMVAMUNE® a été étudié chez plus de 690 sujets infectés par le VIH afin d'évaluer son immunogénicité et son innocuité chez une population immunodéprimée. Étant donné que le VIH infecte directement les lymphocytes T auxiliaires (T helper), et qu'en outre il altère indirectement d'autres réponses du système immunitaire, l'infection par le VIH peut être considérée comme également représentative des autres formes d'immunodéficience. Chez les sujets atteints de DA, les réactions typiquement observées à la suite de la vaccination (réactions cutanées localisées de type érythème au point d'injection, gonflement au point d'injection et prurit au point d'injection ; symptômes généraux de type céphalées, myalgie, frissons, nausées et fatigue) ont été légèrement plus fréquentes et plus intenses. Aucun signe ni aucune tendance indiquant que la vaccination par IMVAMUNE soit susceptible d'amplifier l'intensité de la DA n'a été détecté.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux

médicaments lors d'une utilisation réelle

Sources des données : Résumé des données d'innocuité sur six mois issues de tous les essais cliniques de phase I terminés POX-MVA-001, POX-MVA-002, POX-MVA-007, POX-MVA-030 ; essais de phase I/II POX-MVA-010, POX-MVA-009 et HIV-POL-002 (groupe témoin IMVAMUNE uniquement) ; essais de phase II POX-MVA-004, POX-MVA-005, POX-MVA-008, POX-MVA-011, POX-MVA-023, POX-MVA-024, POX-MVA-028, POX-MVA-029, POX-MVA-037 et HIV-NEF-004 (groupe témoin IMVAMUNE uniquement) ; et essai de phase III POX-MVA-013 et POX-MVA-006 (N total = 6755).

Des doses qui s'étendent de 1×10^6 à 1×10^8 U.Inf ont été administrées dans les études POX-MVA-001, POX-MVA-002 et POX-MVA-004 ; dans toutes les autres études, la dose standard a été généralement utilisée. Les populations incluses dans les études étaient les suivantes :

- Sujets sains, non vaccinés, âgés de 18 à 55 ans
- Sujets sains, déjà vaccinés, âgés de 18 à 55 ans
- Sujets sains, déjà vaccinés par IMVAMUNE, âgés de 20 à 57 ans
- Sujets sains, déjà vaccinés, âgés de 56 à 80 ans
- Sujets infectés par le VIH-1, non vaccinés, âgés de 18 à 55 ans
- Sujets infectés par le VIH-1, déjà vaccinés, âgés de 18 à 55 ans
- Sujets atteints de dermatite atopique (DA), non vaccinés, âgés de 18 à 40 ans
- Sujets atteints de rhinite allergique (RA), non vaccinés, âgés de 18 à 40 ans

Les fréquences des effets indésirables (n = 6755) rapportées dans ces essais cliniques terminés avec IMVAMUNE ont été les suivantes ([Tableau 2](#)).

Tableau 2 : Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des sujets dans les essais cliniques terminés d'IMVAMUNE (N = 6 755)

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Infections et infestations	-	-	Rhinopharyngite Infection des voies respiratoires supérieures	Sinusite Conjonctivite Grippe
Affections hématologiques et du système lymphatique	-	-	Lymphadénopathie	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	-	Troubles de l'appétit	-	-

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Affections psychiatriques	-	-	Troubles du sommeil	-
Affections du système nerveux	Céphalées	-	Sensations vertigineuses Paresthésies	Migraine Neuropathie sensitive périphérique
Affections de l'oreille et du labyrinthe	-	-	-	Vertige
Affections cardiaques	-	-	-	Tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	-	Douleur pharyngolaryngée Rhinite Toux	Douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	Nausées	-	Diarrhée Vomissements Sécheresse buccale	Douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	-	-	Éruption cutanée Prurit Dermatite Décoloration de la peau	Urticaire Ecchymoses Hyperhidrose Sueurs nocturnes Nodule sous-cutané Œdème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgies	Douleur dans les extrémités Arthralgies	Raideur musculo-squelettique Dorsalgie Douleur dans le cou	Spasmes musculaires Douleur musculo-squelettique Faiblesse musculaire

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection Érythème au site d'injection Gonflement au site d'injection Induration au site d'injection Prurit au site d'injection Fatigue	Frissons Nodule au site d'injection Décoloration au site d'injection Hématome au site d'injection Chaleur au site d'injection	Gonflement au niveau des aisselles Malaise Irritation au site d'injection Hémorragie au site d'injection Bouffées vasomotrices Douleur axillaire Douleur thoracique Desquamation au site d'injection Inflammation au site d'injection Paresthésie au site d'injection Réaction au site d'injection	Éruption cutanée au site d'injection Œdème périphérique Asthénie Syndrome pseudo-grippal Anesthésie au site d'injection Sécheresse au site d'injection Altération de la mobilité au site d'injection Vésicules au site d'injection
Investigations	-	Élévation de la température corporelle Pyrexie	Élévation de la troponine I Élévation des enzymes hépatiques Diminution de la numération leucocytaire Diminution du volume plaquettaire moyen	Élévation de la numération leucocytaire

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	-	-	Contusion	-

Personnes atteintes de dermatite atopique

Lors d'un essai clinique non contrôlé contre placebo ayant comparé la sécurité d'IMVANEX chez des personnes atteintes de dermatite atopique et chez des sujets sains, les personnes atteintes de dermatite atopique ont présenté un érythème (61,2 %) et un gonflement (52,2 %) au site d'injection à une fréquence plus élevée que chez les sujets sains (49,3 % et 40,8 %, respectivement). Les symptômes généraux suivants ont été signalés plus fréquemment chez les personnes atteintes de dermatite atopique que chez les sujets sains : céphalées (33,1 % contre 24,8 %), myalgies (31,8 % contre 22,3 %), frissons (10,7 % contre 3,8 %), nausées (11,9 % contre 6,8 %) et fatigue (21,4 % contre 14,4 %). Lors des essais cliniques d'IMVANEX, 7 % des personnes atteintes de dermatite atopique ont présenté une poussée ou une aggravation de leur affection cutanée au cours de l'étude.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Aucun problème d'innocuité n'a été identifié dans les différentes études en ce qui a trait aux paramètres hématologiques, à la chimie clinique ou aux analyses d'urine.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration concomitante d'un traitement antirétroviral combiné chez la majorité des sujets d'étude infectés par le VIH-1 n'a fait apparaître aucune interaction indésirable relativement à l'efficacité et à l'innocuité d'IMVAMUNE.

9.4 Interactions médicament-médicament

Utilisation avec d'autres vaccins :

Les interactions avec d'autres vaccins n'ont pas été établies. L'administration concomitante d'autres vaccins doit donc être évitée. Si toutefois l'administration concomitante d'un autre vaccin est requise, les injections devront être réalisées sur des membres différents. Afin de limiter autant que possible le risque d'interactions, il est recommandé d'administrer les vaccins inactivés et les vaccins vivants respectivement plus de deux semaines et quatre semaines ou plus avant ou après l'administration d'IMVAMUNE.

Utilisation avec des immunoglobulines :

Les interactions en cas d'administration concomitante d'immunoglobulines n'ont pas été établies.

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

IMVAMUNE est un vaccin antiviral vivant produit à partir de la souche de vaccine Ankara-Bavarian Nordic modifiée (MVA-BN), un *orthopoxvirus* atténué non répliquatif (voir [section 13](#)).

Les études cliniques et précliniques ont montré que les réponses immunitaires humores et cellulaires induites avec IMVAMUNE chez des espèces animales (souris et singes) et chez des êtres humains vaccinés par IMVAMUNE sont comparables aux réponses immunitaires induites par les vaccins antivarioliques répliquatifs qui ont été utilisés pour éradiquer la variole (voir [section 10.2](#)). De plus, les études d'exposition provoquée chez des modèles animaux réalisées chez la souris et le singe ont montré qu'IMVAMUNE confère une protection contre les infections par *orthopoxvirus*, dont l'orthopoxvirose simienne (monkeypox) et les infections à *vaccinia*.

10.2 Pharmacodynamie

Une comparaison directe des réponses immunitaires induites par IMVAMUNE (tests ELISA et PRNT) chez l'être humain par rapport à celles induites par un vaccin antivariolique autorisé (par ex., Dryvax ou ACAM2000) a fourni un moyen de déduction de l'efficacité, en prenant en compte les réponses comparatives basées sur les tests ELISA et PRNT qui ont été observées dans des études d'exposition provoquée chez l'animal. Ces études d'exposition provoquée à dose létale chez l'animal menées chez deux espèces ont mis en évidence une protection chez la souris et les PNH, en utilisant un vaccin antivariolique répliquatif (p. ex., Dryvax ou ACAM2000) comme comparateur. Des données d'immunogénicité complémentaires obtenues chez des êtres humains apportent des éléments supplémentaires pour étayer l'efficacité clinique, à savoir :

- La capacité d'IMVAMUNE à renforcer une immunité préexistante chez les sujets déjà vaccinés (tests ELISA et PRNT) peut être considérée comme un élément étayant l'efficacité clinique, comme cela a été démontré pour le vaccin ACAM2000. Le renforcement de la réponse immunitaire chez les sujets ayant déjà reçu un vaccin antivariolique d'efficacité prouvée avait permis d'établir que le vaccin ACAM2000 pouvait fournir une protection contre la variole dans cette population. Le même effet a été démontré pour IMVAMUNE dans deux vastes essais cliniques de phase II (POX-MVA-005 et POX-MVA-011) menés chez des sujets déjà vaccinés : IMVAMUNE a induit une forte réponse « mémoire » (tests ELISA et PRNT) chez des sujets sains et des sujets infectés par le VIH qui avaient déjà reçu un vaccin antivariolique d'efficacité prouvée.

- Une dose unique d'IMVAMUNE, chez des sujets non vaccinés, induit une mémoire durable des lymphocytes B qui peut être renforcée jusqu'à atteindre des taux d'anticorps identiques à ceux des sujets vaccinés selon le protocole standard (deux doses d'IMVAMUNE) : 2 ans après la primo-vaccination par une ou deux dose(s) d'IMVAMUNE, la réponse « mémoire » (tests ELISA et PRNT) à une dose de rappel unique d'IMVAMUNE est rapide (dans les sept jours), plus forte que la réponse primaire (> 2,5 fois) et comparable à celle observée chez des individus ayant reçu précédemment un vaccin antivariolique autorisé d'efficacité prouvée (étude POX-MVA-023).
- Une étude de phase I (POX-MVA-002) réalisée à l'époque où Dryvax était encore autorisé aux États-Unis et où son utilisation dans les essais cliniques était permise a démontré que les réponses immunitaires à leur pic et à long terme (tests ELISA et PRNT) induites par IMVAMUNE étaient comparables à celles induites par Dryvax chez des sujets sains non vaccinés.
- Dans la même étude de phase I, la vaccination antérieure de sujets sains non encore vaccinés à l'aide de deux doses d'IMVAMUNE a empêché ou atténué la prise vaccinale à la suite d'une vaccination ultérieure par Dryvax, comme l'indique l'absence ou la réduction significative des rougeurs/gonflements, du temps de cicatrisation et des titres de VV dans la pustule cutanée. La prévention et/ou l'atténuation de la lésion associée à Dryvax a été historiquement associée à une immunité préexistante contre les infections varioliques, acquise soit par le biais d'une ou plusieurs vaccination(s) antérieure(s) à l'aide de vaccins antivarioliques classiques, soit à l'occasion d'une infection antérieure par la variole.
- IMVAMUNE a induit des titres d'anticorps neutralisants contre le virus de la variole qui étaient comparables à ceux des sujets vaccinés par Dryvax. L'évaluation *in vitro* du pic de réponse sérique dans l'étude POX-MVA-002 a montré que la réponse immunitaire déclenchée par IMVAMUNE, mesurée d'après la capacité à neutraliser le virus de la variole (test PRNT), était comparable à celle obtenue avec Dryvax. De plus, une neutralisation de 90 % à des niveaux de dilution sérique > 1:160 ont été observés uniquement avec IMVAMUNE et non avec Dryvax. Les réponses générées à l'aide du test PRNT pour la variole étaient légèrement corrélées aux résultats obtenus à l'aide des tests BN ELISA et PRNT.
- Une étude rétrospective a démontré la comparabilité (non-infériorité) des taux d'anticorps totaux (test ELISA) et neutralisants (test PRNT) induits par la vaccination par IMVAMUNE chez des sujets sains non vaccinés dans 3 études cliniques BN (POX-MVA-005, POX-MVA-008 et POX-MVA-011). Les réponses obtenues lors de ces 3 études cliniques ont été comparées aux réponses obtenues dans cinq études parrainées par les organismes NIH (National Institutes of Health) / DMID (Division of Microbiology and Infectious Diseases) et menées avec les vaccins Dryvax/Wetvax.
- Dans une étude de phase III (POX-MVA-013), l'homogénéité de trois lots consécutifs de MVA-BN en matière d'immunogénicité humorale a été démontrée (équivalence du TMG selon le test PRNT).
- Dans vingt essais cliniques terminés, IMVAMUNE a fait la preuve de sa capacité à induire une rapide et puissante réponse immunitaire particulière à la vaccine. Les populations étudiées incluaient des sujets sains non encore vaccinés ou déjà vaccinés, ainsi que des sujets présentant des contre-indications à l'utilisation des vaccins antivarioliques réplicatifs, comme des patients infectés par le VIH-1 et des sujets atteints

de DA. Les critères d'évaluation de l'immunogénicité utilisés dans ces études (taux de séroconversion et TMG selon les tests ELISA et PRNT) étaient fondés sur la mise en évidence historique (épidémiologique et immunologique) d'une corrélation entre la présence d'une réponse immunitaire mesurable contre les *orthopoxvirus* et l'apparition d'une prise vaccinale et/ou d'une protection, indiquant donc que cette réponse permet probablement de prédire un bénéfice clinique.

- Une étude de phase III a démontré qu'IMVAMUNE déclenchait des pics de réponses des anticorps (en se basant sur les TMG issus des tests PRNT et ELISA) qui étaient non inférieurs, et même supérieurs, à ceux induits par le vaccin antivariolique réplcatif ACAM2000 autorisé aux États-Unis, et qui sont considérés comme ayant un effet protecteur chez les sujets sains non vaccinés (POX-MVA-006). Ceci démontre la non-infériorité d'IMVAMUNE par rapport à ACAM2000 dans une étude pivot en ce qui concerne les corrélats de protection établis.
- La vaccination préalable par deux doses d'IMVAMUNE avant la scarification par ACAM2000, comparé à la scarification par ACAM2000 seul, a atténué le « take » comme cela a pu être estimé par la réduction significative de la surface et du diamètre de la lésion, ainsi que le temps de cicatrisation plus rapide de la lésion. Ceci démontre qu'IMVAMUNE permet de supprimer la réplcation virale induite par ACAM2000, ce qui prouve l'efficacité promise par IMVAMUNE de protéger contre la variole.

Durée de l'effet

Des données sur l'immunogénicité à long terme, couvrant une période de 24 mois après la primo-vaccination par IMVAMUNE, sont actuellement disponibles. Bien que les titres d'anticorps tendent à diminuer jusqu'à de faibles taux deux ans après la primo-vaccination, ceux-ci peuvent être rapidement stimulés par une dose de rappel unique d'IMVAMUNE jusqu'à atteindre des pics de réponse TMG (titre moyen géométrique) encore plus élevés (tests ELISA et PRNT) que lors de la réponse primaire. Une exposition répétée à IMVAMUNE (vaccination de rappel) augmente les titres d'anticorps (TMG supérieur par un facteur de 3,4 selon le test ELISA et de 2,7 selon le test PRNT) par comparaison avec la primo-vaccination (voir ESSAIS CLINIQUES, résultats des études POX-MVA-005 et POX-MVA-023).

Dose de rappel

On dispose de données limitées concernant l'immunogénicité à long terme à la suite de l'administration d'une dose de rappel chez des sujets sains déjà vaccinés ou déjà vaccinés par IMVAMUNE. Cependant, deux semaines après l'administration d'une dose de rappel unique, les titres d'anticorps observés (tests ELISA et PRNT) sont encore plus élevés qu'après la primo-vaccination. Partant de l'hypothèse que le déclin des titres d'anticorps est semblable à celui observé dans la population primo-vaccinée, les données suggèrent qu'une dose de rappel tous les deux ans est suffisante chez les sujets sains déjà vaccinés ou déjà vaccinés par IMVAMUNE (voir ESSAIS CLINIQUES, résultats de l'étude POX-MVA-023).

Populations et états pathologiques particuliers

Veuillez-vous référer à la [Section 7.1](#).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver au congélateur à $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$, à $-50\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$ ou à $-80\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$.

La date de péremption dépend de la température de conservation.

Peut être conservé entre 2 et 8°C pendant 2 semaines au maximum.

Après décongélation, le vaccin doit être utilisé immédiatement ou peut être conservé entre 2 et 8°C pendant 2 semaines au maximum avant l'utilisation.

Une fois décongelé, le flacon ne doit pas être recongelé.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette, sauf si la documentation de certification du lot permet une utilisation basée sur une date de péremption actualisée.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Décongeler à température ambiante. Afin d'assurer l'homogénéité du produit lors de la décongélation, il convient de faire tourner délicatement le flacon (sans le secouer) pendant au moins 30 secondes. Une fois décongelé, le médicament doit avoir l'apparence d'une suspension homogène de couleur laiteuse et pâle. Le vaccin liquide doit être inspecté visuellement afin de détecter toute particule étrangère éventuelle avant administration. Si des particules étrangères sont visibles, le vaccin ne doit pas être utilisé.

Après décongélation, le vaccin doit être utilisé immédiatement ou peut être conservé entre 2 et 8°C pendant 2 semaines au maximum avant l'utilisation.
Une fois décongelé, le flacon ne doit pas être recongelé.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Le volume à injecter, de 0,5 ml par dose, doit être aspiré à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille d'injection suffisamment longue pour atteindre le fond du flacon. Une fois le vaccin dans la seringue, l'aiguille d'injection doit être remplacée par une aiguille pour injection SC et le vaccin doit être immédiatement administré au sujet.

Des aiguilles stériles doivent être utilisées pour l'aspiration et l'administration d'IMVAMUNE. Les aiguilles et le flacon doivent être éliminés de façon appropriée.

IMVAMUNE est un vaccin en suspension injectable et il est fourni par boîte de 20 flacons de 2 ml contenant chacun une dose unique standard (au moins $0,5 \times 10^8$ U.Inf par dose) de vaccin liquide congelé.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Vaccin antivariolique et antivariolique simienne – virus modifié de la vaccine Ankara–Bavarian Nordic® (vivant atténué, non réplcatif)

Caractéristiques du produit

IMVAMUNE est un vaccin antiviral vivant produit à partir de la souche de vaccine Ankara-Bavarian Nordic modifiée (MVA-BN), un *orthopoxvirus* atténué non réplcatif. MVA-BN a une gamme réduite d'hôtes et ne peut se répliquer dans les cellules humaines à cause de multiples délétions génomiques et autres mutations qui bloquent l'assemblage viral et la propagation cellulaire. Le virus MVA-BN est produit sur des fibroblastes d'embryon de poulet, récoltés, concentrés, purifiés et mis en suspension dans un tampon Tris (10 mM de Tris contenant 140 mM de NaCl, pH 7,7). Le vaccin contient des traces résiduelles d'ADN et de protéines des cellules hôtes, de benzonase, de gentamicine et de ciprofloxacine. Aucun agent de conservation ni adjuvant n'est ajouté à la formulation.

Chaque flacon de vaccin liquide congelé IMVAMUNE est formulé de façon à obtenir un titre d'au moins $0,5 \times 10^8$ U.Inf par dose (0,5 ml) de MVA-BN (dose standard).

14 ESSAIS CLINIQUES

Un aperçu général de l'essai clinique pivot (POX-MVA-006) et des 7 essais cliniques principaux étayant l'efficacité (POX-MVA-005, POX-MVA-008, POX-MVA-011, POX-MVA-023, POX-MVA-024, POX-MVA-013 et POX-MVA-037) qui ont été menés avec IMVAMUNE est fourni ci-dessous (Tableau 3). Onze autres essais cliniques ont été également menés à terme afin de rassembler des données concernant IMVAMUNE.

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Les essais cliniques ont inclus des sujets adultes (18 à 55 ans) non vaccinés et déjà vaccinés et des sujets âgés (56 à 80 ans) déjà vaccinés. IMVAMUNE a été étudié chez des sujets sains, chez plus de 690 sujets infectés par le VIH et chez 381 sujets atteints de dermatite atopique.

Tableau 3: Conception de l'essai et aspects démographiques

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
POX-MVA-006	Étude non-infériorité, de phase III, randomisée, ouverte, contrôlée contre principe actif Innocuité et	Deux dose(s) standard d'IMVAMUNE Administration SC aux Jours 0 et 28 suivi d'une dose d'ACAM2000 par scarification au	n total = 433 Groupe 1 n = 220 Groupe 2	Global 23,5 ans (18-42) Groupe 1 23,5 ans (18-42) Groupe 2	Global M : 365 (84,3 %) F : 68 (15,7 %) Groupe 1 M : 181 (82,3 %) F : 39 (17,7 %) Groupe 2

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
	indicateur d'efficacité (immunogénicité et atténuation clinique de la prise) d'IMVAMUNE comparé à ACAM2000 ¹ chez des sujets sains non vaccinés (18–42 ans)	Jour 56, ou une dose d'ACAM2000 par scarification au Jour 0 Groupe 1 : 2 doses d'IMVAMUNE, 1 dose d'ACAM2000 Groupe 2 : 1 dose d'ACAM2000	n = 213	23,4 ans (18–41)	M : 184 (86,4 %) F : 29 (13,6 %)
POX-MVA-005	Étude de non-infériorité, de phase II, partiellement en double aveugle, partiellement randomisée, contrôlée contre placebo Innocuité et immunogénicité d'IMVAMUNE chez des sujets sains non vaccinés et déjà vaccinés (18–55 ans)	Une ou deux dose(s) standard de IMVANUNE Administration SC au Jour 0 (si une dose) ou aux Jours 0 et 28 (si deux doses) Groupe 1 : deux doses d'IMVAMUNE Groupe 2 : une dose d'IMVAMUNE, une dose de placebo Groupe 3 : Placebo Groupe 4 : une dose d'IMVAMUNE	n total = 745	Global 29,8 ans (18–55)	Global H : 314 (42,1 %) F : 431 (57,9 %)
			Non vaccinés Groupe 1 n = 183	Non vaccinés Groupe 1 25,3 ans (18–50)	Non vaccinés Groupe 1 H : 86 (47,0 %) F : 97 (53,0 %)
			Groupe 2 n = 181	Groupe 2 25,4 ans (18–44)	Groupe 2 H : 69 (38,1 %) F : 112 (61,9 %)
			Groupe 3 n = 181	Groupe 3 26,0 ans (18–50)	Groupe 3 H : 74 (40,9 %) F : 107 (59,1 %)
			Déjà vaccinés Groupe 4 n = 200	Déjà vaccinés Groupe 4 41,5 ans (22–55)	Déjà vaccinés Groupe 4 H : 85 (42,5 %) F : 115 (57,5 %)
			Évaluation du rappel² n total = 152	Évaluation du rappel² Global 27,6 ans (20–52)	Évaluation du rappel² Global H : 67 (44,1 %) F : 85 (55,9 %)
			Groupe 1 n = 75	Groupe 1 27,3 ans (20–52)	Groupe 1 H : 35 (46,7 %) F : 40 (53,3 %)
POX-MVA-023	Étude ouverte, de phase II, sur la vaccination de rappel Innocuité et immunogénicité d'une dose de rappel unique d'IMVAMUNE chez les sujets précédemment	Une dose standard de IMVAMUNE deux ans après la primo-vaccination par une ou deux dose(s) d'IMVAMUNE® Administration SC au Jour 0	Groupe 2	Groupe 2	Groupe 2

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
	vaccinés dans l'étude POX-MVA-005		n = 77	27,9 ans (20–46)	H : 32 (41,6 %) F : 45 (58,4 %)
			Évaluation de la persistance³ n total = 304 (152 + 152)	Évaluation de la persistance³ Global 34,6 ans (20–57)	Évaluation de la persistance³ Global H : 132 (43,4 %) F : 172 (56,6 %)
			Groupe 1 n = 92 (75 + 17)	Groupe 1 27,7 ans (20–52)	Groupe 1 H : 42 (45,7 %) F : 50 (54,3 %)
			Groupe 2 n = 91 (77 + 14)	Groupe 2 27,7 ans (20–46)	Groupe 2 H : 36 (39,6 %) F : 55 (60,4 %)
			Groupe 4 n = 121	Groupe 4 44,9 ans (26–57)	Groupe 4 H : 54 (44,6 %) F : 67 (55,4 %)
POX-MVA-008	Étude ouverte, de phase II, contrôlée, multicentrique Innocuité et immunogénicité d'IMVAMUNE chez des sujets non vaccinés atteints de DA comparativement à des sujets sains	Deux doses standard d'IMVAMUNE Administration SC aux Jours 0 et 28	n = 632 Sujets atteints de DA n = 350 Sujets sains n = 282	Sujets atteints de DA 27,9 ans (18–42) Sujets sains 27,4 ans (18–41)	Sujets atteints de DA H : 127 (36,3 %) F : 223 (63,7 %) Sujets sains H : 132 (46,8 %) F : 150 (53,2 %)
POX-MVA-011	Phase II Innocuité et immunogénicité d'IMVAMUNE chez des sujets infectés par le VIH non vaccinés et déjà vaccinés comparativement à des sujets sains	Deux doses standard d'IMVAMUNE Administration SC aux Jours 0 et 28	n total = 579 Sujets sains non vaccinés n = 88 Sujets sains déjà vaccinés n = 9 Sujets infectés par le VIH non vaccinés n = 351 Sujets infectés par	Sujets sains non vaccinés 28,9 ans (18–52) Sujets sains déjà vaccinés 45,6 ans (25–56) Sujets infectés par le VIH non vaccinés 36,8 ans (18–54) Sujets infectés par le VIH déjà	Sujets sains non vaccinés H : 38 (43,2 %) F : 50 (56,8 %) Sujets sains déjà vaccinés H : 5 (55,6 %) F : 4 (44,4 %) Sujets infectés par le VIH non vaccinés H : 287 (81,8 %) F : 64 (18,2 %) Sujets infectés par le VIH déjà vaccinés

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
			le VIH déjà vaccinés n = 131	vaccinés 44,6 ans (25–55)	H : 110 (84,0 %) F : 21 (16,0 %)
POX MVA-024	Phase II Innocuité et immunogénicité d'une et deux dose(s) de vaccin antivariolique IMVAMUNE chez des sujets déjà vaccinés et âgés de 56–80 ans	Deux doses standard d'IMVAMUNE ou une dose de placebo et une dose standard d'IMVAMUNE Administration SC aux Jours 0 et 28	n total = 120⁴ Deux doses d'IMVAMUNE N = 62 Une dose de placebo/ Une dose d'IMVAMUNE N = 58	Global 63,7 ans (56–80) Deux doses d'IMVAMUNE 64,6 ans (56–77) Une dose de placebo/ Une dose d'IMVAMUNE 62,6 ans (56–80)	Global M : 43 (35,8 %) F : 77 (64,2 %) Deux doses d'IMVAMUNE H : 25 (40,3 %) F : 37 (59,7 %) Une dose de placebo/ Une dose d'IMVAMUNE H : 18 (31,0 %) F : 40 (69,0 %)
POX-MVA-013	Essai de non-infériorité de phase III en double aveugle, randomisé, contrôlé contre placebo Immunogénicité et innocuité de trois lots de fabrication consécutifs d'IMVAMUNE chez des sujets sains non vaccinés	Deux doses standard d'IMVAMUNE ou deux doses de placebo Administration SC aux Jours 0 et 28	n total = 4 005 Deux doses d'IMVAMUNE N = 3 003 Deux doses de placebo N = 1 002	Global 27,7 ans (18–40) Deux doses d'IMVAMUNE 27,7 ans (18–40) Deux doses de placebo 27,7 ans (18–40)	Global H = 1919 (47,9 %) F = 2 086 (52,1 %) Deux doses d'IMVAMUNE H : 1456 (48,5 %) F : 1547 (51,5 %) Deux doses de placebo H : 463 (46,2 %) F : 539 (53,8 %)
POX-MVA-037	Étude de phase II randomisée, ouverte Innocuité et immunogénicité d'IMVAMUNE en cas d'augmentation de dose ou du nombre d'injections chez des sujets infectés par le VIH, non	Deux, trois ou quatre doses standard d'IMVAMUNE Administration SC (schéma à deux doses : 1 injection aux Jours 0 et 28 ; schéma à trois doses de rappel : 1 injection aux Jours 0, 28 et 84 ; ou schéma à quatre doses : 2 injections aux Jours 0 et 28)	n total = 87 Groupe 1 n = 27 Groupe 2 n = 29 Groupe 3 n = 31	Global 35,0 ans (22–45 ans) Groupe 1 35,1 ans (22–45 ans) Groupe 2 33,1 ans (22–45 ans) Groupe 3 36,6 ans (26–45 ans)	Global H : 75 (86,2 %) F : 12 (13,8 %) Groupe 1 H : 23 (85,2 %) F : 4 (14,8 %) Groupe 2 H : 24 (82,8 %) F : 5 (17,2 %) Groupe 3 H : 28 (90,3 %) F : 3 (9,7 %)

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
	vaccinés (18-45 ans)	Groupe 1 : 2 doses d'IMVAMUNE Groupe 2 : 4 doses d'IMVAMUNE Groupe 3 : 3 doses d'IMVAMUNE			

¹ ACAM2000® est le nom du vaccin antivariolique commercialisé aux États-Unis.

² Sujets des Groupes 1 et 2 ayant reçu un rappel de vaccination dans l'étude POX-MVA-023.

³ Sujets des Groupes 1 et 2 ayant reçu un rappel de vaccination (évaluation du rappel) dans l'étude POX-MVA-023 plus les sujets des Groupes 1, 2 et 4 ayant fait l'objet d'une prise de sang uniquement dans l'étude POX-MVA-023.

⁴ Au total, 120 sujets ont reçu au moins un vaccin, mais un seul sujet n'avait pas de données initiales et a donc été exclus de l'ensemble intégral d'analyse (FAS).

Abréviations : DA : dermatite atopique ; F = femme ; VIH = virus de l'immunodéficience humaine ; H = homme ; n = nombre de sujets ; SC = sous-cutané ; USA = États-Unis d'Amérique

14.2 Résultats de l'étude

Efficacité chez l'être humain

L'efficacité du vaccin a été évaluée en comparant l'immunogénicité d'IMVAMUNE à celle d'un vaccin antivariolique autorisé (ACAM2000) et en évaluant l'atténuation clinique du « take » lorsque ACAM2000 était administré après la vaccination par IMVAMUNE. Ces évaluations ont été réalisées dans le cadre d'un essai clinique de non-infériorité de phase III, randomisé, ouvert, chez des adultes âgées de 18 à 42 ans, non vaccinés contre la variole (personnel de l'armée américaine uniquement) (voir étude POX-MVA-006, résumée dans le [Tableau 3](#)).

Pour le premier co-critère principal d'efficacité, l'essai a comparé le corrélât immunologique des réponses des anticorps neutralisants spécifiques de la vaccine à la visite « Peak » (Semaine 6 après la première vaccination par IMVAMUNE [lorsque les sujets recevaient deux doses selon le schéma de vaccination standard] par rapport à la Semaine 4 pour les sujets ayant reçu une dose d'ACAM2000). La non-infériorité d'IMVAMUNE par rapport à ACAM2000 était démontrée si l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % du rapport des MGTs était strictement supérieure à 0,5.

La visite « Peak » est le Jour 42 (Semaine 6, Visite 6) pour le Groupe 1, c.-à-d. après avoir reçu deux vaccinations par IMVAMUNE selon le schéma de vaccination à deux doses et le Jour 28 (Visite 4) pour le Groupe 2, c.-à-d. Semaine 4 après la vaccination, conformément aux données publiées pour les vaccins antivarioliques réplicatifs montrant un pic quatre semaines après la vaccination.

IMVAMUNE a induit une MGT des anticorps neutralisants maximale de 153,5, valeur non inférieure à celle obtenue après la scarification par ACAM2000 (79,3) ([Tableau 4](#)).

Deux semaines après la vaccination par ACAM2000, un moment où une réponse de protection avait été induite comme estimé par l'induction d'un « Take », la MGT des anticorps neutralisants induite par une dose unique d'IMVAMUNE était non inférieure lorsque l'on appliquait la même

limite statistique que celle prédéterminée pour la comparaison des visites au moment du « Peak » visite.

Tableau 4 Comparaison des MGT des anticorps neutralisants pour IMVAMUNE et ACAM2000 chez les adultes âgés de 18 à 42 ans, POX-MVA-006 (ensemble Per Protocole pour l'immunogénicité¹)

Semaine	Groupe 1 (IMVAMUNE) N=185			Groupe 2 (ACAM2000) N=186			Rapport des MGT Groupe 1 / Groupe 2	
	n	MGT	IC à 95 %	n	MGT	IC à 95 %	Rapport	IC à 95 %
0	185	1,0	[1,0–1,1]	186	1,0	[1,0–1,0]	S.O.	S.O.
2	184	16,2	[13,0–20,1]	184	16,2	[13,1–20,0]	0,997	[0,738–1,348]
4	185	16,9	[13,7–20,8]	186	79,3	[67,1–93,8]	S.O.	S.O.
6	185	153,5	[134,3–175,6]	181	64,7	[54,9–76,2]	S.O.	S.O.
« Peak » Visite ²	185	153,5	[134,3–175,6]	186	79,3	[67,1–93,8]	1,935	[1,562–2,397]

¹ Ensemble PP pour l'immunogénicité ; Ensemble per protocole pour l'immunogénicité, a inclus les sujets ayant reçu toutes les vaccinations, effectué toutes les visites jusqu'à la Visite 7 pour le Groupe 1 et la Visite 4 pour le Groupe 2, et respecté toutes les conditions du protocole concernant l'immunogénicité.

² Les « Peak » visites étaient à la Semaine 6 pour IMVAMUNE (2 semaines après la seconde vaccination par IMVAMUNE) et à la Semaine 4 pour ACAM2000 (4 semaines après la vaccination unique).

N : nombre de sujets dans le groupe spécifié, n : nombre de sujets avec des données disponibles ; S.O. : sans objet ; MGT : moyenne géométrique des titres ; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %, limite inférieure et limite supérieure.

Pour le second co-critère principal d'efficacité, une évaluation a été réalisée afin de déterminer si la vaccination par IMVAMUNE avant l'administration d'ACAM2000 (Groupe 1) a entraîné une atténuation du « take » d'ACAM2000 en termes de surface de lésion maximale (SLM). La SLM a été définie comme étant le maximum de deux mesures : la surface de la lésion mesurée aux Jours 6-8 (après scarification) ou la surface de la lésion mesurée aux Jours 13-15 (après scarification). L'analyse principale a évalué si le rapport d'atténuation de la surface (RAS), qui reflète la réduction de la SLM, était significativement supérieur à 40 %.

On a observé une réduction relative significative de la SLM bien plus importante que le seuil pré-spécifié pour la pertinence clinique de 40 % chez les sujets qui avaient reçu une première vaccination par IMVAMUNE avant la scarification par ACAM2000, comparé aux sujets qui ne l'avaient pas reçue (RAS pour la SLM : 97,9 %) ([Tableau 5](#)).

Tableau 5 Surface de lésion maximale (SLM), POX-MVA-006 (Ensemble Per Protocole¹)

Visite	Groupe 1 (IMVAMUNE) N=165		Groupe 2 (ACAM2000) N=161			
	Médiane	IC à 95 %*	Médiane	IC à 95 %*	RAS	IC à 95 %+
Jours 6-8	0,0	0,0–1,0	37,0	33,0–42,0	95,2 %	[93,8–96,2]
Jours 13-15	0,0	0,0–0,0	75,0	69,0–85,0	98,2 %	[97,7–98,4]
Maximum	0,0	0,0–2,0	76,0	70,0–87,0	97,9 %	[96,6–98,3]

¹ Ensemble PP : Ensemble per protocole, inclus les sujets ayant reçu toutes les vaccinations, effectué toutes les visites jusqu'à la Visite 10 pour le Groupe 1 et la Visite 4 pour le Groupe 2, et respecté toutes les conditions du protocole ; N = nombre de sujets dans le groupe spécifié ; RAS : rapport d'atténuation de la surface = 1 – (Médiane IMVAMUNE) / (Médiane ACAM2000) ; IC à 95 %* : intervalle de confiance à 95 % non paramétrique de la médiane, limite inférieure et limite supérieure ; IC à 95 %+ : Hodges-Lehmann sur la base de l'intervalle de confiance à 95 % du RAS, limite inférieure et limite supérieure

Immunogénicité chez l'être humain

Taux de séroconversion chez les sujets sains et les populations particulières non vaccinés

La population non vaccinée de l'étude incluait des sujets sains ainsi que des personnes qui présentaient une infection par le VIH et une DA qui ont reçu deux doses d'IMVAMUNE à quatre semaines d'intervalle. Les taux de séroconversion chez les sujets non vaccinés étaient établis sur la base de l'apparition de titres d'anticorps supérieurs ou égaux à la valeur seuil du test après l'administration des deux doses d'IMVAMUNE. Les taux de séroconversion, d'après les tests ELISA et PRNT sont résumés au [Tableau 6](#). Toutefois, les études ayant été menées avec des populations, des doses et des dosages variés, il n'est pas possible de comparer directement les taux de réponses observés avec ceux d'une autre étude.

Tableau 6: Taux de séroconversion chez les sujets sains et les populations particulières non vaccinés ayant reçu 2 doses standard

TSC - ELISA			Jour 7/14 ¹	Jour 28 ¹	Jour 42 ¹
Étude	État de santé	N	TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)
POX-MVA-005 ²	Sains	183	70,9 (63,7–77,4)	88,9 (83,4–93,1)	98,9 (96,0–99,9)
POX-MVA-006 ³	Sains	185	91,8 (86,9–95,4)	94,6 (90,3–97,4)	100 (98,0–100)
POX-MVA-008 ⁴	Sains	194	12,5 (8,1–18,2)	85,4 (79,6–90,1)	98,5 (95,5–99,7)
	DA	257	22,9 (17,8–28,6)	85,4 (80,5–89,5)	97,3 (94,5–98,9)
POX-MVA-011 ²	Sains	88	29,6 (20,0–40,8)	83,7 (74,2–90,8)	98,7 (93,1–100)
	VIH	351	29,2 (24,3–34,5)	67,5 (62,1–72,5)	96,2 (93,4–98,0)
POX-MVA-013 ⁵	Sains	2 119 ⁶	S.O. ⁷	S.O. ⁷	99,7 (99,4–99,9)
POX-MVA-037 ³	VIH	20	S.O. ⁷	75,0 (50,9–91,3)	100 (83,2–100)

TSC - PRNT			Jour 7/14 ¹	Jour 28 ¹	Jour 42 ¹
Étude	État de santé	N	TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)
POX-MVA-005 ²	Sains	183	45,1 (37,7–52,6)	56,7 (49,1–64,0)	89,2 (83,7–93,4)
POX-MVA-006 ³	Sains	185	90,8 (85,6–94,5)	94,1 (89,6–97,0)	100 (98,0–100)
POX-MVA-008 ⁴	Sains	194	5,4 (2,6–9,8)	24,5 (18,6–31,2)	86,6 (81,0–91,1)
	DA	257	5,6 (3,1–9,3)	26,8 (21,4–32,7)	90,3 (86,0–93,6)
POX-MVA-011 ²	Sains	88	11,1 (5,2–20,0)	20,9 (12,9–31,0)	77,2 (66,4–85,9)
	VIH	351	15,7 (11,9–20,1)	22,5 (18,1–27,4)	60,3 (54,7–65,8)
POX-MVA-013 ⁵	Sains	2 119 ⁶	S.O. ⁷	S.O. ⁷	99,8 (99,5–99,9)
POX-MVA-037 ³	VIH	20	S.O. ⁷	60,0 (36,1–80,9)	100 (83,2–100)

¹ Le Jour 7/14 correspond à une ou deux semaine(s) après la première dose d'IMVAMUNE (l'analyse effectuée au Jour 7 était la seule analyse effectuée avant le Jour 28 dans les études POX-MVA-008 et POX-MVA-011 ; le Jour 14 est donné pour les études POX-MVA-005 et POX-MVA-006) ; le Jour 28 correspond à quatre semaines après la première dose d'IMVAMUNE ; le Jour 42 correspond à deux semaines après la seconde dose d'IMVAMUNE ; TSC = taux de séroconversion ; ² Ensemble d'analyse intégral (*Full Analysis Set*, FAS) ; ³ Ensemble per protocole pour l'immunogénicité ; ⁴ Ensemble d'analyse per protocole (*Per Protocol Analysis Set*, PPS) ; ⁵ Sous-ensemble de l'ensemble d'analyse de l'immunogénicité (*Immunogenicity Analysis Set*, IAS) dédié à l'analyse de l'immunogénicité (700 premiers sujets recrutés dans chaque groupe) ; ⁶ Groupes combinés 1-3 ; ⁷ Pas d'échantillon prélevé pour l'analyse de l'immunogénicité.

Taux de séroconversion chez des sujets sains et des populations particulières déjà vaccinés

La population de l'étude déjà vaccinée incluait des individus sains et des individus infectés par le VIH. La séroconversion, chez les sujets déjà vaccinés, est définie sur la base d'une multiplication par deux au moins des titres initiaux à la suite d'une vaccination unique par IMVAMUNE. Elle est résumée ci-dessous pour les sujets ayant reçu au total 1 vaccination par IMVAMUNE (sous-groupes des études POX-MVA-005 et POX-MVA-024) ou 2 vaccinations par IMVAMUNE (POX-MVA-011) ([Tableau 7](#)).

Tableau 7: Taux de séroconversion chez des sujets sains et des populations particulières déjà vaccinés ayant déjà reçu 1 ou 2 doses standard

TSC - ELISA				Jour 7/14 ¹	Jour 28 ¹	Jour 42 ¹
Étude	État de santé	N		TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)
POX-MVA-005 ²	Sains	200		95,5 (91,6–97,9)	93,0 (88,5–96,1)	NA
POX-MVA-024 ²	Sains	61		83,6 (71,9–91,8)	79,7 (67,2–89,0)	NA
POX-MVA-011 ²	Sains	9		62,5 (24,5–91,5)	100 (63,1–100)	100 (59,0–100,0)
	VIH	131		57,3 (48,1–66,1)	76,6 (68,2–83,7)	92,7 (86,6–96,6)

TSC - PRNT				Jour 7/14 ¹	Jour 28 ¹	Jour 42 ¹
Étude	État de santé	N		TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)
POX-MVA-005 ²	Sains	200		78,5 (72,2–84,0)	69,8 (63,0–76,1)	NA
POX-MVA-024 ²	Sains	61		73,8 (60,9–84,2)	71,2 (57,9–82,2)	NA
POX-MVA-011 ²	Sains	9	-	75,0 (34,9–96,8)	62,5 (24,5–91,5)	85,7 (42,1–99,6)
	VIH	131		46,0 (37,0–55,1)	59,7 (50,5–68,4)	75,6 (67,0–82,9)

¹ Le Jour 0 correspond au jour de la vaccination par IMVAMUNE ; le Jour 7/14 correspond à une ou deux semaine(s) après la vaccination par IMVAMUNE (première analyse post-vaccination effectuée au Jour 7 dans l'étude POX-MVA-011 et au Jour 14 dans les études POX-MVA-005 et POX-MVA-024) ; le Jour 28 correspond à quatre semaines après la vaccination par IMVAMUNE ; TSC = taux de séroconversion ; ² Ensemble d'analyse intégral (*Full Analysis Set*, FAS)

Immunité à long terme chez l'être humain

Des données limitées sont actuellement disponibles concernant l'immunité à long terme sur une période de 24 mois après la primo-vaccination de sujets non vaccinés à l'aide d'IMVAMUNE ([Tableau 8](#)) :

Tableau 8: Immunité à long terme chez l'être humain (POX-MVA-005 et POX-MVA-023 ; ensemble d'analyse intégral)

Mois	N	ELISA		PRNT	
		TSC % (IC à 95 %)	TMG (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)	TMG (IC à 95 %)
2	178	98,9 (96,0–99,9)	328,7 (288,5–374,4)	86,0 (80,0–90,7)	34,0 (26,4–43,9)
6	178	73,0 (65,9–79,4)	27,9 (20,7–37,6)	65,2 (57,7–72,1)	7,2 (5,6–9,4)
24*	92	71,7 (61,4–80,6)	23,3 (15,2–35,9)	5,4 (1,8–12,2)	1,3 (1,0–1,5)

ELISA = *enzyme-linked immunosorbent assay* (test immuno-enzymatique) ; TMG = moyenne géométrique des titres ; N = nombre de sujets dans le groupe d'étude indiqué ; PRNT = *plaque reduction neutralisation test* (test de neutralisation par réduction du nombre de plaques) ; TSC = taux de séroconversion ;

* représente les taux de séropositivité

Dose de rappel

Deux études cliniques ont montré qu'IMVAMUNE peut renforcer une réponse « mémoire » immunologique préexistante induite soit par des vaccins antivarioliques déjà autorisés administrés ≥ 5 ans auparavant, soit par le vaccin IMVAMUNE administré deux ans auparavant ([Tableau 9](#)).

Tableau 9 : Dose de rappel (POX-MVA-005 et POX-MVA-023 ; ensemble d'analyse intégral)

Primo-vaccination		N	Jour 0 ¹		N	Jour 7 ¹		Jour 14 ¹	
	ELISA		S+ %	TMG		S+ %	TMG	S+ %	TMG
Deux doses d'IMVAMUNE		92	72	23	75	100	738	100	1 688
Vaccin antivariolique déjà autorisé		200	79	39	195	-	-	98	621
	PRNT		S+ %	TMG		S+ %	TMG	S+ %	TMG
Deux doses d'IMVAMUNE		92	5,4	1	75	92	54	99	125
Vaccin antivariolique déjà autorisé		200	77	22	195	-	-	98	190

¹ Le Jour 0 correspond au jour du rappel de vaccination à l'aide d'IMVAMUNE (avant l'administration du rappel) ; les Jours 7 et 14 correspondent à une ou deux semaine(s) après le rappel de vaccination à l'aide d'IMVAMUNE ; N = nombre de sujets dans le groupe d'étude indiqué ; ELISA = *enzyme-linked immunosorbent assay* (test immuno-enzymatique) ; PRNT = *plaque reduction neutralisation test* (test de neutralisation par réduction du nombre de plaques) ; S+ = taux de séropositivité ; TMG = moyenne géométrique des titres.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le virus de la variole n'étant plus présent à l'état naturel, l'efficacité clinique d'un vaccin antivariolique ne peut pas être directement démontrée chez l'être humain dans la mesure où cela n'est pas possible et où il ne serait pas éthique d'exposer des personnes à une infection variolique artificielle (exposition provoquée). Par conséquent, l'efficacité clinique a été déduite d'après des études non cliniques à l'aide d'expositions provoquées chez des modèles animaux (voir [sections 16.1 Pharmacologie non-clinique](#) et [10.2 Pharmacodynamie](#)), ainsi que par des études cliniques qui ont comparé les réponses immunitaires induites par IMVAMUNE aux réponses induites par les vaccins antivarioliques déjà autorisés (voir [section 16.2](#)).

16.1 Pharmacologie non-clinique

Les propriétés pharmacodynamiques d'IMVAMUNE ont été évaluées chez la souris et chez des primates non humains (PNH). Le virus de la variole, agent responsable de la variole chez l'être humain, appartient à la famille des *orthopoxvirus*, qui comprend un certain nombre de poxvirus très proches, tels que le virus de la variole de la souris (virus de l'ectromélie [ECTV]), le virus de la variole bovine (« cowpox virus »), le virus de l'orthopoxvirose simienne (« monkeypox virus » [MPXV]) et le virus de la vaccine (VV). Il a été clairement établi que l'exposition à l'un des poxvirus fournit une protection contre certains des autres membres de la famille des *orthopoxvirus* et, de fait, la variole a été éradiquée à la suite d'une campagne de vaccination mondiale à l'aide de diverses souches de VV, comme la souche Lister/Elstree ou la souche New York City Board of Health (par ex., Dryvax®).

Les données d'efficacité chez l'animal ont été générées à l'aide de quatre modèles animaux distincts qui ont été développés tout spécialement pour démontrer l'efficacité d'IMVAMUNE par comparaison avec les vaccins antivarioliques réplicatifs.

Des études sur des PNH, avec exposition provoquée au MPXV à dose létale par voie systémique (IV) ou respiratoire (IT), ont démontré les points suivants :

- Une vaccination unique par IMVAMUNE (1×10^8 U.Inf) induit un pic de réponse immunitaire comparable (anticorps et lymphocytes T) à celui observé avec le vaccin ACAM2000 chez les singes cynomolgus. L'utilisation d'IMVAMUNE en primo-vaccination/rappel (« prime-boost ») a induit un pic de réponse des anticorps plus élevé (selon les tests ELISA et PRNT) que le vaccin ACAM2000.
- L'efficacité d'IMVAMUNE pour protéger les macaques cynomolgus (*Macaca fascicularis*) contre l'*orthopoxvirus* simien (monkeypox or MPXV) a été évaluée dans plusieurs études. Les animaux ont reçu un placebo ou IMVAMUNE (1×10^8 TCID₅₀) par voie sous-cutanée au jour 0 et 28. Au jour 63, les animaux ont reçu MPXV par voie intraveineuse (5×10^7 pfu) ou par voie intratrachéale (5×10^6 pfu). Dans toutes les études, 80 to 100% des animaux vaccinés avec IMVAMUNE ont survécu versus 0 à 33% des animaux du groupe placebo.

Deux modèles murins, avec exposition provoquée à dose létale par voie intranasale (IN) au VV de la souche Western Reserve (WR) ou ECTV, très proche de l'infection variolique chez l'être humain, ont été utilisés pour tester l'efficacité du vaccin. Les résultats observés dans ces études ont démontré les points suivants :

- Une vaccination unique par IMVAMUNE induit une réponse immunitaire (anticorps et lymphocytes T) comparable à celle induite par les vaccins antivarioliques réplicatifs (Elstree, Dryvax et ACAM2000).
- Chez les souris exposées (par voie IN) à 50 fois la dose murine létale à 50 % (DML₅₀) de VV-WR, une vaccination unique par IMVAMUNE induit une protection comparable à celle conférée par les vaccins antivarioliques réplicatifs (Elstree, Dryvax et ACAM2000).
- De même, la vaccination par IMVAMUNE induit une solide protection chez les souris exposées (par voie IN) à des doses létales d'ECTV (58 fois à 580 fois la DML₅₀).
- Dans les trois à quatre jours qui suivent une vaccination unique par IMVAMUNE, les souris sont protégées contre l'exposition (IN) à une dose létale (50 fois la DML₅₀) de VV-WR, tandis que les animaux vaccinés à l'aide de vaccins antivarioliques réplicatifs (p. ex., Dryvax) ne sont protégés que dix à quatorze jours plus tard.
- Une vaccination unique par IMVAMUNE peut induire une protection chez les animaux immunodéprimés le jour même de l'exposition létale à l'ECTV. IMVAMUNE peut protéger tous les animaux lorsqu'il est administré deux jours après l'exposition provoquée (post-exposition) à une dose létale d'ECTV.
- Une corrélation inverse a été observée entre la séroconversion (selon le test ELISA) et les titres pulmonaires de VV à la suite d'une exposition au VV-WR à dose létale, ce qui semble indiquer que la réponse des anticorps peut constituer un bon facteur prédictif de protection. Une corrélation a été notée entre la séroconversion basée sur le test ELISA et la capacité à prédire la protection chez le modèle murin d'exposition provoquée au VV-WR. À la dose optimale d'IMVAMUNE (1×10^8 U.Inf) ou à une dose dix fois inférieure, une corrélation a également été établie entre la séroconversion basée sur le test PRNT et la protection.

16.2 Toxicologie non-clinique

La toxicité d'IMVAMUNE ont été évaluées dans des études en administration répétée chez le rat et le lapin. Des études sur le développement embryo-fœtal (segment II) ont été menées chez le rat et le lapin, et une étude de la toxicité sur le développement périnatal et postnatal

(segment III) a été effectuée chez le rat. La tolérance locale d'IMVAMUNE a été évaluée dans le cadre des études de toxicologie en administration répétée.

Tableau 10 : Aperçu des études de toxicologie

Type d'étude	Espèce	Voie d'administration	Posologie (U.Inf)	Calendrier/durée
Toxicité en administration répétée	Rats / souche Crl:CD(SD)	Sous-cutanée	$4,9 \times 10^8$	quatre administrations sur 22 jours
	Lapins / néo-zélandais blancs	Sous-cutanée	$4,9 \times 10^8$	deux administrations à huit jours d'intervalle
	Lapins / néo-zélandais blancs	Sous-cutanée	1×10^7 , 1×10^8	trois administrations sur 42 jours
	Lapins / néo-zélandais blancs	Sous-cutanée	1×10^7 , 1×10^8	trois administrations sur 42 jours
Toxicité sur la reproduction et le développement	Rats / souche Crl(Wi)BR-Wistar	Sous-cutanée	1×10^7 , 1×10^8	deux vaccinations à deux semaines d'intervalle
	Lapins / néo-zélandais blancs	Sous-cutanée	1×10^7 , 1×10^8	trois vaccinations à deux semaines d'intervalle
	Rats / souche Crl(Wi)BR-Wistar	Sous-cutanée	1×10^7 , 1×10^8	trois vaccinations à deux semaines d'intervalle

IMVAMUNE n'a provoqué aucune toxicité potentiellement mortelle et aucune modification délétère indiquant une toxicité directe pour les organes cibles n'a été observée sur le plan des signes cliniques, de l'ophtalmologie, de la chimie clinique, des analyses d'urine, de l'évaluation globale des tissus, de la pesée des organes ou de l'évaluation histopathologique des tissus lorsque le vaccin a été administré à des rats et à des lapins à des doses allant jusqu'à $4,9 \times 10^8$ U.Inf et à une fréquence allant jusqu'à quatre administrations sur une période de 42 jours. La dose de $4,9 \times 10^8$ U.Inf correspond à environ cinq fois (en valeur absolue) et 20 à 200 fois (sur la base de mg/kg) la dose préconisée chez l'être humain (à savoir 1×10^8 U.Inf d'IMVAMUNE ; protocole de vaccination à deux doses).

L'évaluation des paramètres hématologiques n'a fait apparaître aucun signe d'effet immunotoxique.

La tolérance locale a été évaluée dans des études de biodistribution ainsi que dans des études de toxicologie en administration répétée. Les seules observations cliniques rapportées ont été un gonflement et une rougeur au point d'injection.

Dans des études de toxicité sur le développement, IMVAMUNE (jusqu'à 1×10^8 U.Inf ; dose maximale testée) n'a engendré aucun effet indésirable sur la gestation, la lactation et le comportement maternel chez les femelles et sur le développement comportemental/fonctionnel de la progéniture (génération F1) des rates et des lapines traitées. Aucun effet indésirable sur le développement embryo-fœtal n'a été observé lors de l'administration d'IMVAMUNE quatorze jours avant la détection positive du sperme (Jour -14) et le jour de la détection positive du sperme (Jour 0) chez les rates et 14 jours avant la positivité du sperme (Jour -14), le jour de la positivité du sperme (Jour 0 de la gestation) et au Jour 14 de la gestation chez les lapines. La vaccination par IMVAMUNE a donné lieu à une réponse solide, dépendante de la dose, des anticorps chez les mères et a conféré une immunité passive à leurs portées, confirmant ainsi que cette espèce est un modèle animal pertinent pour tester la toxicité. Globalement, les études non cliniques n'ont révélé aucun signe de toxicité périnatale ou de tératogénicité d'IMVAMUNE.

Aucune étude particulière n'a été réalisée chez les animaux juvéniles.

Les résultats de l'étude de la toxicité montrent qu'IMVAMUNE induit des effets indésirables réversibles et attendus d'un vaccin.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

IMVAMUNE®

Vaccin antivariolique et antivariolique simienne – virus modifié de la vaccine Ankara-Bavarian Nordic® (vivant atténué, non répliquatif)

Santé Canada a autorisé la vente d'IMVAMUNE en se basant sur les tests cliniques limités menés chez des humains en vertu du Règlement sur l'utilisation des drogues nouvelles en cas d'urgence. Cette autorisation s'appuie sur l'évaluation par Santé Canada des données cliniques, non cliniques et qualité disponibles. Santé Canada estime que le profil avantages/risques d'IMVAMUNE est favorable pour :

- une immunisation active contre la variole, l'orthopoxvirose simienne (monkeypox) et les infections et maladies associées aux *orthopoxvirus* chez les adultes de 18 ans et plus, jugés à haut risque d'exposition.

Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché d'IMVAMUNE, Santé Canada a demandé au promoteur de s'engager à mener certaines activités post-commercialisation. Le respect de ces engagements, ainsi que l'actualisation des renseignements relatifs aux données cliniques, non cliniques et qualité, seront surveillés de façon continue par Santé Canada. L'utilisation de ce vaccin est exclusivement réservée au gouvernement canadien.

Lisez ce qui suit attentivement avant de recevoir **IMVAMUNE**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**IMVAMUNE**.

Pourquoi IMVAMUNE est-il utilisé ?

- IMVAMUNE est un vaccin qui aide à protéger contre la variole, l'orthopoxvirose simienne (monkeypox) et les infections et maladies liées aux *orthopoxvirus*.
- IMVAMUNE est indiqué chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Il peut s'agir notamment de personnes qui :
 - sont infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (taux de CD4 ≥ 100 cellules/ μ l) ;
 - sont atteintes de dermatite atopique.

Comment IMVAMUNE agit-il ?

IMVAMUNE est utilisé pour la vaccination (immunisation active) contre le virus de la variole, l'*orthopoxvirus* simien (monkeypox) et d'autres *orthopoxvirus*. IMVAMUNE active votre système immunitaire pour aider à vous protéger contre la variole, l'orthopoxvirose simienne (monkeypox) ainsi que les infections et maladies associées aux *orthopoxvirus*.

IMVAMUNE ne contient pas de virus répliquatifs et ne risque pas de propager ou de provoquer de maladie par *orthopoxvirus* (y compris la variole ou l'orthopoxvirose simienne (monkeypox)).

Quels sont les ingrédients dans IMVAMUNE ?

Ingrédients médicinaux : Vaccin antivariolique et antivariolique simienne – virus modifié de la vaccine Ankara–BN® (vivant atténué, non répliquatif)

Ingrédients non médicinaux :

Chlorure de sodium
Trométamol
Eau pour préparation injectable

Traces de résidus d'ADN et de protéines des cellules hôtes, benzonase, gentamicine et ciprofloxacine.

IMVAMUNE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Suspension injectable, au moins $0,5 \times 10^8$ U.Inf de MVA-BN/dose

N'utilisez pas IMVAMUNE si :

- **vous êtes âgé(e) de moins de 18 ans.**

Les personnes qui se trouvent dans les situations suivantes doivent discuter de la vaccination avec leur médecin pour obtenir des conseils sur une vaccination sûre ou les autres mesures préventives possibles pour éviter une infection par la variole, par l'orthopoxvirose simienne (monkeypox) ou par d'autres *orthopoxvirus* :

- Femmes enceintes ou allaitantes
- Personnes présentant de la fièvre (température supérieure à 38,5 °C)
- Personnes présentant des allergies à la substance active ou à l'un des excipients (voir les ingrédients)

Pour éviter des effets secondaires et afin de garantir une bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir IMVAMUNE.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes ou pensez être enceinte ou si vous allaitez ;
- si vous avez la moindre allergie connue ;
- si vous avez de la fièvre ou pensez que vous pourriez avoir de la fièvre.

Mentionnez à votre professionnel toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Comment recevoir IMVAMUNE :

Le vaccin doit être administré en une dose unique par injection sous la peau.

IL NE DOIT PAS ÊTRE INJECTÉ PAR VOIE INTRAVASCULAIRE.

Dose habituelle :

La primo-vaccination est composée de deux doses de 0,5 ml administrées selon le calendrier suivant :

Première dose : Jour 0

Seconde dose : 28 jours après la première dose

Votre médecin vous indiquera si vous avez ou non besoin d'une dose de rappel.

Surdosage :

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Si vous croyez avoir pris trop d'IMVAMUNE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Veillez à recevoir une vaccination complète, c'est-à-dire les deux injections. Dans le cas contraire, vous risqueriez de ne pas être complètement protégé(e) contre la maladie. Si vous manquez une injection, contactez votre médecin pour convenir d'un nouveau rendez-vous.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à IMVAMUNE ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous recevez IMVAMUNE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme tous les vaccins, IMVAMUNE peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Le choc anaphylactique est un événement rare, mais très grave. Bien qu'aucun cas n'ait été observé au cours du développement clinique d'IMVAMUNE, ce type d'événement est susceptible de se produire avec tout vaccin injectable. Les réactions allergiques provoquent des symptômes dans de nombreuses régions du corps, mais commencent souvent par des picotements ou un gonflement autour de la bouche et des lèvres. Un gonflement peut se produire au niveau du visage et du cou et la respiration peut devenir difficile. Les battements de cœur s'accroissent et peuvent être irréguliers. Une éruption cutanée, une urticaire ou une rougeur de la peau peuvent apparaître et une diarrhée est possible. Si ces symptômes apparaissent, contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences.

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous ont été observés au cours d'études cliniques. Les effets indésirables signalés le plus fréquemment ont été des réactions au point d'injection. La plupart des effets indésirables signalés sont d'intensité légère à modérée et se résorbent sans intervention dans les sept jours qui suivent la vaccination.

Les effets secondaires très courants, signalés chez au moins une personne sur dix ont été : Douleurs, rougeurs, gonflement, durcissement ou démangeaison au point d'injection. Fatigue, maux de tête, douleurs musculaires, nausées.

Les effets secondaires courants, signalés chez au moins une personne sur 100, mais moins d'une personne sur dix ont été : Nodule, coloration anormale, ecchymose, sensation de chaleur au point d'injection, frissons, fièvre, extrémités douloureuses, douleurs articulaires ou perte d'appétit.

Les effets secondaires peu courants, signalés chez au moins une personne sur 1 000, mais moins d'une personne sur 100 ont été : Irritation, saignements, desquamation, inflammation, altération de la sensibilité ou réaction au point d'injection. Gonflement dans la région axillaire, sensation de malaise, bouffées de chaleur, douleurs axillaires, douleur thoracique, vertiges, altération de la sensibilité, raideurs musculaires, mal de dos, douleurs dans le cou, éruption cutanée, prurit, dermatite, coloration anormale de la peau, diarrhée, vomissements, bouche sèche, mal de gorge, symptômes pseudo-grippaux, toux, troubles du sommeil, augmentation cliniquement non pertinente des enzymes cardiaques, augmentation des enzymes hépatiques, diminution du nombre de globules blancs, diminution du volume plaquettaire moyen, contusion, infection du nez et de la gorge,

infection des voies respiratoires supérieures ou augmentation passagère du volume des ganglions lymphatiques.

Les effets secondaires rares, signalés chez moins d'une personne sur 1 000 ont été : Éruption cutanée, anesthésie, sécheresse, altération des mouvements ou vésicules au point d'injection.

Faiblesse, syndrome pseudo-grippal, œdèmes périphériques, migraine, sensations au niveau des nerfs périphériques, contractures musculaires, douleurs musculo-squelettiques, faiblesse musculaire, urticaire, ecchymoses, augmentation de la transpiration, suees nocturnes, nodule sous-cutané, œdème angioneurotique, douleurs abdominales, palpitations cardiaques, sinusite, coloration rose des yeux, mal de gorge, grippe, augmentation du nombre de globules blancs ou vertige.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Contactez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE Œdème angioneurotique (gonflement du visage, de la bouche et de la gorge)		✓	✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

Pour le grand public : Si vous ressentez un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé.

Si vous souhaitez obtenir des informations sur l'atténuation des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et Bavarian Nordic ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

Pour les professionnels de la santé : Si un patient ressent un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez remplir le formulaire approprié de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) selon votre province ou territoire (<https://www.canada.ca/fr/santepublique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suiteimmunisation/formulaire.html>) et l'envoyer à votre unité de santé locale.

ENTREPOSAGE :

Votre médecin ou pharmacien est responsable de l'entreposage de ce vaccin et de l'élimination correcte de tout produit non utilisé.

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'IMVAMUNE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <http://www.bavarian-nordic.com>, ou peut être obtenu en téléphonant au +45-3326-8383.

Le présent dépliant a été rédigé par Bavarian Nordic A/S.

Dernière révision : 26 nov 2021