

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

**FLUCELVAX<sup>MD</sup>**

Vaccin antigrippal (antigène de surface, inactivé, préparé en cultures cellulaires)

Suspension pour injection

Agent d'immunisation active pour la prévention de la grippe

Code ATC : J07BB02

Souches 2025/2026

|                                                        |                      |
|--------------------------------------------------------|----------------------|
| Virus analogue à A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09       | 15 microgrammes d'HA |
| Virus analogue à A/District of Columbia/27/2023 (H3N2) | 15 microgrammes d'HA |
| Virus analogue à B/Austria/1359417/2021                | 15 microgrammes d'HA |

**Promoteur :**

Seqirus UK Limited  
29 Market Street, Level 3  
Maidenhead, Berkshire, Royaume-Uni  
SL6 8AA

Date d'approbation initiale :  
2024, DÉ, 03

Date de révision :  
17 avril 2025

**Distribué par :**

Seqirus Canada inc.  
16766, route Transcanadienne, bureau 504  
Kirkland (Québec)  
H9H 4M7  
[www.seqirus.ca](http://www.seqirus.ca)

**Numéro de contrôle de la présentation : 297004**

FLUCELVAX<sup>MD</sup> est une marque de commerce déposée de Seqirus UK Limited ou de ses filiales.

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

|                                                                                               |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>                                 | <b>2</b> |
| <b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>                                                               | <b>2</b> |
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>                      | <b>4</b> |
| <b>1 INDICATIONS.....</b>                                                                     | <b>4</b> |
| 1.1 Enfants .....                                                                             | 4        |
| <b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>                                                              | <b>4</b> |
| <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>                                                    | <b>4</b> |
| 4.2 Dose recommandée .....                                                                    | 4        |
| 4.4 Administration .....                                                                      | 4        |
| <b>5 SURDOSAGE .....</b>                                                                      | <b>5</b> |
| <b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>                  | <b>5</b> |
| <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>                                                  | <b>6</b> |
| 7.1 Populations particulières.....                                                            | 7        |
| 7.1.1 Femmes enceintes.....                                                                   | 7        |
| 7.1.2 Allaitement.....                                                                        | 7        |
| 7.1.3 Enfants.....                                                                            | 8        |
| <b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>                                                             | <b>8</b> |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables .....                                                      | 8        |
| 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (adultes) .....                    | 8        |
| 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (enfants) .....              | 11       |
| 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....             | 16       |
| 8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants ..... | 16       |
| 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....                                | 16       |

|           |                                                                           |           |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>9</b>  | <b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>                                 | <b>16</b> |
| 9.2       | Aperçu des interactions médicamenteuses.....                              | 16        |
| 9.4       | Interactions médicament-médicament .....                                  | 16        |
| 9.5       | Interactions médicament-aliment.....                                      | 16        |
| 9.6       | Interactions médicament-plante médicinale.....                            | 16        |
| 9.7       | Interactions médicament-tests de laboratoire.....                         | 16        |
| <b>10</b> | <b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>                                       | <b>17</b> |
| 10.1      | Mode d'action .....                                                       | 17        |
| 10.2      | Pharmacodynamie .....                                                     | 17        |
| 10.3      | Pharmacocinétique .....                                                   | 17        |
| <b>11</b> | <b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>                      | <b>17</b> |
|           | <b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>                        | <b>18</b> |
| <b>13</b> | <b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>                                 | <b>18</b> |
| <b>14</b> | <b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>                                             | <b>18</b> |
| 14.1      | Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude ..... | 19        |
| 14.2      | Résultats de l'étude.....                                                 | 20        |
| 14.4      | Immunogénicité .....                                                      | 24        |
| <b>15</b> | <b>MICROBIOLOGIE .....</b>                                                | <b>28</b> |
| <b>16</b> | <b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>                                     | <b>28</b> |
|           | <b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>              | <b>30</b> |

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

FLUCELVAX<sup>MD</sup> est un vaccin trivalent inactivé indiqué pour l'immunisation active des adultes et des enfants âgés de 6 mois et plus pour la prévention de la grippe causée par les virus de la grippe des sous-types A et type B contenus dans le vaccin.

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) fournit des directives additionnelles sur l'utilisation du vaccin contre la grippe au Canada. Veuillez consulter la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison actuelle.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (6 mois à < 18 ans) :** D'après les données présentées et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de FLUCELVAX<sup>MD</sup> dans la population pédiatrique ont été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population des patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus est autorisée par Santé Canada (voir 8.2.1 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (enfants) et 14 ESSAIS CLINIQUES).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

FLUCELVAX<sup>MD</sup> est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.2 Dose recommandée

Le calendrier de la dose recommandé pour FLUCELVAX<sup>®</sup> est présenté dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Dose recommandée de FLUCELVAX<sup>MD</sup>, par groupe d'âge**

| Groupe d'âge     | Dose                                    | Calendrier                                                  |
|------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 6 mois à < 9 ans | Un ou deux <sup>a</sup> doses de 0,5 mL | Si deux doses, administrer au moins 4 semaines d'intervalle |
| ≥ 9 ans          | Une dose de 0,5 mL                      | Sans objet                                                  |

<sup>a</sup> Les enfants de moins de 9 ans qui n'ont pas été préalablement vaccinés contre la grippe doivent recevoir une deuxième dose.

#### 4.4 Administration

Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire. Celle-ci doit se faire de préférence dans le muscle deltoïde dans le haut du bras chez les enfants plus âgés et les adultes. Les enfants plus jeunes présentant une masse deltoïde insuffisante doivent être vaccinés dans la partie antérolatérale de la cuisse.

Bien agiter avant d'utiliser. L'apparence normale du vaccin une fois qu'il a été agité est celle d'une suspension limpide ou légèrement opalescente.

Inspecter visuellement le contenu de chaque fiole multidose ou de chaque seringue préremplie avant

l'administration pour vérifier la présence de particules et/ou d'une variation dans l'apparence. En présence de particules ou d'une variation dans l'apparence, ne pas administrer le vaccin.

FLUCELVAX<sup>MD</sup> ne doit pas être mélangé à d'autres produits.

#### Fiole multidose

Entre les utilisations, remettre la fiole multidose dans les conditions d'entreposage recommandées.

Veuillez-vous reporter au Guide canadien d'immunisation de l'Agence de la santé publique du Canada pour obtenir des renseignements généraux sur les pratiques d'administration des vaccins.

## 5 SURDOSAGE

Il n'y a aucune expérience de surdosage de FLUCELVAX<sup>MD</sup>.

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.

**Tableau 2 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

| Voie d'administration     | Forme posologique / concentration / composition                                                                                                                              | Ingrédients non médicinaux                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Injection intramusculaire | Seringue préremplie/fioles multidose<br>Chaque quantité de 0,5 mL de produit contient 15 mcg d'hémagglutinine (HA) de chaque souche de virus de la grippe énoncé ci-dessous. | <u>Excipients</u> :<br>Chlorure de magnésium hexahydraté, chlorure de potassium, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de potassium, eau pour injections, phosphate disodique dihydraté, thimérosal*<br><br><u>Résidus</u> :<br>bêta-propiolactone, bromure de cétyltriméthylammonium, polysorbate 80 |

\* Seulement dans les fioles multidoses.

Pour la saison grippale de 2025/2026 dans l'hémisphère Nord, FLUCELVAX<sup>MD</sup> contient les souches suivantes :

Virus analogue à A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09 (A/Georgia/12/2022 CVR-167 (H1N1))

Virus analogue à A/District of Columbia/27/2023 (H3N2) (A/Victoria/800/2024 CVR-289 (H3N2))

Virus analogue à B/Austria/1359417/2021 (B/Singapore/WUH4618/2021)

Comme recommandé tous les ans par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI).

### Emballage

La suspension pour injection FLUCELVAX<sup>MD</sup> est disponible en deux présentations :

- Suspension de 0,5 mL en seringue préremplie sans aiguille (en verre de type 1), avec un bouchon piston (caoutchouc bromobutyle) (aiguilles non fournies)
- Fiole multidose de 5,0 mL (en verre de type 1) avec un bouchon en caoutchouc (bromobutyle)

Les seringues préremplies de 0,5 mL de FLUCELVAX<sup>MD</sup> ne contiennent aucun agent de conservation ni antibiotique.

La formulation en fiole multidose de 5 mL de FLUCELVAX<sup>MD</sup> contient du thimérosal, un dérivé du mercure, ajouté comme agent de conservation. Chaque dose de 0,5 mL d'une fiole multidose contient 25 mcg de mercure. La formulation en fiole multidose de 5 mL de FLUCELVAX<sup>MD</sup> ne contient aucun antibiotique.

Les capuchons d'embout et les pistons des seringues préremplies ainsi que les bouchons des fioles multidoses ne sont pas fabriqués avec du caoutchouc naturel.

Les deux présentations de FLUCELVAX<sup>MD</sup> sont considérées comme pouvant être utilisées de manière sécuritaire chez les personnes ayant une allergie au latex.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Comme pour tous les vaccins injectables, une supervision médicale et un traitement médical appropriés doivent toujours être immédiatement disponibles pour les cas rares où se produirait un choc anaphylactique après l'administration du vaccin.

Une syncope (évanouissement) peut survenir après, voire même avant, toute vaccination en tant que réponse psychogène à l'injection. Cela peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques tels que des troubles visuels transitoires, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres pendant la récupération. Il est important que des mesures soient mises en place pour éviter des blessures en cas d'évanouissements.

Pour les patients présentant une maladie fébrile, l'immunisation doit être reportée jusqu'à ce que la fièvre ait disparu.

Il est possible que le vaccin n'entraîne pas une réponse immunitaire protectrice chez tous les patients vaccinés.

### Hématologique

Comme c'est le cas pour les autres injections intramusculaires, l'administration de FLUCELVAX<sup>MD</sup> demande une attention particulière pour les patients atteints d'un trouble de la coagulation cliniquement significatif.

### Immunitaire

La réponse immunitaire en anticorps pourrait être insuffisante chez les patients présentant une immunosuppression endogène ou iatrogène.

## Neurologique

Si le patient a développé le syndrome de Guillain-Barré dans les 6 semaines suivant l'administration d'un vaccin antigrippal antérieur, la décision d'administrer FLUCELVAX<sup>MD</sup> doit être prise après avoir envisagé rigoureusement les avantages et les risques potentiels.

## Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

### • Fertilité

Une étude de toxicité pour la reproduction et le développement menée chez des lapines avec FLUCELVAX<sup>MD</sup> n'a révélé aucun effet indésirable sur la fertilité.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Les professionnels de la santé devraient évaluer les avantages et les risques potentiels de l'administration du vaccin à des femmes enceintes en tenant compte des recommandations officielles.

Les données du vaccin FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD sont pertinentes dans le cas de FLUCELVAX<sup>MD</sup>, car les deux vaccins sont fabriqués selon le même processus et leurs compositions se recoupent.

L'innocuité de FLUCELVAX<sup>®</sup> pendant la grossesse n'a pas été évaluée lors d'essais cliniques à répartition aléatoire. Aux États-Unis (É.-U.), des données provenant d'un registre prospectif d'exposition lors de la grossesse ont été recueillies auprès de femmes vaccinées avec FLUCELVAX<sup>®</sup> QUAD au cours de trois saisons grippales survenues dans l'hémisphère Nord (2017-2018 à 2019-2020), dont 28 % ont été exposées au cours du premier trimestre. En se basant sur l'issue de la grossesse et sur des résultats prédéfinis en matière d'innocuité chez le nourrisson, aucun effet indésirable n'a été observé sur le fœtus, le nouveau-né ou la grossesse attribuables au vaccin à quelque stade de la grossesse que ce soit. Sur 665 grossesses exposées, 659 ont abouti à des naissances vivantes, et 667 enfants sont nés. Il n'y a eu aucun cas d'enfant mort-né. Les taux de prévalence ont été : d'insuffisance pondérale à la naissance (5,8 %), de naissance prématurée (9,2 %) et de malformations congénitales majeures (1,9 %). Les taux rapportés dans la population générale américaine étaient de 8.3%<sup>1</sup>, 10.2%<sup>2</sup> et 2.8%<sup>3</sup>, respectivement.

### 7.1.2 Allaitement

FLUCELVAX<sup>MD</sup> n'a pas été évalué chez les femmes qui allaitent.

Nous ignorons si FLUCELVAX<sup>MD</sup> est excrété dans le lait maternel. La prudence est de mise, car de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel.

---

<sup>1</sup> Martin JA, Hamilton BE, Osterman M, Driscoll AK. Births: Final data for 2018. Natl Vital Stat Rep. 27 Nov 2019;68(13):1-47.

<sup>2</sup> Martin 2020 (Martin JA, Hamilton BE, Osterman M. Births in the United States, 2019. NCHS Data Brief. Oct 2020;387:1-8.)

<sup>3</sup> Correa A, Cragan J, Kucik J, et al. Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program 40th anniversary edition surveillance report: Reporting birth defects surveillance data 1968- 2003. Birth Defects Res A. 2007;79:65-93.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 6 mois) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation pour les enfants âgés de moins de 6 mois n'est pas autorisée par Santé Canada.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données sur FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD sont pertinentes pour FLUCELVAX<sup>MD</sup>, car les deux vaccins sont fabriqués selon le même processus et ont des compositions qui se recoupent.

L'information relative aux effets indésirables est issue d'essais cliniques sur FLUCELVAX<sup>MD</sup> et de l'expérience de son utilisation à l'échelle mondiale après sa mise en marché.

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques - adultes

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.

L'innocuité chez les adultes de 18 ans et plus a été évaluée dans deux études (études 1 et 2). La population d'analyse de l'innocuité comptait 11 376 adultes âgés de 18 à moins de 50 ans dans l'étude 1 et 2 680 adultes âgés de 18 ans et plus dans l'étude 2, soit 1 340 adultes âgés de 18 à moins de 65 ans et 1 340 adultes âgés de 65 ans et plus.

L'étude 1 était à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, a été menée aux États-Unis, en Finlande et en Pologne et a évalué trois vaccins : FLUCELVAX<sup>MD</sup> (N = 3 813), placebo (N = 3 894) et un autre vaccin antigrippal trivalent, Agriflu (N = 3 669). Les effets indésirables locaux au point d'injection et systémiques sollicités ont été recueillis chez des sujets ayant rempli un journal des symptômes pendant 7 jours après la vaccination.

Les effets indésirables sollicités dans la population d'analyse de l'innocuité constituée d'adultes de 18 ans à moins de 50 ans qui ont reçu FLUCELVAX<sup>MD</sup> ou le placebo sont détaillés dans le tableau 3. Dans l'ensemble, les effets locaux et systémiques les plus fréquents ( $\geq 10$  %) chez les adultes âgés de 18 ans à moins de 50 ans étaient la douleur au point d'injection (30 %), les maux de tête (15 %), l'érythème au point d'injection (13 %), la myalgie (12 %), la fatigue (10 %).

**Tableau 3 : Incidence des effets indésirables sollicités dans la population d'analyse de l'innocuité constituée d'adultes<sup>1</sup> signalés dans les 7 jours suivant la vaccination (Étude 1)**

|                                   | Adultes de 18 à 49 ans                                                      |                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                   | Pourcentages de sujets présentant tout effet (grave) sollicité <sup>2</sup> |                                   |
|                                   | FLUCELVAX <sup>MD</sup><br>N = 3 813                                        | Placebo <sup>3</sup><br>N = 3 894 |
| <b>Effets indésirables locaux</b> |                                                                             |                                   |
| Douleur au point d'injection      | 30 (< 1)                                                                    | 10 (< 1)                          |
| Érythème                          | 13 (0)                                                                      | 10 (< 1)                          |
| Induration                        | 6 (0)                                                                       | 3 (0)                             |
| Enflure                           | 6 (0)                                                                       | 3 (0)                             |
| Ecchymose                         | 4 (0)                                                                       | 4 (0)                             |

| Effets indésirables systémiques      |          |         |
|--------------------------------------|----------|---------|
| Mal de tête                          | 15 (1)   | 15 (1)  |
| Fatigue                              | 10 (1)   | 10 (1)  |
| Myalgie                              | 12 (< 1) | 7 (< 1) |
| Malaise                              | 8 (< 1)  | 6 (1)   |
| Frissons                             | 6 (< 1)  | 6 (< 1) |
| Arthralgie                           | 3 (< 1)  | 3 (< 1) |
| Transpiration                        | 3 (< 1)  | 3 (< 1) |
| Fièvre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) | 1 (0)    | < 1 (0) |

<sup>1</sup> Population d'analyse de l'innocuité : tous les sujets dans la population exposée qui ont fourni des données sur l'innocuité après la vaccination.

<sup>2</sup> Les pourcentages d'effets indésirables graves sont indiqués entre parenthèses

<sup>3</sup> Placebo : 0,5 ml de solution saline tamponnée au phosphate

Définition des effets graves : érythème, induration et ecchymose : > 100 mm; douleur au point d'injection, maux de tête, fatigue, myalgie, malaise, frissons, arthralgie, sueurs : incapable de mener les activités quotidiennes, fièvre : température buccale  $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$

Les événements indésirables (EI) non sollicités ont été recueillis pendant 21 jours après la vaccination. Des pourcentages comparables d'événements non sollicités ont été signalés chez les sujets des groupes FLUCELVAX<sup>MD</sup> et placebo (3 % dans les deux groupes).

Les événements indésirables graves (EIG) ont été recueillis pendant toute la durée de l'étude (jusqu'à 6 mois après la vaccination). Des pourcentages comparables d'EIG ont été signalés chez les sujets des groupes FLUCELVAX<sup>MD</sup> et placebo (< 1 % dans les deux groupes). Aucun des EIG n'a été évalué comme étant lié aux vaccins de l'étude.

L'étude 2 était une étude contrôlée, à double insu et avec répartition aléatoire aux États-Unis au cours de laquelle les sujets ont reçu FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD (N = 1 334) ou l'une des deux formulations de vaccin antigrippal trivalent de comparaison avec la même composition que FLUCELVAX (VAT1c, N = 677) ou une autre souche B (VAT2c, N = 669). Les effets indésirables locaux au point d'injection et systémiques sollicités ont été recueillis chez des sujets ayant rempli un journal des symptômes pendant 7 jours après la vaccination. Des taux similaires d'effets indésirables locaux et systémiques sollicités ont été signalés chez les sujets ayant reçu FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD ou les comparateurs trivalents dans cette étude clinique.

Les effets indésirables sollicités dans la population d'analyse de l'innocuité composée d'adultes âgés de 18 à moins de 65 ans et de 65 ans et plus sont présentés dans le tableau 4. Dans l'ensemble, les effets locaux et systémiques les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) chez les adultes âgés de 18 ans à moins de 65 ans qui ont reçu les formulations quadrivalentes ou trivalentes étaient la douleur au point d'injection (45 %), les maux de tête (19 %), la fatigue (22 %), la myalgie (15 %), l'érythème au point d'injection (13 %), l'induration (12 %) et la nausée (10 %). Les effets locaux et systémiques les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) chez les adultes âgés de

65 ans et plus étaient la douleur au point d'injection (22 %) et l'érythème au point d'injection (12 %) et la fatigue (11 %).

**Tableau 4 : Incidence des effets indésirables sollicités<sup>1</sup> dans la population d'analyse de l'innocuité constituée d'adultes et de personnes âgées<sup>2</sup> signalés dans les 7 jours suivant la vaccination (Étude 2)**

|                                   | Pourcentage de sujets présentant tout effet (grave) sollicité <sup>3</sup> |                                 |                               |                                            |                                 |                               |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
|                                   | Âgés de 18 ans à moins de 65 ans                                           |                                 |                               | ≥ 65 ans                                   |                                 |                               |
|                                   | FLUCELVAX <sup>MD</sup><br>QUAD<br>N = 663                                 | Vaccin antigrippal<br>trivalent |                               | FLUCELVAX <sup>MD</sup><br>QUAD<br>N = 656 | Vaccin antigrippal<br>trivalent |                               |
|                                   |                                                                            | VAT1c <sup>4</sup><br>N = 330   | VAT2c <sup>4</sup><br>N = 327 |                                            | VAT1c <sup>4</sup><br>N = 340   | VAT2c <sup>4</sup><br>N = 336 |
| Effets indésirables locaux        |                                                                            |                                 |                               |                                            |                                 |                               |
| Douleur au point d'injection      | 45 (< 1)                                                                   | 37 (< 1)                        | 41 (0)                        | 22 (0)                                     | 19 (0)                          | 19 (0)                        |
| Érythème au point d'injection     | 13 (0)                                                                     | 13 (0)                          | 10 (0)                        | 12 (0)                                     | 11 (0)                          | 10 (0)                        |
| Induration au point d'injection   | 12 (0)                                                                     | 10 (< 1)                        | 10 (0)                        | 9 (0)                                      | 7 (0)                           | 8 (0)                         |
| Ecchymose au point d'injection    | 4 (0)                                                                      | 3 (< 1)                         | 5 (0)                         | 5 (0)                                      | 4 (0)                           | 5 (0)                         |
| Effets indésirables systémiques   |                                                                            |                                 |                               |                                            |                                 |                               |
| Maux de tête                      | 19 (< 1)                                                                   | 19 (< 1)                        | 19 (< 1)                      | 9 (< 1)                                    | 9 (< 1)                         | 8 (< 1)                       |
| Fatigue                           | 18 (< 1)                                                                   | 22 (< 1)                        | 16 (2)                        | 9 (< 1)                                    | 11 (< 1)                        | 9 (< 1)                       |
| Myalgie                           | 15 (< 1)                                                                   | 15 (< 1)                        | 15 (1)                        | 8 (< 1)                                    | 9 (< 1)                         | 8 (< 1)                       |
| Nausées                           | 10 (< 1)                                                                   | 7 (< 1)                         | 9 (1)                         | 4 (< 1)                                    | 4 (0)                           | 4 (< 1)                       |
| Arthralgie                        | 8 (< 1)                                                                    | 8 (0)                           | 10 (< 1)                      | 6 (< 1)                                    | 5 (< 1)                         | 7 (< 1)                       |
| Perte d'appétit                   | 8 (< 1)                                                                    | 9 (< 1)                         | 8 (< 1)                       | 4 (< 1)                                    | 5 (0)                           | 4 (< 1)                       |
| Diarrhée                          | 7 (< 1)                                                                    | 8 (0)                           | 8 (< 1)                       | 4 (< 1)                                    | 5 (< 1)                         | 5 (< 1)                       |
| Frissons                          | 6 (< 1)                                                                    | 6 (< 1)                         | 6 (0)                         | 4 (< 1)                                    | 4 (< 1)                         | 5 (< 1)                       |
| Vomissements                      | 3 (0)                                                                      | 2 (< 1)                         | < 1 (0)                       | < 1 (< 1)                                  | < 1 (0)                         | < 1 (0)                       |
| Fièvre : ≥ 38,0 °C<br>(≥ 40,0 °C) | < 1 (0)                                                                    | < 1 (0)                         | < 1 (0)                       | < 1 (0)                                    | < 1 (0)                         | < 1 (0)                       |

<sup>1</sup> Comprend tous les effets indésirables locaux et systémiques sollicités signalés dans les 7 jours suivant la vaccination.

<sup>2</sup> Population d'analyse de l'innocuité : tous les sujets dans la population exposée qui ont fourni des données sur l'innocuité après la vaccination.

<sup>3</sup> Les pourcentages d'effets indésirables graves sont indiqués entre parenthèses.

Définition des effets graves : érythème, induration et ecchymose : > 100 mm; douleur, frissons, nausées, myalgie, arthralgie, maux de tête, fatigue, perte d'appétit; incapable de mener les activités quotidiennes, vomissements : nécessite une hydratation ambulatoire; diarrhée : 6 selles ou plus ou nécessite une hydratation intraveineuse en ambulatoire.

<sup>4</sup> Le VAT1c contenait deux souches A et une souche B/Victoria; le VAT2c contenait deux souches A et une souche B/Yamagata.

Les effets indésirables (EI) non sollicités ont été recueillis pendant 21 jours après la vaccination. Des pourcentages comparables d'effets non sollicités ont été signalés chez les sujets des groupes FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD, VAT1c et VAT2c (16,1 %, 14,7 % et 16,5 % respectivement).

Les effets indésirables graves (EIG) ont été recueillis pendant toute la durée de l'étude (jusqu'à 6 mois après la vaccination). Des pourcentages comparables d'EIG ont été signalés chez les sujets des groupes

FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD, VAT1c et VAT2c (3,9 %, 3,3 % et 3,2 % respectivement). Aucun des EIG n'a été évalué comme étant lié aux vaccins de l'étude.

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques - enfants

#### Enfants âgés de 6 mois à moins de 18 ans

L'innocuité chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 18 ans a été évaluée dans 3 études cliniques, V130\_03 (étude 3), V130\_12 (étude 4) et V130\_10 (étude 5).

L'étude 3 était une étude contrôlée, à double insu et à répartition aléatoire menée aux États-Unis. La population d'analyse de l'innocuité comptait un total de 2 332 enfants de 4 ans à moins de 18 ans : 1 161 enfants de 4 ans à moins de 9 ans et 1 171 enfants de 9 ans à moins de 18 ans.

Dans cette étude, les sujets âgés de 9 à moins de 18 ans ont reçu une dose unique de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD (N = 1 159) ou l'une des deux formulations de vaccin antigrippal trivalent de comparaison avec la même composition que FLUCELVAX<sup>MD</sup> (VAT1c, N = 593) ou une autre souche B (VAT2c, N = 580).

Les effets indésirables locaux au point d'injection et systémiques sollicités ont été recueillis chez des sujets ayant rempli un journal des symptômes pendant 7 jours après la vaccination. Les effets indésirables sollicités dans la population d'analyse de l'innocuité composée d'enfants âgés de 9 à moins de 18 ans sont présentés dans le tableau 5. Des taux similaires d'effets indésirables locaux et systémiques sollicités ont été signalés chez les sujets ayant reçu FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD ou les comparateurs trivalents dans cette étude clinique.

Les effets locaux et systémiques les plus fréquents ( $\geq 10$  %) chez les enfants et les adolescents âgés de 9 ans à moins de 18 ans qui ont reçu les formulations quadrivalentes ou trivalentes étaient la douleur au point d'injection (58 %), les maux de tête (23 %) l'érythème au point d'injection (19 %), la fatigue (18 %), la myalgie (17 %) et l'induration au point d'injection (15 %).

**Tableau 5 : Incidence des effets indésirables sollicités<sup>1</sup> dans la population d'analyse de l'innocuité<sup>2</sup> (enfants âgés de 9 ans à moins de 18 ans) signalés dans les 7 jours suivant une des doses de vaccination (Étude 3)**

|                                        | Pourcentage de sujets présentant tout effet (grave) sollicité <sup>3</sup> |                               |                                                |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|
|                                        | Enfants âgés de 9 ans à moins de 18 ans                                    |                               |                                                |
|                                        | FLUCELVAX <sup>MD</sup> QUA<br>D<br>N = 579                                | Vaccin antigrippal trivalent  |                                                |
|                                        |                                                                            | VAT1c <sup>5</sup><br>N = 294 | VAT2c <sup>5</sup><br>N = 281-282 <sup>4</sup> |
| <b>Effets indésirables locaux</b>      |                                                                            |                               |                                                |
| Douleur au point d'injection           | 58 (1)                                                                     | 51 (< 1)                      | 50 (0)                                         |
| Érythème au point d'injection          | 19 (< 1)                                                                   | 17 (0)                        | 15 (< 1)                                       |
| Induration au point d'injection        | 15 (0)                                                                     | 15 (0)                        | 13 (< 1)                                       |
| Ecchymose au point d'injection         | 4 (0)                                                                      | 5 (0)                         | 5 (0)                                          |
| <b>Effets indésirables systémiques</b> |                                                                            |                               |                                                |
| Maux de tête                           | 22 (1)                                                                     | 23 (2)                        | 18 (1)                                         |
| Fatigue                                | 18 (< 1)                                                                   | 16 (1)                        | 16 (< 1)                                       |
| Myalgie                                | 16 (< 1)                                                                   | 17 (< 1)                      | 15 (< 1)                                       |
| Perte d'appétit                        | 9 (0)                                                                      | 9 (< 1)                       | 9 (0)                                          |

|                                | Pourcentage de sujets présentant tout effet (grave) sollicité <sup>3</sup> |                               |                                                |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|
|                                | Enfants âgés de 9 ans à moins de 18 ans                                    |                               |                                                |
|                                | FLUCELVAX <sup>MD</sup> QUA<br>D<br>N = 579                                | Vaccin antigrippal trivalent  |                                                |
|                                |                                                                            | VAT1c <sup>5</sup><br>N = 294 | VAT2c <sup>5</sup><br>N = 281-282 <sup>4</sup> |
| Nausées                        | 9 (< 1)                                                                    | 8 (1)                         | 7 (1)                                          |
| Fièvre : ≥ 38,0 °C (≥ 40,0 °C) | 1 (< 1)                                                                    | 3 (0)                         | 1 (0)                                          |
| Arthralgie                     | 6 (0)                                                                      | 6 (0)                         | 8 (< 1)                                        |
| Vomissements                   | 2 (0)                                                                      | 1 (0)                         | 2 (0)                                          |
| Diarrhée                       | 4 (0)                                                                      | 4 (0)                         | 3 (< 1)                                        |
| Frissons                       | 7 (0)                                                                      | 6 (1)                         | 4 (1)                                          |

<sup>1</sup> Comprend tous les effets indésirables locaux et systémiques sollicités signalés dans les 7 jours suivant la vaccination.

<sup>2</sup> Population d'analyse de l'innocuité : tous les sujets dans la population exposée qui ont fourni des données sur l'innocuité après la vaccination.

<sup>3</sup> Les pourcentages d'effets indésirables graves sont indiqués entre parenthèses.

Définition des effets graves : érythème, induration et ecchymose : grave = > 100 mm; douleur et effets indésirables systémiques : grave = incapable de mener les activités quotidiennes.

<sup>4</sup> Les données pour les ecchymoses au point d'injection proviennent de 281 sujets.

<sup>5</sup> Le VAT1c contenait deux souches A et une souche B/Victoria; le VAT2c contenait deux souches A et une souche B/Yamagata.

Les effets indésirables non sollicités ont été recueillis pendant 21 jours après la dernière vaccination. Des pourcentages comparables d'effets non sollicités ont été signalés chez les enfants de 9 ans à 17 ans des groupes FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD, VAT1c et VAT2c (37,2 %, 36,7 % et 39,8 % respectivement).

Les effets indésirables graves (EIG) ont été recueillis pendant toute la durée de l'étude (jusqu'à 6 mois après la dernière vaccination). Des pourcentages comparables d'EIG ont été signalés chez les enfants de 9 à 17 ans des groupes FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD, VAT1c et VAT2c (0,9 %, 1,3 % et 0 % respectivement). Aucun des EIG n'a été évalué comme étant lié aux vaccins de l'étude.

L'Étude 4 (V130\_12) était une étude multinationale, menée avec répartition aléatoire et à l'insu de l'observateur pendant plusieurs saisons auprès d'enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans. La population d'analyse de l'innocuité pour les effets indésirables sollicités comptait un total de 4 509 enfants qui ont reçu FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD (N = 2 255) ou un vaccin de comparaison non antigrippal (N = 2 254). Dans cette étude, les enfants âgés de 2 ans à moins de 9 ans ont reçu une ou deux doses (à 4 semaines d'intervalle) de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD ou d'un vaccin de comparaison selon les antécédents de vaccination antigrippale de chaque sujet. Les enfants âgés de 9 ans à moins de 18 ans ont reçu une dose unique de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD ou d'un vaccin de comparaison.

Dans cette étude, les effets indésirables au point d'injection et systémiques sollicités ont été recueillis chez des sujets ayant rempli un journal des symptômes pendant 7 jours après la vaccination.

Chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans qui ont reçu FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD, l'incidence des effets indésirables locaux et systémiques était comparable ou inférieure à ce qui a été observé au cours de l'Étude 3.

Les effets indésirables locaux et systémiques les plus fréquents (≥ 10 %) chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans étaient la sensibilité au point d'injection (29 %), l'érythème au point d'injection (20 %), la somnolence (15 %), l'irritabilité (14 %) et l'induration au point d'injection (14 %).

Les effets indésirables locaux et systémiques les plus fréquents (≥ 10 %) chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 9 ans étaient la douleur au point d'injection (28 %), l'érythème au point d'injection (22 %),

l'induration au point d'injection (16 %), la fatigue (14 %), les maux de tête (14 %), l'ecchymose au point d'injection (11 %) et la perte d'appétit (11 %).

Les effets indésirables locaux et systémiques les plus fréquents ( $\geq 10$  %) chez les enfants et les adolescents âgés de 9 ans à moins de 18 ans étaient la douleur au point d'injection (22 %), les maux de tête (18 %), l'érythème au point d'injection (17 %), la fatigue (17 %) et l'induration au point d'injection (11 %).

Dans l'Étude 4, chez les enfants qui ont reçu deux doses de vaccin, le taux d'effets indésirables locaux et systémiques sollicités était généralement plus bas après la deuxième dose qu'après la première dose.

L'incidence des effets indésirables locaux et systémiques sollicités chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans qui ont reçu FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD et le vaccin de comparaison est résumée au tableau 6.

**Tableau 6 : Incidence des effets indésirables sollicités dans la population d'analyse de l'innocuité<sup>1</sup> (enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans) signalés dans les 7 jours suivant une des doses de vaccination (Étude 4)**

|                                                     | Pourcentage de sujets présentant tout effet (grave) sollicité <sup>2</sup> |                                                  |                                            |                                                  |                                              |                                                    |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                     | Enfants de 2 à < 6 ans                                                     |                                                  | Enfants de 6 à < 9 ans                     |                                                  | Enfants de 9 à < 18 ans                      |                                                    |
|                                                     | FLUCELVAX <sup>MD</sup><br>QUAD<br>N = 580                                 | Vaccin de<br>comparaison <sup>3</sup><br>N = 565 | FLUCELVAX <sup>MD</sup><br>QUAD<br>N = 564 | Vaccin de<br>comparaison <sup>3</sup><br>N = 578 | FLUCELVAX <sup>MD</sup><br>QUAD<br>N = 1 111 | Vaccin de<br>comparaison <sup>3</sup><br>N = 1 111 |
| <b>Effets indésirables locaux</b>                   |                                                                            |                                                  |                                            |                                                  |                                              |                                                    |
| Douleur /<br>sensibilité au<br>point<br>d'injection | 28,7 (1,0)                                                                 | 25,4 (1,4)                                       | 27,9 (1,2)                                 | 20,3 (1,6)                                       | 21,7 (0,5)                                   | 18,3 (1,0)                                         |
| Érythème au<br>point<br>d'injection                 | 20,2 (0,3)                                                                 | 24,5 (1,8)                                       | 22,4 (0,4)                                 | 22,8 (0,3)                                       | 17,2 (0)                                     | 18,7 (0,5)                                         |
| Induration au<br>point<br>d'injection               | 13,5 (0,2)                                                                 | 13,9 (0,7)                                       | 16,3 (0,2)                                 | 16,5 (0,2)                                       | 10,5 (0,1)                                   | 11 (0,2)                                           |
| Ecchymose au<br>point<br>d'injection                | 9,2 (0)                                                                    | 6,9 (0)                                          | 10,9 (0)                                   | 8,0 (0,2)                                        | 5,0 (0)                                      | 5,2 (0)                                            |
| <b>Effets indésirables systémiques</b>              |                                                                            |                                                  |                                            |                                                  |                                              |                                                    |
| Somnolence                                          | 14,9 (0,9)                                                                 | 17,6 (1,8)                                       | -                                          | -                                                | -                                            | -                                                  |
| Irritabilité                                        | 13,8 (0,2)                                                                 | 10,8 (0,5)                                       | -                                          | -                                                | -                                            | -                                                  |
| Fatigue                                             | -                                                                          | -                                                | 13,8 (0,9)                                 | 12,7 (0,7)                                       | 17 (1,1)                                     | 18,2 (1,2)                                         |
| Maux de tête                                        | -                                                                          | -                                                | 13,8 (0,4)                                 | 11,8 (0,5)                                       | 18,1 (1,4)                                   | 17,4 (0,6)                                         |
| Perte<br>d'appétit                                  | -                                                                          | -                                                | 10,6 (0,5)                                 | 8,0 (0,5)                                        | 8,5 (0,5)                                    | 7,5 (0,5)                                          |
| Modification<br>de l'appétit                        | 9,9 (1,0)                                                                  | 10,1 (0,7)                                       | -                                          | -                                                | -                                            | -                                                  |
| Fièvre : $\geq 38,0$<br>°C ( $\geq 40,0$ °C)        | 8,8 (0,5)                                                                  | 7,7 (0,4)                                        | 6,4 (0,5)                                  | 4,5 (0)                                          | 2,8 (0,1)                                    | 3,0 (0,3)                                          |
| Diarrhée                                            | 8,3 (0,5)                                                                  | 8,5 (0,9)                                        | 4,6 (0,4)                                  | 5,2 (0,3)                                        | 7,4 (0,5)                                    | 8,1 (0,3)                                          |
| Arthralgie                                          | -                                                                          | -                                                | 5,2 (0,4)                                  | 6,2 (0,3)                                        | 7,1 (0,4)                                    | 8,4 (0,5)                                          |
| Nausées                                             | -                                                                          | -                                                | 5,2 (0)                                    | 4,5 (0,7)                                        | 6,0 (0,2)                                    | 6,1 (0,6)                                          |
| Vomissements                                        | 4,8 (0,5)                                                                  | 4,1 (0,7)                                        | 5,0 (0,7)                                  | 4,2 (0,5)                                        | 3,0 (0,3)                                    | 3,0 (0,4)                                          |

|                            | Pourcentage de sujets présentant tout effet (grave) sollicité <sup>2</sup> |                                                  |                                            |                                                  |                                              |                                                    |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                            | Enfants de 2 à < 6 ans                                                     |                                                  | Enfants de 6 à < 9 ans                     |                                                  | Enfants de 9 à < 18 ans                      |                                                    |
|                            | FLUCELVAX <sup>MD</sup><br>QUAD<br>N = 580                                 | Vaccin de<br>comparaison <sup>3</sup><br>N = 565 | FLUCELVAX <sup>MD</sup><br>QUAD<br>N = 564 | Vaccin de<br>comparaison <sup>3</sup><br>N = 578 | FLUCELVAX <sup>MD</sup><br>QUAD<br>N = 1 111 | Vaccin de<br>comparaison <sup>3</sup><br>N = 1 111 |
| Frissons /<br>Tremblements | 4,7 (0,7)                                                                  | 3,9 (0,4)                                        | 6,1 (0,5)                                  | 3,8 (0,3)                                        | 7,6 (0,4)                                    | 7,6 (0,3)                                          |
| Myalgie                    | -                                                                          | -                                                | 2,9 (0,2)                                  | 4,0 (0,3)                                        | 6,1 (0,5)                                    | 5,5 (0,5)                                          |

<sup>1</sup> Population d'analyse de l'innocuité : tous les sujets qui ont été vaccinés et ont fourni des données sur l'innocuité portant sur des effets indésirables locaux et systémiques sollicités signalés de 6 heures à 7 jours suivant la vaccination

<sup>2</sup> Les pourcentages d'effets indésirables graves sont indiqués entre parenthèses.

<sup>3</sup> Vaccin de comparaison non antigrippal

Définitions des effets indésirables graves (sujets âgés de 2 ans à moins de 6 ans) : érythème, induration et ecchymose : > 50 mm; sensibilité et frissons : incapable de mener les activités quotidiennes; modification de l'appétit : plus de 2 repas de manqués; somnolence : dort la plupart du temps et éprouve de la difficulté à se réveiller; Vomissements : 6 fois ou plus en 24 heures ou hydratation intraveineuse nécessaire; diarrhée : 6 selles ou plus en 24 heures ou hydratation intraveineuse nécessaire; irritabilité : incapable de consoler

Définitions des effets indésirables graves (sujets âgés de 6 ans à moins de 18 ans) : érythème, induration et ecchymose : > 100 mm; perte d'appétit : ne mange pas du tout; vomissements : 6 fois ou plus en 24 heures ou hydratation intraveineuse nécessaire; diarrhée : 6 selles ou plus en 24 heures, ou hydratation intraveineuse nécessaire; douleur, nausées, fatigue, myalgie, arthralgie, maux de tête et frissons : incapable de mener les activités quotidiennes

« - » indique que l'effet indésirable n'a pas été sollicité dans ce groupe d'âge

Étude 3 : NCT03165617

Tous les effets indésirables non sollicités ont été recueillis pendant 21 jours après la dernière vaccination. Des pourcentages comparables d'effets non sollicités ont été signalés chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans dans les groupes FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD et vaccin de comparaison non antigrippal (28,0 % et 27,9 % respectivement).

Les effets indésirables graves (EIG) ont été recueillis pendant toute la durée de l'étude (jusqu'à 6 mois après la dernière vaccination). Des pourcentages comparables d'EIG ont été signalés chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans dans les groupes FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD et vaccin de comparaison non antigrippal (1,1 % et 1,3 % respectivement). Aucun des EIG n'a été évalué comme étant lié au vaccin de l'étude.

L'étude 5 (V130\_10) était une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à l'insu de l'observateur menée chez des enfants âgés de 6 mois à moins de 4 ans. La population d'analyse de l'innocuité comprenait un total de 2 402 enfants âgés de 6 mois à moins de 4 ans ayant reçu FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD (N = 1 597) ou un vaccin antigrippal quadrivalent (VAQ) de comparaison homologué aux États-Unis (N = 805). Les sujets de l'étude ont reçu une ou deux doses (séparées par 4 semaines) de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD ou du vaccin de comparaison, selon les antécédents de vaccination antigrippale du sujet.

Les effets indésirables locaux au point d'injection et systémiques sollicités ont été recueillis chez des sujets ayant rempli un journal des symptômes pendant 7 jours après la vaccination. L'ensemble sollicité d'analyse de l'innocuité comprenait 2 348 sujets ayant reçu FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD (N = 1 564) ou un vaccin antigrippal quadrivalent de comparaison homologué aux États-Unis (N = 784).

Les effets indésirables sollicités dans la population d'analyse de l'innocuité sont présentés au tableau 7.

Les effets indésirables locaux et systémiques les plus fréquents (≥ 10 %) signalés chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 4 ans étaient la sensibilité au point d'injection (28 %), l'irritabilité (28 %), la somnolence (27 %), l'érythème au point d'injection (26 %), la diarrhée (18 %), modification de l'appétit (17 %), une

induration au point d'injection (17 %) et une ecchymose au point d'injection (11 %).

Chez les enfants qui ont reçu deux doses de vaccin, les taux d'effets indésirables locaux et systémiques sollicités étaient généralement similaires ou plus bas après la deuxième dose qu'après la première dose.

**Tableau 7 : Incidence des effets indésirables locaux et systémiques sollicités<sup>1</sup> dans la population d'analyse d'innocuité<sup>2</sup> (enfants âgés de 6 mois à moins de 4 ans) signalés dans les 7 jours suivant une des doses de vaccination (Étude 5)**

| Pourcentage de sujets présentant tout effet (sévère) sollicité <sup>3</sup> |                           |                               |                           |                               |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
|                                                                             | Enfants de 6 à < 24 mois  |                               | Enfants de 24 à < 48 mois |                               |
|                                                                             | FLUCELVAX QUAD<br>N = 581 | VAQ de comparaison<br>N = 292 | FLUCELVAX QUAD<br>N = 983 | VAQ de comparaison<br>N = 492 |
| <b>Effets indésirables locaux</b>                                           |                           |                               |                           |                               |
| Sensibilité au point d'injection                                            | 25,5 (2,1)                | 23,3 (1,4)                    | 29,3 (2,2)                | 33,9 (1,4)                    |
| Érythème au point d'injection                                               | 25,3 (0)                  | 18,2 (0)                      | 26,0 (0,7)                | 28,5 (0)                      |
| Induration au point d'injection                                             | 16,5 (0,5)                | 12,0 (0)                      | 17,7 (0,3)                | 18,3 (0)                      |
| Ecchymose au point d'injection                                              | 11,2 (0,2)                | 7,5 (0)                       | 10,5 (0,1)                | 12,8 (0)                      |
| <b>Effets indésirables systémiques</b>                                      |                           |                               |                           |                               |
| Irritabilité                                                                | 35,1 (5,2)                | 35,6 (2,1)                    | 23,6 (1,8)                | 26,0 (3,0)                    |
| Envie de dormir                                                             | 35,5 (2,4)                | 30,5 (1,7)                    | 21,8 (1,9)                | 22,6 (1,2)                    |
| Diarrhée                                                                    | 23,2 (2,4)                | 20,2 (0,7)                    | 14,8 (1,1)                | 14,0 (1,2)                    |
| Modification de l'appétit                                                   | 21,0 (1,7)                | 21,9 (2,4)                    | 15,3 (1,4)                | 15,0 (1,2)                    |
| Fièvre : $\geq 38,0$ °C ( $\geq 40,0$ °C)                                   | 9,3 (0,7)                 | 10,3 (0)                      | 5,4 (0,6)                 | 4,9 (0,2)                     |
| Vomissement                                                                 | 10,5 (0,7)                | 6,8 (0,7)                     | 4,6 (0,5)                 | 5,9 (0,4)                     |
| Frissons                                                                    | 3,1 (0,2)                 | 3,1 (0)                       | 3,3 (0,2)                 | 3,7 (0)                       |

<sup>1</sup> Tous les événements indésirables locaux et systémiques sollicités signalés du jour 1 au jour 7 après la vaccination sont inclus

<sup>2</sup> Population d'analyse de l'innocuité : tous les sujets de la population exposée qui ont fourni des données d'innocuité post-vaccination.

<sup>3</sup> Le pourcentage de sujets ayant des effets indésirables sévères est présenté entre parenthèses.

Définition des effets indésirables locaux sévères : induration, ecchymose et érythème sévères si  $> 50$  mm; sensibilité : sévère si « pleuré lorsque le membre a été déplacé/spontanément douloureux » chez les sujets de moins de 24 mois au moment de la première dose de vaccin et « incapable de mener les activités quotidiennes » chez les sujets de 24 mois et plus au moment de la première dose de vaccin.

Définition des effets systémiques sévères : modification de l'appétit : sévère si « plus de 2 repas/repas manqués »; somnolence : sévère si « dort la plupart du temps et difficile de le ou la stimuler »; vomissements : sévère si « 6 fois ou plus en 24 heures ou nécessitant une hydratation intraveineuse »; selles molles ou diarrhée : sévères si « 6 selles molles ou plus en 24 heures ou nécessitant une hydratation intraveineuse »; irritabilité : sévère si « incapable de le ou la consoler »; frissons : sévère si « incapable de mener les activités quotidiennes ».

Tous les événements indésirables non sollicités ont été recueillis pendant 28 jours après la dernière vaccination. Des pourcentages comparables d'événements non sollicités ont été signalés chez des enfants âgés de 6 mois à moins de 4 ans dans le groupe du vaccin FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD et le groupe du vaccin antigrippal quadrivalent homologué aux États-Unis (respectivement : 26,2 % et 25,7 %).

Les événements indésirables graves (EIG) ont été recueillis pendant toute la durée de l'étude (jusqu'à 6 mois après la dernière vaccination). Des pourcentages comparables d'EIG ont été signalés chez les

enfants âgés de 6 mois à moins de 4 ans dans le groupe du vaccin FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD et le groupe du vaccin antigrippal quadrivalent de comparaison homologué aux États-Unis (respectivement : 0,9 % et 0,9 %). Aucun EIG n'a été évalué comme étant lié au vaccin à l'étude.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques.

#### **8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants**

Voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques.

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Les effets suivants ont été notés lors de l'utilisation de FLUCELVAX<sup>®</sup> ou FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD après son approbation :

**Troubles du système immunitaire** : Réactions allergiques ou d'hypersensibilité immédiate, chocs anaphylactiques compris.

**Troubles du système nerveux** : Syncope, présyncope, paresthésie, syndrome de Guillain-Barré.

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : Réactions cutanées généralisées, y compris prurit, urticaire et éruption cutanée non spécifique.

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Forte enflure du membre utilisé pour l'injection.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Sans objet.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Les interactions avec les autres médicaments n'ont pas été établies.

On ne dispose d'aucune donnée sur la coadministration de FLUCELVAX<sup>MD</sup> avec d'autres vaccins.

Si FLUCELVAX<sup>MD</sup> doit être administré au même moment qu'un ou plusieurs autres vaccins injectables, les vaccins doivent toujours être administrés dans des membres différents. À noter que cela peut intensifier les effets indésirables.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

FLUCELVAX<sup>MD</sup> offre une immunisation active contre trois souches de virus de la grippe (deux de sous-type A et une de type B), contenues dans le vaccin. FLUCELVAX<sup>MD</sup> induit la formation d'anticorps humoraux dirigés contre les hémagglutinines. Ces anticorps neutralisent les virus de la grippe.

La grippe et ses complications sont dues à une infection par les virus de la grippe. La surveillance et l'analyse à l'échelle mondiale des isolats de virus de la grippe permettent l'identification des variants antigéniques annuels. Depuis 1977, des variants antigéniques des virus de la grippe de type A (H1N1 et H3N2) et de la grippe de type B sont en circulation à l'échelle mondiale. Aucun niveau précis de titres en anticorps inhibant l'hémagglutination (IH) postvaccination par un vaccin contenant des virus de la grippe inactivés n'a été corrélé à une protection contre le virus de la grippe. Lors de certaines études chez des humains, des titres en anticorps de 1:40 ou plus ont été associés à une protection contre la grippe chez jusqu'à 50 % des sujets.

Les anticorps contre un type ou sous-type de virus de la grippe n'offrent aucune protection ou une protection limitée contre les autres types ou sous-types. De plus, les anticorps dirigés contre un variant antigénique de virus de la grippe peuvent ne pas offrir de protection efficace contre un nouveau variant antigénique du même type ou sous-type de virus. L'apparition fréquente de variants antigéniques par glissement antigénique est le fondement virologique des épidémies saisonnières et la raison du changement habituel d'une ou de plusieurs souches dans les vaccins antigrippaux annuels. C'est pourquoi, en vertu des recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI), les vaccins antigrippaux à base de virus inactivés sont conçus de manière standardisée pour contenir l'hémagglutinine de souches des virus de la grippe représentant les virus de la grippe susceptibles de circuler au Canada à l'hiver prochain.

### 10.2 Pharmacodynamie

La séroprotection est généralement acquise dans les 3 semaines suivant la vaccination.

La revaccination annuelle avec le vaccin actuel est recommandée, car l'immunité faiblit au cours de l'année suivant la vaccination et les souches de virus de la grippe qui circulent changent tous les ans.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Durée de l'effet :** La protection contre la grippe obtenue par la vaccination devrait durer toute la saison grippale pour laquelle le vaccin est indiqué.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Éviter le gel. Conserver à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser après la date de péremption. Tout produit inutilisé ou déchet doit être mis au rebut dans le respect des exigences locales.

La fiole multidose doit être utilisée dans les 28 jours suivant le retrait de la première dose, et entre les utilisations, il faut la remettre dans les conditions d'entreposage recommandées.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Pour la saison 2025-2026, FLUCELVAX<sup>MD</sup> contient :

Des antigènes de surface de virus de la grippe (hémagglutinine et neuraminidase)\*, inactivés, des souches suivantes :

|                                                                                                |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Virus analogue à A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09<br>(A/Georgia/12/2022 CVR-167 (H1N1))         | 15 microgrammes d'HA** |
| Virus analogue à A/District of Columbia/27/2023 (H3N2)<br>(A/Victoria/800/2024 CVR-289 (H3N2)) | 15 microgrammes d'HA** |
| Virus analogue à B/Austria/1359417/2021<br>(B/Singapore/WUH4618/2021)                          | 15 microgrammes d'HA** |

par dose de 0,5 mL

\* propagé dans des cellules rénales canines Madin-Darby (MDCK).

\*\* hémagglutinine

Nom propre : Vaccin antigrippal (antigène de surface, inactivé, préparé en cultures cellulaires)

Norme pharmaceutique : FLUCELVAX<sup>MD</sup> est un produit standardisé selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) pour la saison de 2025 – 2026 dans l'hémisphère Nord.

#### Caractéristiques du produit :

FLUCELVAX<sup>MD</sup> est un liquide limpide à légèrement opalescent.

FLUCELVAX<sup>MD</sup> est un vaccin antigrippal sous-unitaire préparé à partir de virus propagés dans des cellules rénales canines Madin-Darby (MDCK), une lignée cellulaire continue. Ces cellules ont été adaptées de manière à pouvoir croître en suspension dans un milieu de culture. Le virus est inactivé à l'aide de bêta-propiolactone, fractionné par un détergent, le bromure de cétyltriméthylammonium, et purifié en plusieurs étapes. Chacune des 3 souches de virus est produite et purifiée séparément. Elles sont ensuite mises ensemble pour former le vaccin trivalent.

Aucun œuf n'est utilisé dans le processus de fabrication; par conséquent, FLUCELVAX<sup>MD</sup> ne contient aucune protéine d'œuf.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

Les données sur FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD sont pertinentes pour FLUCELVAX<sup>MD</sup>, car les deux vaccins sont fabriqués selon le même processus et ont des compositions qui se recoupent.

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

Un essai clinique sur l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité (V58P13) a été mené aux États-Unis, en Finlande et en Pologne avec FLUCELVAX<sup>MD</sup> chez des adultes âgés de 18 à moins de 50 ans (V58P13).

Quatre essais cliniques avec répartition aléatoire (V130\_01, V130\_03, V130\_12 et V130\_10) ont été menés avec FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD. Trois essais cliniques sur l'innocuité et l'immunogénicité (V130\_01, V130\_03 et V130\_10) ont été menés aux États-Unis : un chez les adultes de 18 ans et plus; un chez les enfants de 4 à moins de 18 ans; et un chez les nourrissons et les jeunes enfants de 6 mois à moins de 4 ans, respectivement. Un essai clinique sur l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité (V130\_12) a été mené dans toutes les régions géographiques chez des enfants âgés de 2 à moins de 18 ans. Les méthodes et les données démographiques de chaque essai clinique avec répartition aléatoire sont présentés dans le tableau 8.

**Tableau 8 : Résumé des méthodes et des données démographiques des études cliniques sur FLUCELVAX<sup>MD</sup> et FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD.**

| N° de l'étude                | Méthodologie de l'essai                                                                                                                                                                                   | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n)*                                                 | Âge moyen (tranche)**     | Sexe**                                               |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>1</b><br><b>(V58P13)</b>  | Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à l'insu de l'observateur et contrôlée par placebo sur FLUCELVAX <sup>MD</sup> et un vaccin antigrippal dérivé d'œufs (VAToA) de comparaison et le placebo | Dose unique<br>0,5 mL IM                  | VATc = 3 828<br>PLACEBO = 3 900<br>VATe = 3 676                       | 32,7 ans<br>(18 à 49 ans) | Hommes : 1 740<br>(45 %)<br>Femmes : 2 088<br>(55 %) |
| <b>2</b><br><b>(V130_01)</b> | Étude à répartition aléatoire, contrôlée et à double insu sur FLUCELVAX <sup>MD</sup> QUAD et deux formulations de vaccin antigrippal trivalent de comparaison (VAT1c ou VAT2c)                           | Dose unique<br>0,5 mL IM                  | FLUCELVAX <sup>MD</sup><br>QUAD = 1 335<br>VAT1c = 676<br>VAT2c = 669 | 57,4 ans<br>(18 à 96 ans) | Hommes : 603<br>(45 %)<br>Femmes : 732<br>(55 %)     |
| <b>3</b><br><b>(V130_03)</b> | Étude à répartition aléatoire, contrôlée et à double insu sur FLUCELVAX <sup>MD</sup> et deux formulations de vaccin antigrippal trivalent de comparaison (VAT1c ou VAT2c)                                | Dose unique***<br>0,5 mL IM               | FLUCELVAX <sup>MD</sup><br>QUAD = 1 159<br>VAT1c = 593<br>VAT2c = 581 | 9,5 ans<br>(4 à 17 ans)   | Hommes : 603<br>(52 %)<br>Femmes : 556<br>(48 %)     |

|                              |                                                                                                                                                                                           |                             |                                                                 |                          |                                                    |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>4</b><br><b>(V130_12)</b> | Étude multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlée et à l'insu de l'observateur sur FLUCELVAX <sup>MD</sup> QUAD et le vaccin de comparaison non antigrippal                        | Dose unique***<br>0.5 mL IM | FLUCELVAX <sup>MD</sup><br>QUAD=2 258<br>Comparateur =<br>2 256 | 8,7 ans<br>(2-17 ans)    | Hommes: 1152<br>(51%)<br>Femmes: 1106<br>(49%)     |
| <b>5</b><br><b>(V130_10)</b> | Étude multicentrique à répartition aléatoire, à l'insu de l'observateur, contrôlée par comparateur du FLUCELVAX <sup>MD</sup> QUAD et d'un vaccin antigrippal quadrivalent de comparaison | Dose unique***<br>0,5 mL IM | FLUCELVAX <sup>MD</sup> Q<br>UAD = 1 605<br>VAQ1 = 809          | 28,1 mois<br>(6-27 mois) | Hommes : 803<br>(50,3%)<br>Femmes : 794<br>(49,7%) |

\* Tous les sujets répartis aléatoirement.

\*\* Les données en fonction de l'âge et du sexe sont présentées uniquement pour les sujets qui ont reçu FLUCELVAX<sup>MD</sup> dans l'étude 1 et FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD dans les études 2, 3, 4 et 5.

\*\*\* Les sujets de moins de 9 ans n'ayant jamais été vaccinés ont reçu une deuxième dose après 4 semaines.

VAToA = vaccin antigrippal trivalent à base d'œuf (Agriflu)

## 14.2 Résultats de l'étude

### Efficacité contre la grippe confirmée par culture chez les adultes de 18 ans et plus

Un essai multinational (États-Unis, Finlande et Pologne), avec répartition aléatoire, à l'insu de l'observateur et contrôlé par placebo (étude 1) a été réalisé pour évaluer l'efficacité et l'innocuité cliniques de FLUCELVAX<sup>MD</sup> pendant la saison grippale de 2007-2008 chez des adultes âgés de 18 à 49 ans. Au total, 11 404 sujets ont participé pour recevoir FLUCELVAX<sup>MD</sup> (N = 3 828), Agriflu (N = 3 676) ou un placebo (N = 3 900) selon un rapport 1:1:1. Dans la population globale de participants à l'étude, l'âge moyen était de 33 ans, 55 % étaient de sexe féminin et 84 % étaient Blancs, 7 % étaient Noirs, 7 % étaient hispaniques et 2 % étaient d'une autre origine ethnique.

L'efficacité du vaccin était évaluée en fonction de la prévention de maladies grippales symptomatiques confirmées par culture provoquées par des virus correspondant aux antigènes présents dans le vaccin par rapport au placebo. L'identification des cas de grippe s'est faite par surveillance active ou passive du syndrome pseudo-grippal (SPG). La définition de cas des CDC (Centers for Disease Control and Prevention) a été utilisée pour le SPG, c.-à-d. présence de fièvre (température buccale  $\geq 100,0$  °F/38 °C) et toux ou mal de gorge. Après un épisode de SPG, des échantillons prélevés par écouvillonnage dans le nez et la gorge ont été recueillis pour analyse. L'efficacité du vaccin a été mesurée contre les souches de virus de la grippe correspondant à celles dans le vaccin, contre toutes les souches de virus de la grippe et contre les sous-types de virus de la grippe individuels (Tableaux 9 et 10).

**Tableau 9 : Efficacité du vaccin contre la grippe confirmée par culture**

|                                               | Nombre de sujets <i>per protocole</i> <sup>1</sup> | Nombre de sujets atteints de la grippe | Taux d'attaque (%) | Efficacité du vaccin <sup>2</sup> |                                               |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                               |                                                    |                                        |                    | %                                 | Limite inférieure de l'IC à 97,5 % unilatéral |
| Souches correspondant à un antigène du vaccin |                                                    |                                        |                    |                                   |                                               |
| FLUCELVAX <sup>MD</sup>                       | 3 776                                              | 7                                      | 0,19               | 83,8                              | 61,0 <sup>3</sup>                             |
| Placebo                                       | 3 843                                              | 44                                     | 1,14               | --                                | --                                            |
| Tous les cas de grippe confirmés par culture  |                                                    |                                        |                    |                                   |                                               |
| FLUCELVAX <sup>MD</sup>                       | 3 776                                              | 42                                     | 1,11               | 69,5                              | 55,0                                          |
| Placebo                                       | 3 843                                              | 140                                    | 3,64               | --                                | --                                            |

Abréviations : IC = intervalle de confiance.

1. Population *per protocole* (PP) évaluable pour l'efficacité : Tous les sujets dans la population exposée/en intention de traiter modifiée (ITTm) évaluable pour l'efficacité ayant correctement reçu le vaccin, ayant fourni des échantillons par écouvillonnage évaluables à l'intérieur de l'intervalle de 120 heures, et n'ayant commis aucune violation majeure au protocole, celles-ci définies avant la levée de l'insu. Population exposée/en intention de traiter modifiée (ITTm) évaluable pour l'efficacité : Tous les sujets dans la population admise à l'étude ayant reçu un vaccin de l'étude. Population PP : 52 (1,4 %) et 57 (1,5 %) sujets admis dans les groupes FLUCELVAX<sup>MD</sup> et placebo, respectivement, ont été exclus de ces derniers.

2. Intervalles de confiance à 97,5 % unilatéraux simultanés pour l'efficacité vaccinale de chaque vaccin antigrippal par rapport au placebo selon les intervalles de confiance des scores avec correction de Sidak pour les deux risques relatifs. Efficacité vaccinale = (1 - risque relatif) x 100 %.

3. Efficacité vaccinale : Chaque vaccin a été considéré comme statistiquement conforme à la directive de mai 2007 du CBER pour le critère d'estimation de l'efficacité vaccinale (EV) par rapport (p/r) à un placebo de l'industrie, voulant que la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 97,5% unilatéral simultané pour l'estimation de l'EV p/r au placebo soit supérieure à 40 %.

**Tableau 10 : Efficacité vaccinale du vaccin antigrippal trivalent par rapport au placebo sur les cas de grippe confirmés par culture selon le sous-type de virus de la grippe<sup>1)</sup>**

|                                                      | FLUCELVAXMD (N = 3 776) |                                        | Placebo (N = 3 843) |                                        | Efficacité du vaccin <sup>2,4</sup> |                                               |
|------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|---------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                      | Taux d'attaque (%)      | Nombre de sujets atteints de la grippe | Taux d'attaque (%)  | Nombre de sujets atteints de la grippe | %                                   | Limite inférieure de l'IC à 97,5 % unilatéral |
| <b>Souches correspondant à un antigène du vaccin</b> |                         |                                        |                     |                                        |                                     |                                               |
| A/H3N2 <sup>3</sup>                                  | 0,05                    | 2                                      | 0                   | 0                                      | --                                  | --                                            |
| A/H1N1                                               | 0,13                    | 5                                      | 1,12                | 43                                     | 88,2                                | 67,4                                          |
| B <sup>3</sup>                                       | 0                       | 0                                      | 0                   | 1                                      | --                                  | --                                            |
| <b>Tous les cas de grippe confirmés par culture</b>  |                         |                                        |                     |                                        |                                     |                                               |
| A/H3N2                                               | 0,16                    | 6                                      | 0,65                | 25                                     | 75,6                                | 35,1                                          |
| A/H1N1                                               | 0,16                    | 6                                      | 1,48                | 57                                     | 89,3                                | 73,0                                          |
| B                                                    | 0,79                    | 30                                     | 1,59                | 61                                     | 49,9                                | 18,2                                          |

Abréviations : IC = intervalle de confiance.

1. Population *per protocole* (PP) évaluable pour l'efficacité : Tous les sujets dans la population exposée/en intention de traiter modifiée (ITTm) évaluable pour l'efficacité ayant correctement reçu le vaccin, ayant fourni des échantillons par écouvillonnage évaluables à l'intérieur de l'intervalle de 120 heures, et n'ayant commis aucune violation majeure au protocole, celles-ci définies avant la levée de l'insu. Population exposée/en intention de traiter modifiée (ITTm) évaluable pour l'efficacité : Tous les sujets dans la population admise à l'étude ayant reçu un vaccin de l'étude. Population PP : 52 et 57 sujets admis dans les groupes FLUCELVAX<sup>MD</sup> et placebo, respectivement, ont été exclus de ces derniers.

2. Intervalles de confiance à 97,5 % unilatéraux simultanés pour l'efficacité vaccinale de chaque vaccin antigrippal par rapport au

placebo selon les intervalles de confiance des scores avec correction de Sidak pour les deux risques relatifs. Efficacité vaccinale =  $(1 - \text{risque relatif}) \times 100 \%$ .

3. Il y a eu trop peu de cas de grippe causés par les souches A/H3N2 ou B correspondant au vaccin pour évaluer de manière adéquate l'efficacité vaccinale. Le protocole ne renfermait aucun critère d'évaluation de l'efficacité vaccinale prédéterminé pour les sous-types individuels des virus.

4. Le protocole ne renfermait aucun critère d'évaluation de l'efficacité vaccinale prédéterminé pour les sous-types individuels des virus.

### **Efficacité de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans**

L'efficacité absolue de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD a été évaluée chez des enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans dans le cadre de l'Étude 4. Cette étude multinationale d'efficacité, d'immunogénicité et d'innocuité a été menée avec répartition aléatoire et contrôle par vaccin de comparaison non antigrippal dans 8 pays pendant les 3 saisons de grippe suivantes : hémisphère Sud 2017, hémisphère Nord 2017/2018 et hémisphère Nord 2018/2019. Au total, 4 514 sujets y ont été recrutés. De ces 4 514 sujets, 4 513 ont reçu FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD (N = 2 258) ou un vaccin de comparaison non antigrippal (N = 2 255). La population complète d'analyse de l'efficacité comptait 4 509 sujets.

Des enfants âgés de 2 ans à moins de 9 ans ont reçu une ou deux doses (à 4 semaines d'intervalle) de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD ou d'un vaccin de comparaison selon les antécédents de vaccination antigrippale de chaque sujet. Des enfants âgés de 9 ans à moins de 18 ans ont reçu une dose unique de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD ou d'un vaccin de comparaison. Parmi tous les sujets recrutés (N = 4 514), l'âge moyen était de 8,8 ans, 48 % étaient de sexe féminin, 51 % étaient âgés de 2 ans à moins de 9 ans, 50 % étaient de race blanche et 49 % étaient de race asiatique. Il n'y avait aucune différence notable entre les deux groupes de traitement quant à la distribution des caractéristiques démographiques et des caractéristiques initiales.

L'objectif principal de cette étude pour l'efficacité était de démontrer l'efficacité du vaccin (EV) FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD absolue, par rapport à un vaccin de comparaison non antigrippal, déterminée par une première occurrence de grippe confirmée par réaction en chaîne de la polymérase en temps réel ou par culture, causé par un virus de la grippe du sous-type A ou B chez les sujets âgés de 2 ans à moins de 18 ans. Le critère de succès pour cet objectif principal était comme suit. L'efficacité du FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD était démontré si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour l'efficacité du vaccin se situant au-dessus de 20 %.

L'efficacité de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD a été évaluée par la prévention de la grippe causée par un virus de la grippe du sous-type A ou B. L'identification des cas de grippe s'est faite par surveillance active ou passive du syndrome pseudo-grippal (SPG) et la confirmation de la maladie était obtenue par une culture cellulaire et/ou une réaction en chaîne de la polymérase en temps réel. Le syndrome pseudo-grippal était défini comme une fièvre (température buccale  $\geq 100,0^\circ\text{F}$  /  $37,8^\circ\text{C}$ ) s'accompagnant de l'un ou l'autre des symptômes suivants : toux, mal de gorge, congestion nasale ou rhinorrhée. L'efficacité globale du vaccin contre tous les sous-types de virus de la grippe et contre les sous-types de virus de la grippe individuels comparables aux antigènes présents dans le vaccin a été mesurée (Tableau 11)

**Tableau 11 : Efficacité de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD contre une première occurrence de grippe confirmée par réaction en chaîne de la polymérase en temps réel ou par culture chez les sujets âgés de 2 ans à moins de 18 ans – population complète d’analyse de l’efficacité<sup>1</sup> (Étude 4)**

|                                                                                       | Nombre de<br>sujets <i>per<br/>protocole</i> <sup>1</sup> | Nombre de<br>cas de grippe | Taux<br>d'attaque<br>(%) | Efficacité du vaccin (EV) <sup>2</sup> |                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                                                       |                                                           |                            |                          | % EV                                   | Intervalle de<br>confiance à 95 % <sup>3</sup> |
| Grippe confirmée par réaction en chaîne de la polymérase en temps réel ou par culture |                                                           |                            |                          |                                        |                                                |
| FLUCELVAX <sup>MD</sup> QUAD                                                          | 2 257                                                     | 175                        | 7,8                      | 54,6                                   | 45,7 à 62,1                                    |
| Vaccin de comparaison<br>non antigrippal                                              | 2 252                                                     | 364                        | 16,2                     | -                                      | -                                              |
| Grippe confirmée par culture                                                          |                                                           |                            |                          |                                        |                                                |
| FLUCELVAX <sup>MD</sup> QUAD                                                          | 2 257                                                     | 115                        | 5,1                      | 60,8                                   | 51,3 à 68,5                                    |
| Vaccin de comparaison<br>non antigrippal                                              | 2 252                                                     | 279                        | 12,4                     | -                                      | -                                              |
| Grippe confirmée par culture correspondant aux antigènes                              |                                                           |                            |                          |                                        |                                                |
| FLUCELVAX <sup>MD</sup> QUAD                                                          | 2 257                                                     | 90                         | 4,0                      | 63,6                                   | 53,6 à 71,5                                    |
| Vaccin de comparaison<br>non antigrippal                                              | 2 252                                                     | 236                        | 10,5                     | -                                      | -                                              |

<sup>1</sup> Nombre de sujets dans la population complète d’analyse de l’efficacité, comprenant tous les sujets répartis de façon aléatoire qui ont reçu un vaccin de l’étude et fourni des données sur l’efficacité.

<sup>2</sup> L’efficacité contre la grippe a été évaluée pendant trois saisons de la grippe, HS 2017, HN 2017-18 et HN 2018-19.

<sup>3</sup> FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD a atteint le critère de réussite préétabli défini comme la limite inférieure de l’intervalle de confiance bilatéral à 95 % de l’efficacité absolue du vaccin se situant au-dessus de 20 %.

Étude 4 : NCT03165617

L'efficacité du vaccin en fonction du sous-type de virus de la grippe est indiquée au tableau 12.

**Tableau 12 : Efficacité de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD contre chaque sous-type de virus de la grippe confirmée par réaction en chaîne de la polymérase en temps réel ou par culture chez les sujets âgés de 2 ans à moins de 18 ans – population complète d'analyse de l'efficacité<sup>1</sup> (Étude 4)**

|                                                                                              | FLUCELVAX <sup>MD</sup> QUAD<br>(N=2 257) |                                                 | Vaccin de comparaison non<br>antigrippal<br>(N=2 252) |                                                 | Efficacité du vaccin (EV) <sup>2,3</sup> |                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                                                              | Taux<br>d'attaque<br>(%)                  | Nombre de<br>sujets<br>atteints de la<br>grippe | Taux<br>d'attaque<br>(%)                              | Nombre de<br>sujets<br>atteints de la<br>grippe | EV %                                     | Intervalle de<br>confiance à<br>95 % <sup>4</sup> |
| <b>Grippe confirmée par réaction en chaîne de la polymérase en temps réel ou par culture</b> |                                           |                                                 |                                                       |                                                 |                                          |                                                   |
| <b>A/H1N1</b>                                                                                | 0,9                                       | 21                                              | 4,7                                                   | 105                                             | 80,7                                     | 69,2, 87,9                                        |
| <b>A/H3N2</b>                                                                                | 2,7                                       | 60                                              | 4,5                                                   | 102                                             | 42,1                                     | 20,3, 57,9                                        |
| <b>Type B</b>                                                                                | 3,6                                       | 81                                              | 6,7                                                   | 150                                             | 47,6                                     | 31,4, 60,0                                        |

Abréviations: IC = intervalle de confiance.

<sup>1</sup> Nombre de sujets dans la population complète d'analyse de l'efficacité, comprenant tous les sujets répartis de façon aléatoire qui ont reçu un vaccin de l'étude et fourni des données sur l'efficacité.

<sup>2</sup> L'efficacité contre la grippe a été évaluée pendant trois saisons de la grippe, HS 2017, HN 2017-18 et HN 2018-19.

<sup>3</sup> L'efficacité du FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD a été calculée en utilisant une méthode du délai avant l'événement basée sur un modèle de régression aléatoire proportionnelle de Cox ajusté pour l'âge, le pays, les antécédents de vaccination contre la grippe et la saison. Les intervalles de confiance pour tous les critères d'évaluation n'ont pas été ajustés pour la multiplicité.

<sup>4</sup> Le protocole ne renfermait aucun critère d'évaluation de l'efficacité vaccinale prédéterminé pour les sous-types individuels des virus.

Étude 4 : NCT03165617

#### 14.4 Immunogénicité

##### Immunogénicité de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD chez les adultes de 18 ans et plus

L'immunogénicité a été évaluée chez des adultes âgés de 18 ans et plus lors d'une étude contrôlée, à répartition aléatoire, à double insu et menée aux États-Unis (étude 2). Dans cette étude, les sujets ont reçu FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD ou une de deux formulations de vaccin antigrippal trivalent de comparaison (FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD N = 1 334, VAT1c N = 677 ou VAT2c N = 669), chacun contenant un virus de la grippe de type B correspondant à un des deux virus de type B du VQI (un virus de type B de la lignée Massachusetts [VAT1c] ou un virus de type B de la lignée Brisbane [VAT2c]), respectivement, et les mêmes virus de la grippe de sous-type A. Le rapport de répartition aléatoire aux traitements était de 2:1:1 (FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD:VAT1c:VAT2c). Pour l'ensemble de l'analyse *per protocole*, l'âge moyen des sujets qui ont reçu FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD était de 57,5 ans; 55,1 % des sujets étaient des femmes et 76,1 % des sujets étaient Blancs, 13 % étaient Noirs et 9 % étaient hispaniques. La réponse immunitaire à chacun des antigènes du vaccin a été évaluée 21 jours après la vaccination.

Les critères d'évaluation de l'immunogénicité étaient la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) de la réponse des anticorps IH et le pourcentage de sujets qui ont obtenu une séroconversion, c'est-à-dire soit un titre IH prévacination < 1:10 et un titre postvacination ≥ 1:40, soit un titre IH prévacination ≥ 10 et au minimum un quadruplement du titre en anticorps IH sériques. Le critère de non-infériorité pour la MGT était défini comme une limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour le rapport des MGT (MGT du VAT1c ou du VAT2c/MGT du FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD) des anticorps IH ne dépassant pas 1,5. Le critère de non-infériorité pour la séroconversion était défini comme une limite supérieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence entre les taux de séroconversion (% de

séroconversion liée au VAT1c ou au VAT2c – % de séroconversion liée au FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD) pour les anticorps IH ne dépassant pas 10 %.

FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD a été non inférieur au vaccin antigrippal trivalent. La non-infériorité a été établie pour les 4 souches de la grippe de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD, comme démontré par les ratios des MGT et les différences entre les pourcentages de sujets ayant obtenu une séroconversion 3 semaines après la vaccination (Tableau 13).

**Tableau 13 : Non-infériorité de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD par rapport au vaccin antigrippal trivalent chez les adultes de 18 ans et plus, ensemble de l'analyse *per protocole*<sup>c</sup>**

|        |                                                    | FLUCELVAX <sup>MD</sup> QUAD<br>N = 1 250 | VAT1c/VAT2c <sup>a</sup><br>N = 635/N = 639 | Ratio entre<br>les groupes<br>de vaccin<br>(IC à 95 %) | Différence<br>entre les<br>groupes de<br>vaccin<br>(IC à 95 %) |
|--------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| A/H1N1 | MGT<br>(IC à 95 %)                                 | 302,8<br>(281,8 à 325,5)                  | 298,9<br>(270,3 à 330,5)                    | 1,0<br>(0,9 à 1,1)                                     | -                                                              |
|        | Taux de séroconversion <sup>b</sup><br>(IC à 95 %) | 49,2 %<br>(46,4 à 52,0)                   | 48,7 %<br>(44,7 à 52,6)                     | -                                                      | -0,5 %<br>(-5,3 à 4,2)                                         |
| A/H3N2 | MGT<br>(IC à 95 %)                                 | 372,3<br>(349,2 à 396,9)                  | 378,4<br>(345,1 à 414,8)                    | 1,0<br>(0,9 à 1,1)                                     | -                                                              |
|        | Taux de séroconversion <sup>b</sup><br>(IC à 95 %) | 38,3 %<br>(35,6 à 41,1)                   | 35,6 %<br>(31,9 à 39,5)                     | -                                                      | -2,7 %<br>(-7,2 à 1,9)                                         |
| B1     | MGT<br>(IC à 95 %)                                 | 133,2<br>(125,3 à 141,7)                  | 115,6<br>(106,4 à 125,6)                    | 0,9<br>(0,8 à 1,0)                                     | -                                                              |
|        | Taux de séroconversion <sup>b</sup><br>(IC à 95 %) | 36,6 %<br>(33,9 à 39,3)                   | 34,8 %<br>(31,1 à 38,7)                     | -                                                      | -1,8 %<br>(-6,2 à 2,8)                                         |
| B2     | MGT<br>(IC à 95 %)                                 | 177,2<br>(167,6 à 187,5)                  | 164,0<br>(151,4 à 177,7)                    | 0,9<br>(0,9 à 1,0)                                     | -                                                              |
|        | Taux de séroconversion <sup>b</sup><br>(IC à 95 %) | 39,8 %<br>(37,0 à 42,5)                   | 35,4 %<br>(31,7 à 39,2)                     | -                                                      | -4,4 %<br>(-8,9 à 0,2)                                         |

Abréviations : IC = intervalle de confiance, MGT = moyenne géométrique des titres.

**Critères de succès :** la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % sur le rapport des MGT (calculé comme comparateur MGT TIV1c/TIV2c divisé par MGT FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD) ne dépassant pas 1,5. La limite supérieure de l'IC à 95 % bilatéral sur la différence entre le TSC (calculé comme le comparateur de séroconversion TIV1c/TIV2c moins la séroconversion FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD) ne dépassant pas 10 %.

<sup>a</sup> Le VAT1c est le vaccin de comparaison pour la non-infériorité des souches A/H1N1, A/H3N2 et B1; le VAT2c est celui pour la souche B2.

<sup>b</sup> Taux de séroconversion = pourcentage de sujets avec soit un titre IH prévacination < 1:10 et postvaccination ≥ 1:40, soit un titre IH prévacination ≥ 1:10 et au minimum un quadruplement du titre en anticorps IH postvaccination.

<sup>c</sup> L'ensemble d'analyse *per protocole* (PP) est défini comme suit : tous les sujets de l'ensemble de la population analysée (EPA) pour l'immunogénicité ayant correctement reçu le vaccin (c'est-à-dire, ayant reçu le vaccin assigné aléatoirement aux moments prévus au protocole), ne présentant aucune déviation majeure du protocole entraînant leur exclusion, celles-ci définies avant la levée de l'insu/analyse, et n'ayant pas été exclus pour d'autres raisons définies avant la levée de l'insu ou l'analyse. Population PP : 85 (6,4 %), 41 (6,1 %) et 31 (4,5 %) sujets admis dans les groupes FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD, VAT1c et VAT2c, respectivement, ont été exclus de ces derniers.

### Immunogénicité chez les enfants et les adolescents âgés de 4 ans à moins de 18 ans

L'immunogénicité de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD a été évaluée chez des enfants âgés de 4 ans à moins de 18 ans

lors d'une étude à double insu contrôlée et à répartition aléatoire menée aux États-Unis (Étude 3). Au cours de cette étude, les sujets ont reçu FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD ou une de deux formulations de vaccin antigrippal trivalent de comparaison (FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD N = 1 159, VAT1c N = 593 ou VAT2c N = 580). Les sujets étaient répartis aléatoirement selon un rapport d'environ 2:1:1 pour recevoir les vaccins FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD, VAT1c ou VAT2c. Les sujets admis étaient d'abord divisés en cohortes d'âge basées sur l'âge au moment de l'inscription (au moins 4 ans à moins de 9 ans, et au moins 9 ans à moins de 18 ans). Pour l'ensemble de l'analyse *per protocole*, l'âge moyen était de 9,8 ans; 47 % des sujets étaient de sexe féminin et 54 % des sujets étaient Blancs, 22 % étaient Noirs et 19 % étaient hispaniques. La réponse immunitaire à chacun des antigènes du vaccin a été évaluée 21 jours après la vaccination.

Les critères d'évaluation de l'immunogénicité étaient la MGT de la réponse des anticorps IH et le pourcentage de sujets qui ont obtenu une séroconversion, c'est-à-dire soit un titre IH prévacination < 1:10 et un titre postvaccination ≥ 1:40, soit un titre IH prévacination ≥ 1:10 et au minimum un quadruplement du titre en anticorps IH sériques. Les définitions des critères de non-infériorité pour la MGT et de séroconversion étaient les mêmes que celles de l'Étude 1.

FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD a été non inférieur au vaccin antigrippal trivalent. La non-infériorité a été établie pour les 4 souches de la grippe de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD, comme démontré par les ratios des MGT et les différences entre les pourcentages de sujets ayant obtenu une séroconversion 3 semaines après la vaccination (Tableau 14).

**Tableau 14 : Non-infériorité<sup>a</sup> de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD par rapport au vaccin antigrippal trivalent chez les enfants et les adolescents de 4 ans à moins de 18 ans, ensemble de l'analyse *per protocole***

|        |                                                    | FLUCELVAX <sup>MD</sup><br>QUAD | VAT1c/VAT2c <sup>b</sup> | Ratio entre les<br>groupes de<br>vaccin | Différence<br>entre les<br>groupes de<br>vaccin |
|--------|----------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|
| A/H1N1 |                                                    | N = 1 014                       | N = 510                  |                                         |                                                 |
|        | MGT (IC à 95 %)                                    | 1 090<br>(1 027 à 1 157)        | 1 125<br>(1 034 à 1 224) | 1,03<br>(0,93 à <b>1,14</b> )           | -                                               |
|        | Taux de séroconversion <sup>c</sup><br>(IC à 95 %) | 72 %<br>(69 à 75)               | 75 %<br>(70 à 78)        | -                                       | 2 %<br>(-2,5 à <b>6,9</b> )                     |
| A/H3N2 |                                                    | N = 1 013                       | N = 510                  |                                         |                                                 |
|        | MGT (IC à 95 %)                                    | 738<br>(703 à 774)              | 776<br>(725 à 831)       | 1,05<br>(0,97 à <b>1,14</b> )           | -                                               |
|        | Taux de séroconversion <sup>c</sup><br>(IC à 95 %) | 47 %<br>(44 à 50)               | 51 %<br>(46 à 55)        | -                                       | 4 %<br>(-1,4 à <b>9,2</b> )                     |
| B1     |                                                    | N = 1 013                       | N = 510                  |                                         |                                                 |
|        | MGT (IC à 95 %)                                    | 155<br>(146 à 165)              | 154<br>(141 à 168)       | 0,99<br>(0,89 à <b>1,1</b> )            | -                                               |
|        | Taux de séroconversion <sup>c</sup><br>(IC à 95 %) | 66 %<br>(63 à 69)               | 66 %<br>(62 à 70)        | -                                       | 0 %<br>(-5,5 à <b>4,5</b> )                     |
| B2     |                                                    | N = 1 009                       | N = 501                  |                                         |                                                 |
|        | MGT (IC à 95 %)                                    | 185<br>(171 à 200)              | 185<br>(166 à 207)       | 1<br>(0,87 à <b>1,14</b> )              | -                                               |
|        | Taux de séroconversion <sup>c</sup><br>(IC à 95 %) | 73 %<br>(70 à 76)               | 71 %<br>(67 à 75)        | -                                       | -2 %<br>(-6,5 à <b>3,2</b> )                    |

Abréviations : IC = intervalle de confiance, MGT = moyenne géométrique des titres.

**Critères de succès** : la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % sur le rapport des MGT (calculé comme comparateur MGT TIV1c/TIV2c divisé par MGT FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD) ne dépassant pas 1,5. La limite supérieure de l'IC à 95 % bilatéral sur la différence entre le TSC (calculé comme le comparateur de séroconversion TIV1c/TIV2c moins la séroconversion

FLUCELVAX® QUAD) ne dépassant pas 10 %.

<sup>a</sup> Les analyses sont menées avec les données du jour 22 pour les sujets ayant déjà été vaccinés et du jour 50 pour ceux n'ayant jamais été vaccinés.

<sup>b</sup> Le VAT1c est le vaccin de comparaison pour la non-infériorité des souches A/H1N1, A/H3N2 et B1; le VAT2c est le vaccin de comparaison pour la souche B2.

<sup>c</sup> Taux de séroconversion = pourcentage de sujets avec soit un titre IH prévacination < 1:10 et postvaccination ≥ 1:40, soit un titre IH prévacination ≥ 1:10 et au minimum un quadruplement pour le titre en anticorps IH postvaccination.

La définition de l'ensemble d'analyse PP dans l'étude V130\_03 est la même que celle dans l'étude V130\_01 (voir le tableau 12 plus haut). Population PP : 145 (12,5 %), 83 (14,0 %) et 79 (13,6 %) sujets admis dans les groupes FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD, VAT1c et VAT2c, respectivement, ont été exclus de ces derniers.

L'immunogénicité de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD a été évaluée chez des enfants âgés de 6 mois à moins de 4 ans dans une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à l'insu de l'observateur, menée aux États-Unis (Étude 5). Au cours de cette étude, les sujets ont reçu FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD ou un vaccin antigrippal quadrivalent (VAQ) de comparaison homologué aux États-Unis (FLUCELVAX VAQ N = 1 597, VAQ de comparaison N = 805). Pour l'ensemble de la population *per protocole*, l'âge moyen des sujets qui ont reçu FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD était de 29 mois; 49 % des sujets étaient de sexe féminin et 67 % des sujets étaient blancs, 27 % étaient noirs et < 1 % étaient asiatiques, Hawaïens ou autres insulaires du Pacifique et amérindiens ou originaires de l'Alaska. Vingt-six pour cent des sujets étaient d'origine hispanique. La réponse immunitaire à chacun des antigènes du vaccin a été évaluée 28 jours après la dernière vaccination.

Les critères d'évaluation de l'immunogénicité étaient la moyenne géométrique des titres (MGT) de la réponse des anticorps et le pourcentage de sujets qui ont obtenu une séroconversion, définis comme un titre IH ou MN prévacination < 1:10 et un titre post-vaccination ≥ 1:40 ou avec un titre IH ou MN prévacination ≥ 1:10 et au minimum un quadruplement du titre en anticorps IH sériques. Les MGT et les taux de séroconversion ont été mesurés par un test d'inhibition de l'héماغglutination (IH) pour les souches A/H1N1, B/Yamagata et B/Victoria et par un test de microneutralisation (MN) pour la souche A/H3N2.

FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD a été non inférieur au VAQ de comparaison. La non-infériorité a été établie pour les 4 souches grippales, comme évaluée par les ratios des MGT et les différences entre les pourcentages de sujets ayant obtenu une séroconversion 4 semaines après la vaccination.

Les données de non-infériorité observées sont résumées au tableau 15.

**Tableau 15 : Non-infériorité <sup>a</sup> de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD par rapport au vaccin antigrippal quadrivalent de comparaison chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 4 ans – ensemble d'analyse per protocole**

|        |                                                       | FLUCELVAX <sup>MD</sup><br>QUAD | VAQ de<br>comparaison  | Ratio entre les<br>groupes de vaccin | Différence entre les<br>groupes de vaccin |
|--------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|
| A/H1N1 |                                                       | N = 1 092                       | N = 575                |                                      |                                           |
|        | MGT (IC à 95 %)                                       | 78,0<br>(70,8, 86,0)            | 57,3<br>(50,8, 64,6)   | 0,73<br>(0,65, <b>0,84</b> )         | -                                         |
|        | Taux de<br>séroconversion <sup>b</sup> (IC<br>à 95 %) | 58,2 %<br>(55,3, 61,2)          | 46,8 %<br>(42,6, 51,0) | -                                    | -11,5<br>(-16,5, <b>-6,4</b> )            |
| A/H3N2 |                                                       | N = 1078                        | N = 572                |                                      |                                           |
|        | MGT (IC à 95 %)                                       | 23,1<br>(21,2, 25,1)            | 23,9<br>(21,6, 26,6)   | 1,04<br>(0,93, <b>1,16</b> )         | -                                         |

|            |                                                       |                        |                        |                              |                                 |
|------------|-------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------|---------------------------------|
|            | Taux de<br>séroconversion <sup>b</sup> (IC<br>à 95 %) | 27,6 %<br>(25,0, 30,4) | 30,8 %<br>(27,0, 34,7) | -                            | 3,1<br>(-1,4, <b>7,8</b> )      |
| B/Yamagata |                                                       | N = 1092               | N = 575                |                              |                                 |
|            | MGT (IC à 95 %)                                       | 35,6<br>(32,9, 38,6)   | 26,0<br>(23,5, 28,6)   | 0,73<br>(0,66, <b>0,81</b> ) | -                               |
|            | Taux de<br>séroconversion <sup>b</sup> (IC<br>à 95 %) | 46,5 %<br>(43,5, 49,5) | 31,7 %<br>(27,9, 35,6) | -                            | -14,9<br>(-19,6, <b>-10,0</b> ) |
| B/Victoria |                                                       | N = 1092               | N = 575                |                              |                                 |
|            | MGT (IC à 95 %)                                       | 22,4<br>(20,7, 24,2)   | 19,6<br>(17,8, 21,6)   | 0,88<br>(0,79, <b>0,97</b> ) | -                               |
|            | Taux de<br>séroconversion <sup>b</sup> (IC<br>à 95 %) | 30,3 %<br>(27,6, 33,1) | 24,4 %<br>(20,9, 28,1) | -                            | -6,0<br>(-10,3, <b>-1,4</b> )   |

**Abréviations :** MGT = moyenne géométrique des titres. IC = intervalle de confiance.

**Analyses :** Les MGT et les taux de séroconversion ont été mesurés par un test d'inhibition de l'hémagglutination (IH) pour les souches A/H1N1, B/Yamagata et B/Victoria et par un test de microneutralisation (MN) pour la souche A/H3N2, en utilisant des virus cibles dérivés de cellules.

**Critère de succès :** La limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % sur le rapport des MGT (VAQ de comparaison homologué aux États-Unis divisé par le GMT de FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD) ne dépasse pas 1,5. La limite supérieure de l'IC bilatéral à 95 % sur la différence entre la SC (calculée comme la séroconversion du VAQ de comparaison homologué aux États-Unis moins la séroconversion pour le FLUCELVAX<sup>MD</sup> QUAD) ne dépasse pas 10 %.

<sup>a</sup> Les analyses sont menées avec les données du jour 29 pour les sujets ayant déjà été vaccinés et du jour 57 pour ceux n'ayant jamais été vaccinés.

<sup>b</sup> Taux de séroconversion = pourcentage de sujets avec soit un titre prévacination < 1:10 et un titre post-vaccination ≥ 1:40 ou avec un titre prévacination ≥ 1:10 et au minimum un quadruplement pour le titre en anticorps post-vaccination.

Les moyennes géométriques et les ic à 95 % ont été calculés en utilisant les anti-logs des moyennes et l'ic à 95 % des paramètres d'immunogénicité transformés en log. les ic exacts basés sur la distribution binomiale ont été calculés pour les pourcentages. La différence entre les proportions des groupes de traitement a été déterminée et les ic à 95 % bilatéraux correspondants ont été calculés par la méthode de Miettinen-Nurminen. L'ensemble de l'analyse *per protocole* comprend tous les sujets de l'ensemble de la population analysée (epa) pour l'immunogénicité pour lesquels il n'y avait aucune déviation du protocole entraînant leur exclusion comme pouvant avoir un impact sur les résultats d'immunogénicité.

## 15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 Toxicologie non clinique

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour les humains d'après une étude de toxicité à doses répétées et une étude de toxicité sur la reproduction et le développement portant sur FLUCELVAX.

**Toxicologie générale :** Dans une étude de toxicité à doses répétées, des lapins mâles et femelles ont reçu 2 doses intramusculaires de vaccin trivalent (45 mcg d'HA/dose) à 1 semaine d'intervalle. Aucune donnée n'a montré une toxicité systémique et le vaccin trivalent a été bien toléré localement.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :** Dans une étude de la toxicité pour la

reproduction et le développement, l'effet d'antigènes dérivés de cultures cellulaires sur le développement embryofœtal et postnatal a été évalué chez des lapines gravides. Les lapines ont reçu un vaccin (45 mcg d'HA/dose) par injection intramusculaire 3 fois avant la gestation, pendant l'organogenèse (jour 7 de la gestation) et plus tard pendant la grossesse (jour 20 de la gestation) à 0,5 mL/lapine/injection (excédant d'environ 11 fois la dose projetée pour un humain adulte [60 mcg] selon le poids). Aucun effet indésirable n'a été observé sur l'accouplement, la fertilité des lapines, la grossesse, le développement embryofœtal et le développement postnatal. Il n'y a pas eu de malformation fœtale liée au vaccin ni de signe de tératogénicité.

La génotoxicité et le potentiel carcinogène n'ont pas été évalués.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### FLUCELVAX<sup>MD</sup>

#### Vaccin antigrippal, suspension pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de recevoir **FLUCELVAX<sup>MD</sup>**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce vaccin. Discutez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **FLUCELVAX<sup>MD</sup>**.

#### Pour quoi **FLUCELVAX<sup>MD</sup>** est-il utilisé?

**FLUCELVAX<sup>MD</sup>** est utilisé chez les adultes et les enfants de 6 mois et plus pour la prévention de l'influenza, plus communément appelée « grippe ».

La grippe est provoquée par une infection par des virus de la grippe spécifiques. De nouveaux types de virus de la grippe peuvent apparaître tous les ans. Le vaccin **FLUCELVAX<sup>MD</sup>** contient des fragments de trois différents types de virus de la grippe. Tous les ans, l'Organisation mondiale de la Santé décide quels sont les trois types de virus les plus appropriés pour être inclus dans le vaccin.

Cette saison (2025 – 2026), il s'agit de virus analogue à A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09, de virus analogue à A/District of Columbia/27/2023 (H3N2) et de virus analogue à B/Austria/1359417/2021.

Il est impossible de contracter la grippe à cause du vaccin, car le virus qu'il contient est mort et a été séparé en de petites particules non infectieuses.

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) encourage tous les Canadiens pouvant recevoir le vaccin annuel antigrippal à le faire.

Pour toute personne qui souhaite réduire son risque de contracter la grippe, il est recommandé de recevoir le vaccin contre la grippe tous les ans. **FLUCELVAX<sup>MD</sup>** a été utilisé par de nombreuses personnes pour réduire leur risque de contracter la grippe.

#### Comment **FLUCELVAX<sup>MD</sup>** agit-il?

Le vaccin **FLUCELVAX<sup>MD</sup>** agit en aidant votre corps à se protéger contre l'infection par les types de virus de la grippe contenus dans le vaccin. Le vaccin stimule la production par le corps de substances nommées anticorps. Les anticorps combattent le virus de la grippe. Si vous êtes vacciné, votre corps peut habituellement détruire rapidement les virus de la grippe correspondant à ceux contenus dans le vaccin lorsque vous entrez en contact avec eux, ce qui peut faire en sorte que vous n'attraperez pas la grippe.

Après la vaccination, il faut quelques semaines à votre corps pour développer complètement une protection efficace contre le virus de la grippe.

La protection contre la grippe nécessite généralement une dose du vaccin **FLUCELVAX<sup>MD</sup>**. Cependant, certains enfants de moins de 9 ans peuvent nécessiter deux doses (voir section Dose habituelle).

Comme pour tous les vaccins, une protection à 100 % ne peut pas être garantie.

### Quels sont les ingrédients dans FLUCELVAX<sup>MD</sup>?

Ingrédients médicinaux :

Chaque dose de 0,5 mL du vaccin contient 15 mcg d'hémagglutinine (HA) de chaque souche de virus de la grippe :

- Virus analogue à A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09 (A/Georgia/12/2022 CVR-167 (H1N1))
- Virus analogue à A/District of Columbia/27/2023 (H3N2) (A/Victoria/800/2024 CVR-289 (H3N2))
- Virus analogue à B/Austria/1359417/2021 (B/Singapore/WUH4618/2021)

Ingrédients non médicinaux :

- Bêta-propiolactone\*\*
- Bromure de cétyltriméthylammonium\*\*
- Chlorure de magnésium hexahydraté
- Chlorure de potassium
- Chlorure de sodium
- Dihydrogénophosphate de potassium
- Eau pour injections
- Phosphate disodique dihydraté
- Polysorbate 80\*\*
- Thimérosal

\* Le thimérosal n'est présent que dans les fioles multidoses.

\*\* Résidus

FLUCELVAX<sup>MD</sup> n'est pas fait à partir d'œufs, par conséquent il ne contient aucune protéine d'œuf.

Les composants de la seringue et de la fiole ne contiennent pas de latex. FLUCELVAX<sup>MD</sup> est considéré comme pouvant être utilisé de manière sécuritaire chez les personnes ayant une allergie au latex.

Les seringues préremplies de FLUCELVAX<sup>MD</sup> ne contiennent aucun agent de conservation ni antibiotique. La formulation en fiole multidose de FLUCELVAX<sup>MD</sup> contient un agent de conservation, mais aucun antibiotique.

### FLUCELVAX<sup>MD</sup> est disponible sous les formes posologiques suivantes :

FLUCELVAX<sup>MD</sup> est disponible sous forme de suspension pour injection intramusculaire en seringue unidose préremplie de 0,5 mL ou en fiole multidose de 5 mL.

### Ne prenez pas FLUCELVAX<sup>MD</sup> si :

- La vaccination est destinée à un enfant de moins de 6 mois. L'utilisation du vaccin FLUCELVAX<sup>MD</sup> n'est approuvée que pour les enfants de 6 mois et plus.
- Vous ou votre enfant avez ou avez eu une allergie à FLUCELVAX<sup>MD</sup> ou à un des ingrédients détaillés dans ce feuillet.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre FLUCELVAX<sup>MD</sup> 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, à vous ou à votre enfant, notamment :**

- **Si vous avez ou avez eu une réaction à la vaccination avec une ou plusieurs des manifestations suivantes :**
  - Réaction allergique grave
  - Difficultés à respirer
  - Gorge enflée
  - Perte de connaissance ou effondrement
  - Crise ou convulsions
  - Température élevée (plus de 38,5 °C)
  - Réaction cutanée importante au point d'injection, y compris des bleus importants
- **Si vous avez une infection ou que votre température est plus élevée que 38,5 °C.** Votre médecin pourrait choisir de reporter la vaccination jusqu'à ce que la maladie soit passée. Une maladie mineure comme un rhume ne constitue généralement pas une raison pour reporter la vaccination.
- **Si le traitement par certains médicaments a affaibli votre système immunitaire**
- **Si vous avez ou avez eu le syndrome de Guillain-Barré (SGB),** une maladie qui touche le système nerveux et provoque une paralysie.
- **Si vous êtes allergique à d'autres médicaments ou à d'autres substances.**
- **Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez.** Votre professionnel de la santé pourra discuter avec vous des risques et des bienfaits potentiels associés à l'administration de FLUCELVAX<sup>MD</sup> pendant que vous êtes enceinte ou que vous allaitez.
- **Si vous vous êtes évanoui ou si vous vous êtes senti faible lors d'une injection précédente.** Des évanouissements peuvent survenir après, voire même avant, toute vaccination. Des mesures appropriées doivent être prises pour éviter des blessures en cas de chute.

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

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec FLUCELVAX<sup>MD</sup> :**

Aucune donnée n'est disponible sur l'administration du FLUCELVAX<sup>MD</sup> avec d'autres vaccins.

**Comment prendre FLUCELVAX<sup>MD</sup> :**

L'administration de FLUCELVAX<sup>MD</sup> se fait par injection dans un muscle, en général dans le haut du bras.

**Dose habituelle :**

L'administration de FLUCELVAX<sup>MD</sup> est annuelle et se fait de la manière suivante :

- Pour les adultes et les enfants de 9 ans et plus : une injection de 0,5 mL.

Pour les enfants de 6 mois à moins de 9 ans qui reçoivent le vaccin antigrippal pour la première fois, il est recommandé d'administrer une dose de suivi (rappel) de FLUCELVAX<sup>MD</sup> 4 semaines après la première dose.

Si la dose de suivi est oubliée, discutez avec votre professionnel de la santé et cédez une autre visite dès que possible.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous avez, votre enfant ou une personne dont vous prenez soin a reçu trop de doses de FLUCELVAX<sup>MD</sup> ou l'avez/a reçu par erreur le vaccin par erreur, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FLUCELVAX<sup>MD</sup>?**

En recevant FLUCELVAX<sup>MD</sup>, vous ou votre enfant pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si vous ou votre enfant ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Voici une liste d'effets secondaires fréquents ou très fréquents de FLUCELVAX<sup>MD</sup>. La plupart d'entre eux sont légers et disparaissent rapidement. Si vous ou votre enfant ressentez des effets secondaires dérangeants, informez-en votre médecin :

- Douleur, rougeur, durcissement ou enflure au point d'injection
- Maux de tête
- Douleur aux muscles ou aux articulations
- Fatigue
- Nausées, vomissements, diarrhée
- Perte d'appétit
- Bleu
- Frissons

Les enfants plus jeunes peuvent aussi ressentir les effets secondaires fréquents ou très fréquents suivants :

- Sensibilité au site d'injection
- Irritabilité
- Somnolence
- Modification de l'appétit
- Fièvre

| <b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>                                                   |                                                  |                          |                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Symptôme / effet</b>                                                                                 | <b>Consultez votre professionnel de la santé</b> |                          | <b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b> |
|                                                                                                         | <b>Seulement si l'effet est grave</b>            | <b>Dans tous les cas</b> |                                                                                      |
| <b>RARE</b>                                                                                             |                                                  |                          |                                                                                      |
| <b>Anaphylaxie</b><br>Difficultés à respirer, étourdissements, pouls rapide et faible, éruption cutanée |                                                  | ✓                        |                                                                                      |
| <b>Réaction allergique</b><br>Éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire sur la peau, gonflement du   |                                                  | ✓                        |                                                                                      |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre                     |                                           |                   |                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Symptôme / effet                                                   | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|                                                                    | Seulement si l'effet est grave            | Dans tous les cas |                                                                               |
| visage, des lèvres, de la langue ou de toute autre partie du corps |                                           |                   |                                                                               |

Si vous ou votre enfant avez un symptôme ou un effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou effet qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

**Pour le grand public :** Si vous ou votre enfant 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 Seqirus 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/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et l'envoyer à votre unité de santé locale.

#### Entreposage :

Garder au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Éviter le gel. Garder à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser après la date de péremption. La fiole multidose doit être utilisée dans les 28 jours suivant le retrait initial de la première dose, et entre les utilisations, il faut la remettre dans les conditions d'entreposage recommandées.

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

#### Pour en savoir davantage au sujet de FLUCELVAX<sup>MD</sup> :

- 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 [www.seqirus.ca](http://www.seqirus.ca) ou en téléphonant au 1-855-358-8966.

Ce dépliant a été rédigé par Seqirus UK Limited, 29 Market Street, Level 3, Maidenhead, Berkshire, SL6 8AA, R.-U.

Dernière révision : 17 avril 2025