

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

SPIKEVAX^{MC} Bivalent
(Original / Omicron BA.4/5)

Elasomeran / davesomeran Vaccin ARNm

[Vaccin ARNm contre la COVID-19, Bivalent (Original / Omicron B.1.1.529 (BA.4/BA.5))]

Dispersion pour injection intramusculaire

Flacon multidose, 0,10 mg/mL

Agent d'immunisation active

Le vaccin SPIKEVAX Bivalent Original / Omicron BA.4/5 (elasomeran/davesomeran) est indiqué pour :

- L'immunisation active des personnes âgées de 6 ans et plus contre la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2).

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 a reçu une autorisation de mise en marché assortie de modalités que le titulaire de l'autorisation de mise en marché doit respecter pour vérifier la qualité, l'innocuité et l'efficacité continues du vaccin.

Les patients devraient être informés de la nature de l'autorisation. Pour de plus amples renseignements sur SPIKEVAX Bivalent (elasomeran/davesomeran) Original/Omicron BA.4/5, veuillez consulter le [portail des vaccins et traitements contre la COVID-19](#) de Santé Canada.

ModernaTX, Inc.
200 Technology Square
Cambridge, MA, États-Unis, 02139

Date d'autorisation initiale :
3 novembre 2022

Importé et distribué par :
Innomar Strategies, Inc.
3470 Superior Ct,
Oakville (Ontario) L6L 0C4

Date de révision :
18 mai 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 273747

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1. INDICATION	mai 2023
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	mai 2023
8. EFFETS INDÉSIRABLES	mai 2023
14. ESSAIS CLINIQUES	mai 2023

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.2.1 Schéma de vaccination pour les personnes âgées de 12 ans et plus.....	6
4.2.2 Schéma de vaccination pour les personnes âgées de 6 à 11 ans	7
4.3 Reconstitution.....	7
4.4 Administration	7
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement.....	11
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques	13

8.3	Effets indésirables moins fréquents des essais cliniques	32
8.4	Effets indésirables observés après la mise en marché	32
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	32
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	33
10.1	Mode d'action.....	33
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	33
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	34
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....		35
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	35
14	ESSAIS CLINIQUES.....	35
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	35
14.1.1	Dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original / Omicron BA.1) (participants âgés de ≥ 18 ans).....	36
14.1.2	SPIKEVAX - Participants âgés de 18 ans et plus	37
14.1.3	Adolescents âgés de 12 à 17 ans	39
14.1.4	Enfants âgés de 6 à 11 ans.....	39
14.1.5	Dose de rappel de SPIKEVAX (participants âgés de ≥ 18 ans)	39
14.1.6	Dose de rappel de SPIKEVAX (participants âgés de 12 à 17 ans)	40
14.1.7	Dose de rappel de SPIKEVAX (participants âgés de 6 à 11 ans)	40
14.2	Résultats de l'étude	40
14.2.1	Immunogénicité de la dose de rappel du vaccin SPIKEVAX Bivalent (Original / Omicron BA.1) chez les participants âgés de ≥ 18 ans	40
14.2.2	Efficacité de SPIKEVAX chez les participants âgés de ≥ 18 ans (d'après une date de fin de collecte des données le 21 novembre 2020).....	42
14.2.3	Efficacité et immunogénicité de SPIKEVAX chez les participants âgés de 12 à 17 ans (d'après une date limite de collecte des données le 8 mai 2021)	43
14.2.4	Efficacité et immunogénicité de SPIKEVAX chez les participants âgés de 6 à 11 ans (d'après une date limite de collecte des données le 10 novembre 2021).....	43
14.2.5	Immunogénicité de SPIKEVAX chez les participants âgés de ≥ 18 ans – après la dose de rappel	45
14.2.6	Immunogénicité de SPIKEVAX chez les participants âgés de 12 à 17 ans – après une dose de rappel	46
14.2.7	Immunogénicité de SPIKEVAX chez les participants âgés de 6 à 11 ans – après la dose de rappel	48
15	MICROBIOLOGIE.....	49

16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	50
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	51

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Le vaccin ARNm SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 (elasomeran / davesomeran) est indiqué à titre de dose de rappel pour l'immunisation active des personnes âgées de 6 ans et plus, contre la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2).

L'innocuité et l'efficacité d'une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 (elasomeran/davesomeran) vaccin ARNm pour les personnes âgées de 6 ans et plus ont été déduites des études sur l'administration d'une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original / Omicron BA.1) chez des personnes âgées de 18 ans et plus, ainsi que de données provenant d'études ayant évalué la série de la primovaccination et la vaccination de rappel par SPIKEVAX.

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) fournit des conseils supplémentaires sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19 au Canada. Veuillez consulter le document « Vaccin contre la COVID-19 : Guide canadien d'immunisation » et les énoncés en vigueur sur les vaccins.

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de SPIKEVAX Bivalent chez les individus de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir les sections [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [ESSAIS CLINIQUES](#)).

1.2 Personnes âgées

Les études cliniques portant sur SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) comprennent des participants âgés de 65 ans et plus, et leurs données sont prises en compte dans l'évaluation globale de l'innocuité et de l'efficacité de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 (elasomeran/davesomeran) vaccin ARNm (voir les sections [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [ESSAIS CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 est contre-indiqué chez les individus présentant une hypersensibilité à l'ingrédient actif ou à tout autre ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Au moment de l'autorisation, il n'y a aucune mise en garde ou précaution importantes connues associées à ce produit.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 est une dispersion pour injection intramusculaire qui doit être administrée par un professionnel de la santé formé à cet effet.

Personnes âgées de ≥ 12 ans : La dose de rappel par SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 consiste en une dose de 50 mcg.

Personnes âgées de 6 à 11 ans : La dose de rappel par SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 consiste en une dose de 25 mcg.

Tranche d'âge	Vaccination	Présentation	Couleur du capuchon du flacon	Couleur de la bordure de l'étiquette	Dose	Volume de la dose
12 ans et plus	Dose de rappel par SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5	0,10 mg/mL	Bleu roi	Gris	50 mcg	0,5 mL
6 à 11 ans	Dose de rappel par SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5	0,10 mg/mL	Bleu roi	Gris	25 mcg	0,25 mL

4.2 Dose recommandée et modification posologique

4.2.1 Schéma de vaccination pour les personnes âgées de 12 ans et plus

Dose de rappel

Une dose de rappel de 50 mcg de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 peut être administrée par voie intramusculaire au moins 4 mois après la fin de la série de la primovaccination et/ou la dose de rappel précédente chez les personnes de 12 ans ou plus.

Schéma de primovaccination

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 est indiqué uniquement pour les doses de rappel.

Pour plus de détails sur le schéma de primovaccination pour les personnes âgées de 12 ans et plus, veuillez voir la section 4.2 Dose recommandée et modification posologique de la monographie de produit de SPIKEVAX^{MC}.

4.2.2 Schéma de vaccination pour les personnes âgées de 6 à 11 ans

Dose de rappel

Une dose de rappel de 25 mcg de SPIKEVAX Bivalent peut être administrée par voie intramusculaire au moins 6 mois après la fin de la série de la primovaccination chez les personnes de 6 à 11 ans.

Schéma de primovaccination

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 est indiqué uniquement pour les doses de rappel.

Pour plus de détails sur le schéma de primovaccination pour les personnes âgées de 6 à 11 ans, veuillez voir la section 4.2 Dose recommandée et modification posologique de la monographie de produit de SPIKEVAX^{MC}.

4.3 Reconstitution

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 ne doit pas être reconstitué, ni mélangé avec d'autres produits médicaux ou dilué.

4.4 Administration

Utiliser une technique aseptique pour la préparation et l'administration.

Préparation

Les flacons multidoses de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 sont fournis sous la forme d'une dispersion congelée ne contenant aucun agent de conservation. Chaque flacon doit être décongelé avant l'administration.

Vaccination	Présentation	Volume du flacon	Nombre de doses de 0,5 mL	Nombre de doses de 0,25 mL
Dose de rappel par SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5	0,10 mg/mL	2,5 mL	5	10

Décongeler chaque flacon avant l'utilisation.

Présentation	Couleur du capuchon du flacon	Durée de décongélation dans des conditions de réfrigération entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F)	Durée de décongélation à température ambiante comprise entre 15 °C et 25 °C (59 °F et 77 °F)
0,10 mg/mL	Bleu roi	<ul style="list-style-type: none">2 heures <i>Après la décongélation, laisser le flacon à la température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.</i>	<ul style="list-style-type: none">45 minutes

Ne pas recongeler les flacons après la décongélation.

Agiter doucement le flacon en lui faisant décrire des cercles à l'horizontale, après la décongélation et entre chaque prélèvement. Ne pas secouer.

Administration

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 est une dispersion de couleur blanche à blanc cassé. Elle peut contenir des particules blanches ou translucides liées au produit. Procéder à une inspection visuelle des flacons de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 pour détecter des particules étrangères et/ou une altération de la coloration avant l'administration. Si l'une ou l'autre de ces observations est faite, le vaccin ne doit pas être administré.

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 doit être administré par voie intramusculaire (IM) seulement. Le site d'injection privilégié est le muscle deltoïde dans le haut du bras. Une aiguille de longueur $\geq 2,5$ cm (1 po) doit être utilisée, car les aiguilles $< 2,5$ cm (1 po) peuvent être de longueur insuffisante pour pénétrer le tissu musculaire chez certains adultes.

Ne pas injecter le vaccin par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique.

Au moyen d'une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon avec un tampon antiseptique à usage unique. Lors de chaque injection, utiliser une nouvelle aiguille et une nouvelle seringue stériles (de préférence une seringue et/ou une aiguille à faible espace mort) pour prélever du flacon chaque dose de vaccin. De préférence, percer le bouchon à un endroit différent à chaque fois.

Après ponction du flacon : La dose dans la seringue doit être utilisée dès que possible et pas plus de 24 heures après que l'étanchéité du flacon a été rompue (perforation par l'aiguille).

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 ne contient aucun agent de conservation. Dès que l'étanchéité du flacon est rompue, le flacon doit être jeté après 24 heures. Ne pas recongeler. Les flacons décongelés et les seringues remplies peuvent être manipulés dans des conditions de lumière ambiante. Toute quantité de vaccin non utilisée ou tout déchet doivent être mis au rebut conformément aux exigences locales.

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné du vaccin, la surveillance des fonctions vitales et le traitement symptomatique sont recommandés. Communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Dispersion (0,10 mg/mL) Elasomeran (ARNm) codant pour la forme pré-fusion stabilisée de la glycoprotéine du spicule du nouveau coronavirus de 2019 (SRAS-CoV-2), et imelasomeran	<ul style="list-style-type: none">• Acétate de sodium trihydraté• Acide acétique• Chlorhydrate de trométamol• Cholestérol• DSPC (1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine)• Lipide SM-102

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
	(ARNm) codant pour les formes pré-fusion stabilisées (K981P et V982P) de la glycoprotéine du spicule du SRAS-CoV-2 (variant Omicron B.1.1.529 [BA.4/BA.5]) Flacon multidose (2,5 mL)	<ul style="list-style-type: none"> • PEG2000 DMG, 1,2-dimyristoyl-rac-glycérol, méthoxy-polyéthylène glycol • Sucrose • Trométamol • Eau pour injection

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 est fourni sous la forme d'une dispersion congelée, sans agent de conservation et stérile, de couleur blanche à blanc cassé, pour injection intramusculaire. SPIKEVAX Bivalent contient une suspension de nanoparticules lipidiques (NPL) composées de deux acides ribonucléiques messagers (ARNm) codant pour la forme pré-fusion stabilisée de la glycoprotéine du spicule du virus SRAS-CoV-2 et les formes pré-fusion stabilisées de la glycoprotéine du spicule du variant omicron (K981P et V982P) et de quatre lipides, préparées avec les ingrédients non médicinaux énumérés dans le [Tableau 1](#). SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 ne contient aucun agent de conservation, aucun antibiotique, aucun adjuvant, et aucune substance d'origine humaine ou animale.

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 est fourni en flacons multidoses 10R en verre de type I munis d'un bouchon en élastomère chlorobutyle recouvert de FluroTec de 20 mm et d'un capuchon amovible en aluminium de 20 mm. Le bouchon du flacon ne contient pas de latex de caoutchouc naturel. Les flacons sont emballés dans une boîte secondaire contenant au total dix (10) flacons de vaccin SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 par boîte. Le flacon multidose à 0,10 mg/mL est fourni muni d'un capuchon amovible en plastique bleu roi et porte une étiquette au contour gris.

Afin d'assurer la traçabilité des vaccins pour la tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que pour la surveillance de l'innocuité, les professionnels de la santé doivent consigner l'heure et la date d'administration, la quantité de la dose administrée (le cas échéant), la région anatomique et la voie d'administration, le nom de marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date de péremption.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Comme pour n'importe quel vaccin, la vaccination par SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 peut ne pas protéger tous les individus qui reçoivent le vaccin.

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été signalés chez les personnes qui ont reçu SPIKEVAX (elasomèran). Comme pour n'importe quel vaccin, un traitement médical, la formation des vaccinateurs et une supervision post-vaccination appropriés doivent toujours être immédiatement accessibles en cas d'événement anaphylactique rare après l'administration de ce vaccin.

Les personnes recevant le vaccin doivent faire l'objet d'une observation pendant au moins 15 minutes après la vaccination; en cas de préoccupation particulière concernant une possible réaction au vaccin, la durée préférable est de 30 minutes.

Il ne faut pas administrer de doses subséquentes du vaccin aux personnes ayant présenté une réaction anaphylactique à une dose précédente de SPIKEVAX.

Cardiovasculaire

Myocardite et péricardite

De très rares cas de myocardite et/ou de péricardite à la suite de la vaccination par SPIKEVAX ont été signalés dans le cadre de l'utilisation après l'autorisation. Il y a un risque accru de myocardite et de péricardite après la vaccination par SPIKEVAX, en particulier dans la première semaine qui suit l'administration de la deuxième dose de la série de primovaccination ou la première dose de rappel chez les jeunes adultes de sexe masculin. Les données disponibles sur le suivi à court terme semblent indiquer que les symptômes disparaissent chez la plupart des personnes après un traitement standard et du repos, mais on ne dispose pas de données sur les séquelles à long terme. La décision d'administrer SPIKEVAX à une personne ayant des antécédents de myocardite ou de péricardite doit prendre en compte les circonstances cliniques de la personne.

Les professionnels de la santé sont avisés d'envisager la possibilité d'une myocardite et/ou d'une péricardite dans l'établissement d'un diagnostic différentiel si des personnes présentent une douleur thoracique, un essoufflement, des palpitations ou d'autres signes et symptômes de myocardite et/ou de péricardite à la suite de l'immunisation par un vaccin contre la COVID-19. Cela pourrait permettre un diagnostic et un traitement précoces. Il faut envisager une consultation en cardiologie pour la prise en charge et le suivi. Les personnes vaccinées doivent être invitées à consulter un médecin immédiatement si elles présentent des signes ou symptômes évocateurs de myocardite ou de péricardite, comme décrit ci-dessus.

Maladie aiguë

Il faut envisager de reporter la vaccination chez les individus présentant une affection fébrile grave ou une infection aiguë grave. Les personnes atteintes d'une maladie aiguë modérée ou grave doivent être vaccinées dès que leur état s'améliore.

Hématologique-Hémorragie

Comme pour les autres injections intramusculaires, SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 doit être administré avec prudence chez les individus atteints de troubles hémorragiques, comme l'hémophilie, ou ceux recevant actuellement un traitement anticoagulant, afin d'éviter le risque d'hématome après l'injection, et lorsque le bienfait potentiel de l'administration l'emporte clairement sur le risque.

Immunitaire

Les individus immunodéprimés, y compris ceux qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, pourraient avoir une réponse immunitaire diminuée au vaccin.

Syncope

La syncope (perte de connaissance) peut survenir après ou même avant la vaccination, en raison d'une réaction psychogène à l'injection à l'aide d'une aiguille. Des mesures doivent être mises en place pour éviter les blessures consécutives à l'évanouissement et pour prendre en charge les réactions syncopales.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité et l'efficacité de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 chez les femmes enceintes n'ont pas encore été établies.

Il existe un registre d'exposition pendant la grossesse qui surveille les issues de grossesse chez les femmes exposées à SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 durant la grossesse. On encourage les femmes qui seraient vaccinées à l'aide de ce vaccin pendant la grossesse à s'inscrire au registre en composant le 1 866 MODERNA (1 866 663-3762).

7.1.2 Allaitement

On ignore si SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il faut prendre en considération les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé, ainsi que la nécessité clinique de l'immunisation contre la COVID-19 chez la mère.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas encore été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques menées avec SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 comprennent des participants âgés de 65 ans et plus, et leurs données contribuent à l'évaluation globale de l'innocuité et de l'efficacité de ce vaccin de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 (elasomèran/davesomèran) vaccin ARNm (voir les sections [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [ESSAIS CLINIQUES](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité et l'efficacité d'une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 (elasomèran/davesomèran) vaccin ARNm pour les personnes âgées de 6 ans et plus ont été déduites des études sur l'administration d'une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original / Omicron BA.1) chez des personnes âgées de 18 ans et plus, ainsi que de données provenant d'études ayant évalué la série de primovaccination et la vaccination de rappel par SPIKEVAX.

Le profil d'innocuité de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) chez les participants âgés de 18 ans présenté ci-dessous est basé sur les données obtenues lors d'une étude ouverte de phase 2/3 en cours, menée auprès de participants âgés de 18 ans et plus (ARNm-1273-P205). Dans cette étude, 437 participants ont reçu la dose de rappel de 50 mcg du vaccin SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) (ARNm-1273.214, contenant 25 mcg d'elasomèran et 25 mcg d'imelasomèran), et 377 participants ont reçu la dose de rappel de 50 mcg du vaccin SPIKEVAX original (ARNm-1273).

Dans l'ensemble, la fréquence des effets indésirables mentionnés spontanément après la dose de rappel

de SPIKEVAX Bivalent de 50 mcg a été semblable à celle observée après la dose de rappel de 50 mcg du vaccin SPIKEVAX (elasomeran) original. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés après la dose de rappel de 50 mcg du vaccin SPIKEVAX Bivalent étaient la douleur (77,3 %), la fatigue (54,9 %), céphalées (43,9 %), la myalgie (39,6 %), l'arthralgie (31,1 %) et l'enflure ou la sensibilité axillaire (17,4 %). La durée médiane des effets indésirables locaux et systémiques était de 2 jours. L'effet indésirable le plus fréquent après la dose de rappel de 50 mcg de SPIKEVAX était la fatigue (51,4 %), les céphalées (41,1 %), la myalgie (38,6 %) et l'arthralgie (31,7 %). La durée médiane des effets indésirables locaux et systémiques était de 2 jours.

Dans l'ensemble, après la dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent de 50 mcg et la dose de rappel de 50 mcg du vaccin SPIKEVAX original, on a observé un taux plus élevé d'effets indésirables sollicités chez les sujets plus jeunes. L'incidence de la douleur, de l'érythème, de l'enflure/induration, de la lymphadénopathie (enflure/sensibilité axillaire), de la fatigue, des céphalées, de la myalgie, de l'arthralgie et des nausées/vomissements a été plus élevée chez les adultes âgés de 18 à 64 ans que chez ceux âgés de 65 ans et plus (voir le [Tableau 2](#), le [Tableau 3](#), le [Tableau 4](#) et le [Tableau 5](#) respectivement).

L'innocuité et l'efficacité d'une dose de rappel du vaccin ARNm SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 (elasomeran / davesomeran) pour les personnes âgées de 6 à 17 ans sont déduites d'études portant sur une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) chez des personnes âgées de 18 ans et plus, ainsi que de données provenant d'études ayant évalué la série de primovaccination et la vaccination de rappel par SPIKEVAX.

Les données sur l'innocuité chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) ont été recueillies dans le cadre d'un essai clinique de phase 2/3 randomisé, à l'insu de l'observateur et contrôlé par placebo (étude P203, NCT04649151) encore en cours, mené aux États-Unis auprès de 3 726 participants ayant reçu au moins une dose de SPIKEVAX (elasomeran) (n = 2 486) ou d'un placebo (n = 1 240). Dans l'ensemble, des effets indésirables sollicités ont été signalés plus souvent chez les adolescents du groupe ayant reçu le vaccin que chez les adolescents du groupe ayant reçu le placebo, quelle que soit la dose. Les effets indésirables les plus souvent signalés chez les sujets adolescents ont été une douleur au point d'injection (97,2 %), des céphalées (78,4 %), de la fatigue (75,2 %), une myalgie (54,3 %) et des frissons (49,1 %) (voir le [Tableau 11](#) et le [Tableau 12](#)).

Cette étude est passée à une étude ouverte de phase 2/3 dans laquelle 1 364 participants âgés de 12 à 17 ans ont reçu une dose de rappel de Spikevax au moins 5 mois après la deuxième dose de la série de primovaccination. Les effets indésirables locaux sollicités les plus fréquemment signalés étaient la douleur (91 %) et l'enflure ou la sensibilité axillaire (28 %). Les effets indésirables locaux systémiques sollicités les plus fréquemment signalés étaient de la fatigue (59 %), des céphalées (57 %), une myalgie (40 %), des frissons (31 %) et une arthralgie (24 %).

Les données sur l'innocuité chez les enfants (de 6 à 11 ans) ont été recueillies dans un essai clinique en cours de phase 2/3 en deux parties (étude P204, NCT04796896) mené aux États-Unis et au Canada. La partie 1 est une phase ouverte de l'essai, portant sur l'innocuité, la sélection de la dose et l'immunogénicité et comprenant 380 participants ayant reçu au moins une dose (0,25 mL, 50 mcg) de SPIKEVAX. La partie 2 est la phase contrôlée par placebo, évaluant l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité, et elle comprenait 4 002 participants âgés de 6 à 11 ans ayant reçu au moins une dose (0,25 mL, 50 mcg) de SPIKEVAX (n = 3 007) ou de placebo (n = 995), et 2 988 participants ayant reçu SPIKEVAX et 973 participants ayant reçu le placebo avaient reçu la dose 2. Aucun des participants de la partie 1 n'a participé à la partie 2.

Dans l'ensemble, des effets indésirables sollicités ont été signalés plus fréquemment chez les enfants dans le groupe recevant le vaccin que chez ceux du groupe recevant le placebo. Les effets indésirables le plus souvent signalés chez les enfants âgés de 6 à 11 ans après l'administration de la série de primovaccination dans le cadre de la partie 2 étaient la douleur au point d'injection (94,8 %), la fatigue (64,5 %), les céphalées (54,3 %), les frissons (30,3 %) et la myalgie (28,2 %) (voir le Tableau 13 et le Tableau 14).

Le protocole de l'étude a été modifié pour inclure une phase ouverte de dose de rappel qui comprenait 1 294 participants âgés de 6 à 11 ans ayant reçu une dose de rappel de Spikevax au moins 6 mois après la deuxième dose de la série de primovaccination. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été signalé dans le cadre de la partie ouverte de l'étude.

8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques

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

Dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1)

Participants âgés de 18 ans et plus

Effets indésirables sollicités

L'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) sont évaluées dans le cadre d'une étude ouverte de phase 2/3 en cours menée auprès de participants âgés de 18 ans et plus (ARNm-1273-P205). Dans cette étude, 437 participants ont reçu la dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent de 50 mcg (ARNm-1273.214, contenant 25 mcg d'elasomèran et 25 mcg d'imelasomèran), et 377 participants ont reçu la dose de rappel du vaccin SPIKEVAX original de 50 mcg (ARNm-1273). Les participants ont été suivis pendant une durée médiane de 43 jours et de 57 jours après avoir reçu la dose de rappel de 50 mcg de SPIKEVAX Bivalent et la dose de rappel de 50 mcg de SPIKEVAX, respectivement.

Les effets indésirables sollicités ont été recueillis du jour 1 au jour 7 et signalés par les participants dans un journal électronique après chaque dose, ainsi que sur des cahiers d'observation électroniques. La réactogénicité observée dans le cas des effets indésirables locaux et systémiques était semblable dans les deux groupes, 380 (87 %) participants dans le groupe ayant reçu l'ARNm-1273.214 et 301 (85 %) participants dans le groupe ayant reçu l'ARNm-1273 ont présenté au moins un effet indésirable (EI) sollicité. La fréquence des EI de grade 3 était de 8,0 % dans les deux groupes. On n'a rapporté aucun EI sollicité de grade 4 dans l'un ou l'autre des groupes. Les effets indésirables sollicités locaux et systémiques sont présentés dans les [Tableau 2](#), [Tableau 3](#), [Tableau 4](#) et [Tableau 5](#), respectivement.

Tableau 2 – Résumé des effets indésirables locaux sollicités dans les 7 jours suivant l'injection, par grade – 2^e dose de rappel : ARNm-1273.214, ARNm-1273 – Participants âgés de 18 à 64 ans (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée*)

El local sollicité	2 ^e dose de rappel	
	Groupe recevant SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) (ARNm-1273.214) 50 mcg N = 263 n (%)	Groupe SPIKEVAX (ARNm-1273) 50 mcg N = 211 n (%)
Douleur		
Tout grade	231 (87,8)	175 (82,9)
Grade 3 ^a	2 (0,8)	4 (1,9)
Érythème		
Tout grade	20 (7,6)	10 (4,7)
Grade 3 ^b	7 (2,7)	1 (0,5)
Enflure/induration		
Tout grade	22 (8,4)	15 (7,1)
Grade 3 ^b	4 (1,5)	2 (0,9)
Enflure/sensibilité axillaire		
Tout grade	56 (21,3)	39 (18,5)
Grade 3 ^c	0 (0)	4 (1,9)

* Ensemble des analyses de l'innocuité sollicitée : tous les participants ayant reçu une dose et ayant contribué aux données des effets indésirables sollicités.

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N

N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.

^a Douleur – Grade 3 : toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes

^b Érythème et enflure/induration – Grade 3 : > 100 mm/> 10 cm

^c Enflure/sensibilité axillaire consignée comme effet indésirable local sollicité (c.-à-d. lymphadénopathie : enflure ou sensibilité axillaire localisée, homolatérale au bras utilisé pour la vaccination) – Grade 3 : toute utilisation d'analgésique sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes

Tableau 3 – Résumé des participants présentant des effets indésirables locaux sollicités dans les 7 jours suivant l'injection, par grade – 2^e dose de rappel : ARNm-1273.214, ARNm-1273 – Participants âgés de 65 ans et plus (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée*)

El local sollicité	2 ^e dose de rappel	
	Groupe SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) (ARNm-1273.214) 50 mcg N = 174 n (%)	Groupe SPIKEVAX (ARNm-1273) 50 mcg N = 140 n (%)
Douleur		
Tout grade	107 (61,5)	94 (67,1)
Grade 3 ou 4 ^a	2 (1,1)	0 (0)
Érythème		
Tout grade	10 (5,7)	3 (2,1)
Grade 3 ^b	2 (1,1)	1 (0,7)
Enflure/induration		
Tout grade	8 (4,6)	8 (5,7)
Grade 3 ^b	1 (0,6)	3 (2,1)

El local sollicité	2 ^e dose de rappel	
	Groupe SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) (ARNm-1273.214) 50 mcg N = 174 n (%)	Groupe SPIKEVAX (ARNm-1273) 50 mcg N = 140 n (%)
Enflure/sensibilité axillaire		
Tout grade	20 (11,5)	15 (10,7)
Grade 3 ^c	1 (0,6)	0 (0)

* Ensemble des analyses de l'innocuité sollicitée : tous les participants ayant reçu une dose et ayant contribué aux données des effets indésirables sollicités.

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N

N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.

^a Douleur – Grade 3 : toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes

^b Érythème et enflure/induration – Grade 3 : > 100 mm/> 10 cm

^c Enflure/sensibilité axillaire consignée comme effet indésirable local sollicité (c.-à-d. lymphadénopathie : enflure ou sensibilité axillaire localisée, homolatérale au bras utilisé pour la vaccination) – Grade 3 : toute utilisation d'analgésique sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes

Tableau 4 – Résumé des participants présentant des effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant l'injection, par grade – 2^e dose de rappel : ARNm-1273.214, ARNm-1273 – Participants âgés de 18 à 64 ans (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée*)

El systémique sollicité	2 ^e dose de rappel	
	Groupe recevant SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) (ARNm-1273.214) 50 mcg N = 263 n (%)	Groupe SPIKEVAX (ARNm-1273) 50 mcg N = 263 n (%)
Fatigue		
Tout grade	154 (58,6)	115 (54,5)
Grade 3 ^a	10 (3,8)	7 (3,3)
Céphalées		
Tout grade	129 (49,0)	100 (47,4)
Grade 3 ^b	4 (1,5)	1 (0,5)
Myalgie		
Tout grade	113 (43,0)	90 (42,7)
Grade 3 ^a	9 (3,4)	8 (3,8)
Arthralgie		
Tout grade	87 (33,1)	69 (32,7)
Grade 3 ^a	3 (1,1)	2 (0,9)
Frissons		
Tout grade	64 (24,3)	54 (25,6)
Grade 3 ^c	1 (0,4)	0 (0,0)
Nausées/vomissements		
Tout grade	35 (13,3)	27 (12,8)
Grade 3 ^d	0 (0,0)	0 (0,0)
Fièvre		
Tout grade	10 (3,8)	10 (4,7)
Grade 3 ^e	1 (0,4)	0 (0)
Utilisation d'antipyrétiques ou d'analgésiques	104 (39,5)	67 (31,8)

* Ensemble des analyses de l'innocuité sollicitée : tous les participants ayant reçu une dose et ayant contribué aux données des effets indésirables sollicités.

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N

N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.

^a Fatigue, myalgie, arthralgie de grade 3 : définies comme significatives; empêchant les activités quotidiennes.

^b Céphalées de grade 3 : définies comme significatives; toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance ou empêchant les activités quotidiennes.

^c Frissons de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes et nécessitant une intervention médicale.

^d Nausées/vomissements de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes, nécessitant une hydratation par intraveineuse en soins externes.

^e Fièvre de grade 3 : définie comme $\geq 39,0\text{ }^{\circ}\text{C} - \leq 40,0\text{ }^{\circ}\text{C} / \geq 102,1\text{ }^{\circ}\text{F} - \leq 104,0\text{ }^{\circ}\text{F}$.

Tableau 5 – Résumé des participants présentant des effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant l'injection, par grade – 2^e dose de rappel : ARNm-1273.214, ARNm-1273 – Participants âgés de 65 ans et plus (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée)

EI systémique sollicité	2 ^e dose de rappel	
	Groupe SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) (ARNm-1273.214) 50 mcg N = 174 n (%)	Groupe SPIKEVAX (ARNm-1273) 50 mcg N = 140 n (%)
Fatigue		
Tout grade	86 (49,4)	65 (46,8)
Grade 3 ^a	5 (2,9)	4 (2,9)
Céphalées		
Tout grade	63 (36,2)	44 (31,7)
Grade 3 ^b	1 (0,6)	1 (0,7)
Myalgie		
Tout grade	60 (34,5)	45 (32,4)
Grade 3 ^a	1 (0,6)	5 (3,6)
Arthralgie		
Tout grade	49 (28,2)	42 (30,2)
Grade 3 ^a	1 (0,6)	1 (0,7)
Frissons		
Tout grade	40 (23,0)	20 (14,4)
Grade 3 ^c	0 (0,0)	1 (0,7)
Nausées/vomissements		
Tout grade	10 (5,7)	8 (5,8)
Grade 3 ^d	1 (0,6)	0 (0,0)
Fièvre		
Tout grade	9 (5,2)	2 (1,4)
Grade 3 ^e	0 (0,0)	0 (0,0)
Utilisation d'antipyrétiques ou d'analgésiques	46 (26,4)	40 (28,6)

* Ensemble des analyses de l'innocuité sollicitée : tous les participants ayant reçu une dose et ayant contribué aux données des effets indésirables sollicités.

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N

N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.

^a Fatigue, myalgie, arthralgie de grade 3 : définies comme significatives; empêchant les activités quotidiennes.

^b Céphalées de grade 3 : définies comme significatives; toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance ou empêchant les activités quotidiennes.

^c Frissons de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes et nécessitant une intervention médicale.

^d Nausées/vomissements de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes, nécessitant une hydratation par intraveineuse en soins externes.

^e Fièvre de grade 3 : définie comme $\geq 39,0\text{ }^{\circ}\text{C} - \leq 40,0\text{ }^{\circ}\text{C} / \geq 102,1\text{ }^{\circ}\text{F} - \leq 104,0\text{ }^{\circ}\text{F}$.

Tableau 6 – Résumé des participants présentant des effets indésirables sollicités dans les 7 jours suivant l’injection, par grade et par antécédents d’infection au SRAS-CoV-2 – 2^e dose de rappel : ARNm-1273.214, ARNm-1273 (ensemble d’analyse de l’innocuité sollicitée)

Effet indésirable sollicité Catégorie Grade*	2 ^e dose de rappel			
	Groupe SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) (ARNm-1273.214) 50 µg		Groupe SPIKEVAX (ARNm-1273) 50 µg	
	Antécédents d’infection au SRAS-CoV-2 avant le rappel		Antécédents d’infection au SRAS-CoV-2 avant le rappel	
	Négatif (N = 340) n (%)	Positif (N = 96) n (%)	Négatif (N = 250) n (%)	Positif (N = 92) n (%)
Effets indésirables sollicités – N1	340	96	250	92
Effet indésirable sollicité, tout grade	299 (87,9)	80 (83,3)	217 (86,8)	77 (83,7)
IC à 95 %	84,0, 91,2	74,4, 90,2	82,0, 90,7	74,5, 90,6
Grade 3	29 (8,5)	6 (6,3)	24 (9,6)	4 (4,3)
Effets indésirables locaux sollicités – N1	340	96	250	92
Effets indésirables locaux sollicités, tout grade	272 (80,0)	74 (77,1)	200 (80,0)	73 (79,3)
IC à 95 %	75,3, 84,1	67,4, 85,0	74,5, 84,8	69,6, 87,1
Grade 3	14 (4,1)	1 (1,0)	9 (3,6)	3 (3,3)
Douleur – N1	340	96	250	92
Tout grade	265 (77,9)	72 (75,0)	193 (77,2)	71 (77,2)
Grade 3	4 (1,2)	0	3 (1,2)	1 (1,1)
Érythème (rougeur)^a – N1	340	96	250	92
Tout grade	27 (7,9)	3 (3,1)	10 (4,0)	3 (3,3)
Grade 3	8 (2,4)	1 (1,0)	1 (0,4)	1 (1,1)
Enflure (induration) – N1	340	96	250	92
Tout grade	26 (7,6)	4 (4,2)	19 (7,6)	4 (4,3)
Grade 3	5 (1,5)	0	5 (2,0)	0
Enflure ou sensibilité axillaire – N1	340	96	250	92
Tout grade	58 (17,1)	18 (18,8)	35 (14,0)	18 (19,6)
Grade 3	1 (0,3)	0	3 (1,2)	1 (1,1)
Effets indésirables systémiques sollicités – N1	340	96	250	92
Effets indésirables systémiques sollicités, tout grade	244 (71,8)	63 (65,6)	171 (68,4)	57 (62,0)
IC à 95 %	66,7, 76,5	55,2, 75,0	62,2, 74,1	51,2, 71,9
Grade 3	19 (5,6)	5 (5,2)	15 (6,0)	1 (1,1)
Fièvre^b – N1	339	96	250	92
Tout grade	16 (4,7)	3 (3,1)	10 (4,0)	2 (2,2)
Grade 3	1 (0,3)	0	0	0
Céphalées – N1	340	96	250	92
Tout grade	154 (45,3)	38 (39,6)	106 (42,4)	37 (40,2)
Grade 3	5 (1,5)	0	2 (0,8)	0
Fatigue – N1	340	96	250	92
Tout grade	194 (57,1)	46 (47,9)	134 (53,6)	42 (45,7)
Grade 3	11 (3,2)	4 (4,2)	10 (4,0)	1 (1,1)

Effet indésirable sollicité Catégorie Grade*	2 ^e dose de rappel			
	Groupe SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) (ARNm-1273.214) 50 µg		Groupe SPIKEVAX (ARNm-1273) 50 µg	
	Antécédents d'infection au SRAS-CoV-2 avant le rappel		Antécédents d'infection au SRAS-CoV-2 avant le rappel	
	Négatif (N = 340) n (%)	Positif (N = 96) n (%)	Négatif (N = 250) n (%)	Positif (N = 92) n (%)
Myalgie – N1	340	96	250	92
Tout grade	137 (40,3)	36 (37,5)	93 (37,2)	40 (43,5)
Grade 3	10 (2,9)	0	13 (5,2)	0
Arthralgie – N1	340	96	250	92
Tout grade	110 (32,4)	26 (27,1)	80 (32,0)	29 (31,5)
Grade 3	4 (1,2)	0	3 (1,2)	0
Nausées/vomissements – N1	340	96	250	92
Tout grade	36 (10,6)	9 (9,4)	25 (10,0)	10 (10,9)
Grade 3	0	1 (1,0)	0	0
Frissons – N1	340	96	250	92
Tout grade	86 (25,3)	18 (18,8)	58 (23,2)	15 (16,3)
Grade 3	1 (0,3)	0	1 (0,4)	0

Abréviations : IC = intervalle de confiance; SRAS-CoV-2 = coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2.

*Aucun effet indésirable de grade 4 n'a été observé.

N1 = nombre de participants exposés ayant soumis des données pour l'événement. Tout = Grade 1 ou plus. Les pourcentages sont basés sur le nombre de participants ayant soumis une donnée pour l'événement (N1). L'IC à 95 % est calculé à l'aide de la méthode de Clopper-Pearson.

^a Le grade de toxicité de l'érythème (rougeur) est défini comme suit : grade 1 = 25 à 50 mm; grade 2 = 51 à 100 mm; grade 3 = plus que 100 mm.

^b Le grade de toxicité de la fièvre est défini comme suit : grade 1 = 38 à 38,4 °C; grade 2 = 38,5 à 38,9 °C; grade 3 = 39 à 40 °C.

Dans l'ensemble, on n'a noté aucune différence ou préoccupation liée à l'innocuité dans les effets indésirables sollicités d'après les antécédents d'infection au SRAS-CoV-2 avant l'administration du rappel. La fréquence des EI locaux sollicités était semblable entre les participants qui avaient des antécédents d'infection par le SRAS-CoV-2 avant le rappel (74/96 [77,1 %]) et les participants qui n'avaient pas d'antécédents d'infection par le SRAS-CoV-2 avant le rappel (272/340 [80,0 %]).

Événements indésirables mentionnés spontanément

Il n'y a pas eu de différence clinique importante dans les événements mentionnés spontanément qui sont survenus dans les 28 jours suivant l'administration du vaccin chez les participants qui ont reçu la dose de rappel de 50 mcg de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1, ARNm-1273.214) et les participants qui ont reçu la dose de rappel du vaccin SPIKEVAX original (ARNm-1273) de 50 mcg. Un total de 81 participants sur 437 (18,5 %) dans le groupe SPIKEVAX Bivalent ont signalé des événements spontanément, peu importe le lien avec le vaccin, comparativement à 78/377 participants (20,7 %) dans le groupe SPIKEVAX.

Dans les deux groupes, la majorité des événements mentionnés spontanément correspondaient à des événements de réactogénicité. Les effets indésirables mentionnés spontanément rapportés le plus souvent dans les 28 jours suivant l'administration de la dose de rappel de 50 mcg de SPIKEVAX Bivalent, indépendamment du lien de causalité, étaient la fatigue (11/437 [2,5 %]), les céphalées et l'arthralgie

(7/437 [1,6 %] chacun). Les effets indésirables mentionnés spontanément rapportés le plus souvent dans les 28 jours suivant l'administration de la dose de rappel de 50 mcg de SPIKEVAX, indépendamment du lien de causalité, étaient la fatigue (12/377 [3,2 %]), l'infection des voies respiratoires supérieures (9/377 [2,4 %]) et l'infection par un coronavirus (c.-à-d. par un autre coronavirus que le SRAS-CoV-2) (8/377 [2,1 %]). Aucun décès n'a été signalé dans les deux groupes de l'étude.

Des événements indésirables graves (EIG) ont été signalés chez 0,5 % (2/437) des sujets qui ont reçu la dose de rappel de 50 mcg de SPIKEVAX Bivalent et 0,3 % (1/377) des sujets ayant reçu la dose de rappel de 50 mcg du vaccin SPIKEVAX original, dans les 28 jours suivant la vaccination. Jusqu'à la date limite de collecte des données (27 avril 2022), un EIG supplémentaire est survenu dans le groupe recevant la dose de rappel de 50 mcg de SPIKEVAX Bivalent.

Série de primovaccination de SPIKEVAX (vaccin original)

Participants âgés de 18 ans et plus

Effets indésirables sollicités

Le profil d'innocuité présenté ci-dessous est fondé sur les données obtenues lors d'une étude clinique de phase 3 contrôlée par placebo sur SPIKEVAX (elasomeron) en cours, incluant des sujets âgés de ≥ 18 ans, dans laquelle des cohortes prédéterminées de sujets qui étaient, soit âgés de ≥ 65 ans, soit âgés de 18 ans à 64 ans, et souffrant de comorbidités multiples, ont été incluses. Au moment de l'analyse, l'ensemble de l'analyse de l'innocuité comptait au total 30 351 sujets ayant reçu au moins une dose de SPIKEVAX (n = 15 181) ou du placebo (n = 15 170). Les sujets ont été suivis pendant une durée médiane de 92 jours après la première injection et de 63 jours après la deuxième injection.

Les effets indésirables sollicités ont été recueillis du jour 1 au jour 7 et signalés par les participants dans un journal électronique après chaque dose, ainsi que sur des cahiers d'observation électroniques. Les effets indésirables locaux et systémiques sollicités sont présentés dans le [Tableau 7](#), le [Tableau 8](#), le [Tableau 9](#) et le [Tableau 10](#), respectivement.

Tableau 7 – Effets indésirables locaux sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 18 à 64 ans (ensemble d'analyse de l'innocuité*)

EI local sollicité	Dose 1		Dose 2	
	Groupe SPIKEVAX 100 mcg N = 11 406 n (%)	Groupe placebo N = 11 407 n (%)	Groupe SPIKEVAX 100 mcg N = 10 985 n (%)	Groupe placebo N = 10 918 n (%)
Douleur				
Tout grade	9 908 (86,9)	2 177 (19,1)	9 873 (89,9)	2 040 (18,7)
Grade 3 ou 4 ^a	366 (3,2)	23 (0,2)	506 (4,6)	22 (0,2)
Érythème				
Tout grade	344 (3,0)	47 (0,4)	982 (8,9)	43 (0,4)
Grade 3 ou 4 ^b	34 (0,3)	11 (< 0,1)	210 (1,9)	12 (0,1)
Enflure/induration				
Tout grade	767 (6,7)	34 (0,3)	1 389 (12,6)	36 (0,3)
Grade 3 ou 4 ^b	62 (0,5)	3 (< 0,1)	182 (1,7)	4 (< 0,1)

EI local sollicité	Dose 1		Dose 2	
	Groupe SPIKEVAX 100 mcg N = 11 406 n (%)	Groupe placebo N = 11 407 n (%)	Groupe SPIKEVAX 100 mcg N = 10 985 n (%)	Groupe placebo N = 10 918 n (%)
Enflure/sensibilité axillaire				
Tout grade	1 322 (11,6)	567 (5,0)	1 775 (16,2)	470 (4,3)
Grade 3 ou 4 ^c	37 (0,3)	13 (0,1)	46 (0,4)	11 (0,1)

* Ensemble des analyses de l'innocuité : tous les participants randomisés ayant reçu ≥ 1 dose du vaccin ou du traitement témoin.
n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N

N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.

^a Douleur – Grade 3 : toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes; Grade 4 : nécessite une visite aux urgences ou une hospitalisation

^b Érythème et enflure/induration – Grade 3 : > 100 mm/> 10 cm; Grade 4 : nécrose/dermatite exfoliatrice

^c Enflure/sensibilité axillaire consignée comme effet indésirable local sollicité (c.-à-d. lymphadénopathie : enflure ou sensibilité axillaire localisée, homolatérale au bras utilisé pour la vaccination) – Grade 3 : toute utilisation d'analgésique sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes; Grade 4 : nécessite une visite aux urgences ou une hospitalisation

Tableau 8 – Effets indésirables locaux sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 65 ans et plus (ensemble d'analyse de l'innocuité*)

EI local sollicité	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg N = 3 762 n (%)	Groupe recevant le placebo N = 3 748 n (%)	Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg N = 3 692 n (%)	Groupe recevant le placebo N = 3 648 n (%)
Douleur				
Tout grade	2 782 (74,0)	481 (12,8)	3 070 (83,2)	437 (12,0)
Grade 3 ou 4 ^a	50 (1,3)	32 (0,9)	98 (2,7)	18 (0,5)
Érythème				
Tout grade	86 (2,3)	20 (0,5)	275 (7,5)	13 (0,4)
Grade 3 ou 4 ^b	8 (0,2)	2 (< 0,1)	77 (2,1)	3 (< 0,1)
Enflure/induration				
Tout grade	165 (4,4)	18 (0,5)	400 (10,8)	13 (0,4)
Grade 3 ou 4 ^b	20 (0,5)	3 (< 0,1)	72 (2,0)	7 (0,2)
Enflure/sensibilité axillaire				
Tout grade	231 (6,1)	155 (4,1)	315 (8,5)	97 (2,7)
Grade 3 ou 4 ^c	12 (0,3)	14 (0,4)	21 (0,6)	8 (0,2)

* Ensemble des analyses de l'innocuité : tous les participants randomisés ayant reçu ≥ 1 dose du vaccin ou du traitement témoin.
n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N

N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.

^a Douleur - Grade 3 : toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes; Grade 4 : nécessite une visite aux urgences ou une hospitalisation

^b Érythème et enflure/induration - Grade 3 : > 100 mm/> 10 cm; Grade 4 : nécrose/dermatite exfoliatrice

^c Enflure/sensibilité axillaire signalée comme effet indésirable local sollicité (c.-à-d. lymphadénopathie : enflure ou sensibilité axillaire localisée, homolatérale au bras utilisé pour la vaccination) - Grade 3 : toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes; Grade 4 : nécessite une visite aux urgences ou une hospitalisation.

Tableau 9 – Effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 18 à 64 ans (ensemble d'analyse de l'innocuité*)

El systémique sollicité	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg N = 11 406 n (%)	Groupe recevant le placebo n (%) N = 11 407 n (%)	Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg N = 10 985 n (%)	Groupe recevant le placebo N = 10 918 n (%)
Fatigue				
Tout grade	4 384 (38,4)	3 282 (28,8)	7 430 (67,6)	2 687 (24,6)
Grade 3 ^a	120 (1,1)	83 (0,7)	1 174 (10,7)	86 (0,8)
Grade 4 ^b	1 (< 0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Céphalées				
Tout grade	4 030 (35,3)	3 304 (29,0)	6 898 (62,8)	2 760 (25,3)
Grade 3 ^c	219 (1,9)	162 (1,4)	553 (5,0)	129 (1,2)
Myalgie				
Tout grade	2 699 (23,7)	1 628 (14,3)	6 769 (61,6)	1 411 (12,9)
Grade 3 ^a	73 (0,6)	38 (0,3)	1 113 (10,1)	42 (0,4)
Arthralgie				
Tout grade	1 893 (16,6)	1 327 (11,6)	4 993 (45,5)	1 172 (10,7)
Grade 3 ^a	47 (0,4)	29 (0,3)	647 (5,9)	37 (0,3)
Grade 4 ^b	1 (< 0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Frissons				
Tout grade	1 051 (9,2)	730 (6,4)	5 341 (48,6)	658 (6,0)
Grade 3 ^d	17 (0,1)	8 (< 0,1)	164 (1,5)	15 (0,1)
Nausées/vomissements				
Tout grade	1 068 (9,4)	908 (8,0)	2 348 (21,4)	801 (7,3)
Grade 3 ^e	6 (< 0,1)	8 (< 0,1)	10 (< 0,1)	8 (< 0,1)
Fièvre				
Tout grade	105 (0,9)	37 (0,3)	1 908 (17,4)	39 (0,4)
Grade 3 ^f	10 (< 0,1)	1 (< 0,1)	184 (1,7)	2 (< 0,1)
Grade 4 ^g	4 (< 0,1)	4 (< 0,1)	12 (0,1)	2 (< 0,1)

El systémique sollicité	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg N = 11 406 n (%)	Groupe recevant le placebo n (%) N = 11 407 n (%)	Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg N = 10 985 n (%)	Groupe recevant le placebo N = 10 918 n (%)
Utilisation d'antipyrétiques ou d'analgésiques	2 656 (23,3)	1 523 (13,4)	6 292 (57,3)	1 248 (11,4)

* Ensemble des analyses de l'innocuité : tous les participants randomisés ayant reçu ≥ 1 dose du vaccin ou du traitement témoin.

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N

N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.

^a Fatigue, myalgie, arthralgie de grade 3 : définies comme significatives; empêchant les activités quotidiennes.

^b Fatigue, arthralgie de grade 4 : définies comme nécessitant une visite aux urgences ou une hospitalisation.

^c Céphalées de grade 3 : définies comme significatives; toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance ou empêchant les activités quotidiennes.

^d Frissons de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes et nécessitant une intervention médicale.

^e Nausées/vomissements de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes, nécessitant une hydratation par intraveineuse en soins externes.

^f Fièvre de grade 3 : définie comme ≥ 39,0 °C – ≤ 40,0 °C / ≥ 102,1 °F – ≤ 104,0 °F.

^g Fièvre de grade 4 : définie comme > 40,0 °C / > 104,0 °F.

Tableau 10 – Effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 65 ans et plus (ensemble d'analyse de l'innocuité*)

El systémique sollicité	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg N = 3 762 n (%)	Groupe recevant le placebo N = 3 748 n (%)	Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg N = 3 692 n (%)	Groupe recevant le placebo N = 3 648 n (%)
Fatigue				
Tout grade	1 251 (33,3)	851 (22,7)	2 152 (58,3)	716 (19,6)
Grade 3 ^a	30 (0,8)	22 (0,6)	254 (6,9)	20 (0,5)
Céphalées				
Tout grade	921 (24,5)	723 (19,3)	1 704 (46,2)	650 (17,8)
Grade 3 ^b	52 (1,4)	34 (0,9)	106 (2,9)	33 (0,9)
Myalgie				
Tout grade	742 (19,7)	443 (11,8)	1 739 (47,1)	398 (10,9)
Grade 3 ^a	17 (0,5)	9 (0,2)	205 (5,6)	10 (0,3)
Arthralgie				
Tout grade	618 (16,4)	456 (12,2)	1 291 (35,0)	397 (10,9)
Grade 3 ^a	13 (0,3)	8 (0,2)	123 (3,3)	7 (0,2)
Frissons				
Tout grade	202 (5,4)	148 (4,0)	1 141 (30,9)	151 (4,1)
Grade 3 ^c	7	6	27	2

EI systémique sollicité	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg N = 3 762 n (%)	Groupe recevant le placebo N = 3 748 n (%)	Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg N = 3 692 n (%)	Groupe recevant le placebo N = 3 648 n (%)
	(0,2)	(0,2)	(0,7)	(< 0,1)
Nausées/vomissements				
Tout grade	194 (5,2)	166 (4,4)	437 (11,8)	133 (3,6)
Grade 3 ^d	4 (0,1)	4 (0,1)	10 (0,3)	3 (< 0,1)
Grade 4 ^e	0 (0)	0 (0)	1 (<0,1)	0 (0)
Fièvre				
Tout grade	10 (0,3)	7 (0,2)	370 (10,0)	4 (0,1)
Grade 3 ^f	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)	18 (0,5)	0 (0)
Grade 4 ^g	0 (0)	2 (< 0,1)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Utilisation d'antipyrétiques ou d'analgésiques	673 (17,9)	477 (12,7)	1 546 (41,9)	329 (9,0)

* Ensemble des analyses de l'innocuité : tous les participants randomisés ayant reçu ≥ 1 dose du vaccin ou du traitement témoin.

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N

N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.

^a Fatigue, myalgie, arthralgie de grade 3 : définies comme significatives; empêchant les activités quotidiennes.

^b Céphalées de grade 3 : définies comme significatives; toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance ou empêchant les activités quotidiennes.

^c Frissons de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes et nécessitant une intervention médicale.

^d Nausées/vomissements de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes, nécessitant une hydratation par intraveineuse en soins externes.

^e Nausées/vomissements de grade 4 : définis comme nécessitant une visite aux urgences ou une hospitalisation pour un choc hypotensif.

^f Fièvre de grade 3 : définie comme ≥ 39,0 °C – ≤ 40,0 °C / ≥ 102,1 °F – ≤ 104,0 °F.

^g Fièvre de grade 4 : définie comme > 40,0 °C / > 104,0 °F.

Événements indésirables mentionnés spontanément

Événements indésirables graves

Des événements indésirables graves ont été signalés chez 0,6 % des participants ayant reçu SPIKEVAX et chez 0,6 % des participants ayant reçu le placebo dès l'administration de la première dose et jusqu'à 28 jours après la dernière vaccination. Des événements indésirables graves ont été signalés chez 1 % des participants ayant reçu SPIKEVAX et chez 1 % des participants ayant reçu le placebo dès l'administration de la première dose et jusqu'à la dernière observation (date limite de collecte des données le 25 novembre 2020). Dans ces analyses, 87,9 % des participants à l'étude avaient été suivis pendant au moins 28 jours après la dose 2, et la durée médiane du suivi pour tous les participants était de 9 semaines après la dose 2.

Il n'y a pas eu d'autres tendances ou déséquilibres numériques notables entre les groupes de traitement pour des catégories précises d'événements indésirables (y compris des événements neurologiques, neuro-inflammatoires et thrombotiques) qui indiqueraient un lien de causalité avec SPIKEVAX.

Trois événements indésirables graves étaient probablement liés à SPIKEVAX : deux cas d'enflure du visage survenant dans les 7 jours suivant l'administration de la dose 2, chez des patientes âgées de 46 ans et de 51 ans, et un cas de nausées et de vomissements accompagnés de céphalées et de fièvre survenant dans les 7 jours suivant l'administration de la dose 2, lequel a nécessité le traitement en milieu hospitalier d'une patiente âgée de 61 ans ayant des antécédents de céphalées accompagnées de nausées et de vomissements. Un cas de paralysie de Bell, survenu 32 jours après l'administration du vaccin, a été classé comme un événement indésirable grave. Les informations actuellement disponibles au sujet de la paralysie de Bell sont insuffisantes pour déterminer une relation de cause à effet avec le vaccin.

Aucun décès lié au vaccin n'a été signalé dans le cadre de l'étude.

Événements indésirables non graves

Dans l'étude COVE de phase 3, des événements indésirables mentionnés spontanément survenus dans les 28 jours suivant chaque vaccination ont été signalés par 23,9 % des sujets ayant reçu SPIKEVAX et 21,6 % des sujets ayant reçu le placebo. Ces effets indésirables étaient principalement des effets indésirables sollicités survenus en dehors de la période de surveillance classique de 7 jours après l'injection (douleur au site d'injection, fatigue, céphalées, myalgie, etc.).

Les événements indésirables mentionnés spontanément chez ≥ 1 % des participants à l'étude ayant reçu SPIKEVAX, et à un taux au moins 1,5 fois plus élevé que chez ceux ayant reçu le placebo, étaient des cas liés à une lymphadénopathie (1,1 % contre 0,6 %) et des réactions retardées signalés > 7 jours après la vaccination au point d'injection (1,2 % contre 0,4 %). Tous les cas de lymphadénopathie sont semblables à l'enflure/sensibilité axillaire du bras recevant l'injection, signalée dans le cadre des événements indésirables sollicités. Les réactions retardées au point d'injection comprenaient une ou plusieurs des réactions suivantes : érythème, douleur et enflure, et étaient probablement liés à la vaccination. Des cas d'hypersensibilité ont été signalés chez 1,5 % des patients du groupe recevant SPIKEVAX comparativement à 1,1 % des patients du groupe recevant le placebo, mais ce déséquilibre était principalement dû à des cas d'éruption cutanée ou d'érythème/enflure au site d'injection survenus plus souvent dans le groupe recevant SPIKEVAX.

Trois cas de paralysie de Bell ont été signalés dans le groupe recevant SPIKEVAX (dont un était un événement indésirable grave), survenus 22, 29 et 32 jours après la deuxième dose du vaccin, et un cas dans le groupe recevant le placebo, survenu 17 jours après la première dose de solution saline. Les informations disponibles au sujet de la paralysie de Bell sont insuffisantes pour déterminer une relation de cause à effet avec le vaccin. Il n'y a pas eu d'autres tendances ou déséquilibres numériques notables entre les groupes de traitement pour des catégories précises d'événements indésirables non graves (y compris les événements neurologiques, musculosquelettiques ou inflammatoires) qui indiqueraient un lien de causalité avec SPIKEVAX.

Adolescents âgés de 12 à 17 ans

Effets indésirables sollicités

Des données sur les effets indésirables locaux et systémiques sollicités et sur l'utilisation de médicaments antipyrétiques ont été recueillies quotidiennement dans un journal électronique pendant les 7 jours suivant chaque injection (c.-à-d. le jour de la vaccination et les 6 jours suivants) chez les participants adolescents recevant SPIKEVAX (n = 2 482) et les participants recevant le placebo (n = 1 238) pour au moins une dose documentée. Les événements qui ont persisté pendant plus de 7 jours ont été suivis jusqu'à leur résolution.

Le nombre et le pourcentage d'effets indésirables locaux et systémiques sollicités signalés chez les participants âgés de 12 à 17 ans, pour chaque dose, sont présentés respectivement dans le Tableau 11 et le Tableau 12. Les effets indésirables locaux et systémiques sollicités signalés après l'administration de SPIKEVAX avaient une durée médiane de 1 à 3 jours.

Tableau 11 – Effets indésirables locaux sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 12 à 17 ans (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée)

	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant le vaccin n (%) N = 2 482	Groupe recevant le placebo ^a n (%) N = 1 238	Groupe recevant le vaccin n (%) N = 2 478	Groupe recevant le placebo ^a n (%) N = 1 220
Douleur				
Tout grade	2 310 (93,1)	431 (34,8)	2 290 (92,4)	370 (30,3)
Grade 3 ^b	133 (5,4)	1 (< 0,1)	126 (5,1)	3 (0,2)
Enflure/sensibilité axillaire				
Tout grade	578 (23,3)	101 (8,2)	519 (21,0)	61 (5,0)
Grade 3 ^b	10 (0,4)	0 (0)	7 (0,3)	0 (0)
Enflure/induration				
≥ 25 mm	403 (16,2)	12 (1,0)	509 (20,5)	12 (1,0)
Grade 3 ^c	27 (1,1)	0 (0)	56 (2,3)	0 (0)
Érythème				
≥ 25 mm	334 (13,5)	8 (0,6)	484 (19,5)	11 (0,9)
Grade 3 ^c	21 (0,8)	0 (0)	72 (2,9)	0 (0)

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N

N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.

^a Le placebo était une solution saline.

^b Enflure/sensibilité axillaire de grade 3 : définie comme nécessitant toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance/empêchant les activités quotidiennes.

^c Érythème et enflure/induration de grade 3 : définis comme > 100 mm/> 10 cm.

Tableau 12 – Effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 12 à 17 ans (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée)

	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant le vaccin n (%) N = 2 482	Groupe recevant le placebo ^a n (%) N = 1 238	Groupe recevant le vaccin n (%) N = 2 478	Groupe recevant le placebo ^a n (%) N = 1 220
Fatigue				
Tout grade	1 188	453	1 679	353

	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant le vaccin n (%) N = 2 482	Groupe recevant le placebo ^a n (%) N = 1 238	Groupe recevant le vaccin n (%) N = 2 478	Groupe recevant le placebo ^a n (%) N = 1 220
	(47,9)	(36,6)	(67,8)	(28,9)
Grade 3 ^b	33 (1,3)	18 (1,5)	188 (7,6)	10 (0,8)
Céphalées				
Tout grade	1 106 (44,6)	477 (38,5)	1 739 (70,2)	370 (30,3)
Grade 3 ^c	56 (2,3)	17 (1,4)	112 (4,5)	14 (1,1)
Grade 4 ^d	0 (0)	0 (0)	1 (< 0,1)	0 (0)
Myalgie				
Tout grade	668 (26,9)	205 (16,6)	1,154 (46,6)	153 (12,5)
Grade 3 ^d	24 (1,0)	10 (0,8)	129 (5,2)	3 (0,2)
Frissons				
Tout grade	456 (18,4)	138 (11,1)	1 066 (43,0)	97 (8,0)
Grade 3 ^e	4 (0,2)	1 (< 0,1)	11 (0,4)	0 (0)
Arthralgie				
Tout grade	371 (15,0)	143 (11,6)	716 (28,9)	113 (9,3)
Grade 3 ^d	15 (0,6)	5 (0,4)	57 (2,3)	2 (0,2)
Nausées/vomissements				
Tout grade	281 (11,3)	110 (8,9)	591 (23,9)	106 (8,7)
Grade 3 ^f	2 (< 0,1)	0 (0)	2 (< 0,1)	0 (0)
Grade 4 ^g	0 (0)	0 (0)	1 (< 0,1)	0 (0)
Fièvre				
Tout grade	63 (2,5)	12 (1,0)	302 (12,2)	12 (1,0)
Grade 3 (≥ 39,0° – ≤ 40,0 °C)	9 (0,4)	1 (< 0,1)	46 (1,9)	1 (< 0,1)
Grade 4 (> 40,0 °C)	0 (0)	0 (0)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Utilisation d'antipyrétiques ou d'analgésiques	748 (30,1)	118 (9,5)	1 242 (50,1)	108 (8,9)

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N

N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.

^a Le placebo était une solution saline.

^b Fatigue, myalgie, arthralgie de grade 3 : définies comme significatives; empêchant les activités quotidiennes.

^c Céphalées de grade 3 : définies comme significatives; toute utilisation d'analgésique sur ordonnance ou empêchant les activités quotidiennes.

^d Céphalées de grade 4 : définies comme nécessitant une visite aux urgences ou une hospitalisation.

^e Frissons de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes et nécessitant une intervention médicale.

^f Nausées/vomissements de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes, nécessitant une hydratation par intraveineuse en soins externes.

^g Nausées/vomissements de grade 4 : définis comme nécessitant une visite aux urgences ou une hospitalisation pour un choc hypotensif.

Événements indésirables mentionnés spontanément

Les participants (âgés de 12 à 17 ans) ont été surveillés pour recueillir les événements indésirables mentionnés spontanément pendant une période maximale de 28 jours après chaque dose et le suivi est en cours. Les événements indésirables graves et les événements indésirables nécessitant une intervention médicale seront consignés pendant toute la durée de l'étude. En date du 8 mai 2021, 3 726 participants (vaccin = 2 486, placebo = 1 240) avaient reçu au moins une dose et 97,3 % des participants à l'étude avaient été suivis au moins 28 jours après la dose 2. La durée médiane du suivi pour tous les participants était de 53 jours après la dose 2.

Les événements indésirables mentionnés spontanément survenus dans les 28 jours suivant chaque vaccination ont été signalés par 20,5 % des participants (n = 510) ayant reçu SPIKEVAX et 15,9 % des participants (n = 197) ayant reçu le placebo. Les déséquilibres dans les événements indésirables mentionnés spontanément jusqu'à 28 jours après toute injection sont principalement attribuables à des événements liés à une réactogénicité locale comme la lymphadénopathie.

Des événements indésirables graves survenus dans les 28 jours suivant toute injection ont été signalés par < 0,1 % (n = 2) des participants ayant reçu SPIKEVAX et < 0,1 % (n = 1) des participants ayant reçu le placebo. En date du 8 mai 2021, des événements indésirables graves survenus au cours de l'ensemble de la période de l'étude ont été signalés par 0,2 % (n = 6) des participants ayant reçu SPIKEVAX et 0,2 % (n = 2) des participants ayant reçu le placebo. Aucun événement indésirable grave au cours de l'étude n'a été évalué par le chercheur comme étant lié au vaccin à l'étude.

Enfants âgés de 6 à 11 ans

Effets indésirables sollicités

Des données sur les effets indésirables locaux et systémiques sollicités ont été recueillies quotidiennement dans un journal électronique pendant les 7 jours suivant chaque injection (c.-à-d. le jour de la vaccination et les 6 jours suivants) chez les participants pédiatriques âgés de 6 à 11 ans recevant SPIKEVAX (n = 3 007) et les participants recevant le placebo (n = 995) pour au moins une dose documentée, et 2 988 participants recevant SPIKEVAX et 973 participants du groupe placebo avaient reçu la dose 2 dans le cadre de la partie 2 de l'étude P204. Pour les événements qui persistaient pendant plus de 7 jours, on a demandé à l'aidant de continuer la surveillance jusqu'à leur résolution.

Le nombre et le pourcentage d'effets indésirables locaux et sollicités systémiques signalés chez les participants âgés de 6 à 11 ans, pour chaque dose, sont présentés respectivement dans le Tableau 13 et le Tableau 14. La majorité des effets indésirables locaux et systémiques sollicités signalés après l'administration de SPIKEVAX sont survenus dans les 1 à 2 premiers jours après toute dose et ont persisté pendant une durée médiane de 3 jours.

Tableau 13 – Effets indésirables locaux sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 6 à 11 ans dans le cadre de la partie 2 de l'étude P204 (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée)

	Dose 1		Dose 2		Dose 3
	Groupe recevant le vaccin 50 mcg n (%) N = 3 004	Groupe recevant le placebo ^a n (%) N = 993	Groupe recevant le vaccin 50 mcg n (%) N = 2 988	Groupe recevant le placebo ^a n (%) N = 969	Groupe recevant le vaccin 25 mcg n (%) N = 1 280
Douleur					
Tout grade	2 796 (93,1)	465 (46,8)	2 832 (94,8)	480 (49,5)	1 152 (90,1)
Grade 3 ^b	28 (0,9)	0	81 (2,7)	2 (0,2)	24 (1,9)
Érythème (rougeur)					
Tout grade	349 (11,9)	13 (1,3)	559 (18,7)	10 (1,0)	137 (10,7)
Grade 3 ^c	16 (0,5)	1 (0,1)	33 (1,1)	1 (0,1)	4 (0,3)
Enflure (induration)					
Tout grade	354 (11,8)	12 (1,2)	507 (17,0)	12 (1,2)	139 (10,9)
Grade 3 ^c	19 (0,6)	1 (0,1)	20 (0,7)	0 (0)	4 (0,3)
Enflure/sensibilité axillaire					
Tout grade	465 (15,5)	84 (8,5)	537 (18,0)	65 (6,7)	355 (27,8)
Grade 3 ^b	3 (< 0,1)	1 (0,1)	3 (0,1)	2 (0,2)	4 (0,3)

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N

N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.

^a Le placebo était une solution saline.

^b Enflure/sensibilité axillaire de grade 3 : définie comme empêchant les activités quotidiennes.

^c Enflure et érythème de grade 3 : définis comme > 100 mm/> 10 cm.

Tableau 14 – Effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 6 à 11 ans dans le cadre de la partie 2 de l'étude P204 (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée)

	Dose 1		Dose 2		Dose 3
	Groupe recevant le vaccin 50 mcg n (%) N = 3 004	Groupe recevant le placebo ^a n (%) N = 993	Groupe recevant le vaccin 50 mcg n (%) N = 2 988	Groupe recevant le placebo ^a n (%) N = 969	Groupe recevant le vaccin 25 mcg n (%) N = 1 280
Fièvre					
Tout grade	99 (3,3)	15 (1,5)	714 (23,9)	19 (2,0)	108 (8,5)
Grade 3 (≥ 39,0 °C – ≤ 40,0 °C)	17 (0,6)	2 (0,2)	113 (3,8)	2 (0,2)	16 (1,3)

Grade 4 (> 40,0 °C)	0	0	0	0	1 (< 0,1)
Céphalées					
Tout grade	938 (31,2)	306 (30,8)	1 622 (54,3)	275 (28,4)	489 (38,2)
Grade 3 ^b	18 (0,6)	4 (0,4)	119 (4,0)	8 (0,8)	22 (1,7)
Fatigue					
Tout grade	1 298 (43,2)	334 (33,6)	1 925 (64,5)	335 (34,6)	625 (48,9)
Grade 3 ^b	31 (1,0)	8 (0,8)	191 (6,4)	8 (0,8)	47 (3,7)
Myalgie					
Tout grade	438 (14,6)	96 (9,7)	843 (28,2)	105 (10,8)	269 (21,0)
Grade 3 ^b	11 (0,4)	1 (0,1)	71 (2,4)	1 (0,1)	19 (1,5)
Arthralgie					
Tout grade	260 (8,7)	75 (7,6)	482 (16,1)	84 (8,7)	160 (12,5)
Grade 3 ^b	3 (< 0,1)	1 (0,1)	25 (0,8)	0 (0)	12 (0,9)
Nausées/vomissements					
Tout grade	325 (10,8)	107 (10,8)	716 (24,0)	97 (10,0)	168 (13,1)
Grade 3 ^c	5 (0,2)	0 (0)	19 (0,6)	0 (0)	6 (0,5)
Frissons					
Tout grade	309 (10,3)	67 (6,7)	904 (30,3)	74 (7,6)	179 (14,0)
Grade 3 ^b	3 (< 0,1)	0 (0)	19 (0,6)	0 (0)	4 (0,3)

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N

N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.

^a Le placebo était une solution saline.

^b Céphalées, fatigue, myalgie, arthralgie et frissons de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes.

^c Nausées/vomissements de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes.

Événements indésirables mentionnés spontanément

Les participants (âgés de 6 à 11 ans) ont été surveillés pour recueillir les événements indésirables mentionnés spontanément pendant une période maximale de 28 jours après chaque dose. Les événements indésirables graves et les événements indésirables nécessitant une intervention médicale seront consignés pendant toute la durée de l'étude. En date du 10 novembre 2021, des données globales d'innocuité sont disponibles pour les 4 382 participants inscrits à la partie 1 et à la partie 2 de l'étude P204, qui comprend les données de 3 387 participants ayant reçu au moins une dose de SPIKEVAX (partie 1 = 380; partie 2 = 3 007) et 995 participants ayant reçu le placebo dans le cadre de la partie 2.

Les événements indésirables mentionnés spontanément survenus dans les 28 jours suivant chaque vaccination ont été signalés par 29,6 % des participants (n = 3 007) ayant reçu SPIKEVAX et 25,1 % des participants (n = 995) ayant reçu le placebo. Les événements indésirables mentionnés spontanément survenus chez ≥ 1 % des participants à l'étude ayant reçu SPIKEVAX et à un taux au moins 1,5 fois

supérieur à celui du placebo étaient l'érythème au point d'injection (3,0 % vs 0,1 %) et la lymphadénopathie au point d'injection (1,7 % vs 0,4 %). Des événements d'hypersensibilité ont été signalés chez 4,7 % du groupe SPIKEVAX par rapport à 2,5 % du groupe placebo, mais ce déséquilibre était principalement dû à des éruptions cutanées au point d'injection et à de l'urticaire survenant plus souvent dans le groupe SPIKEVAX.

Des événements indésirables graves (EIG) survenus dans les 28 jours suivant toute injection ont été signalés par < 0,1 % (n = 4) des participants ayant reçu SPIKEVAX. Aucun EIG au cours de l'étude n'a été évalué par le chercheur comme étant lié au vaccin à l'étude.

Dose de rappel de SPIKEVAX (vaccin original)

Participants âgés de 18 ans ou plus

La partie B de l'étude P201 est une étude en cours de confirmation de la dose de phase 2 à répartition aléatoire, à l'insu de l'observateur et contrôlée par placebo visant à évaluer l'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité de SPIKEVAX (elasomèran) chez des participants âgés de 18 ans et plus (NCT04405076). Dans une phase ouverte de cette étude, 171 participants ont reçu une dose de rappel unique (50 mcg) au moins 6 mois après avoir reçu la deuxième dose (100 mcg) de la série de primovaccination par SPIKEVAX. Au moment de l'analyse, les participants avaient été suivis pendant un mois après l'administration de la dose de rappel à des fins d'innocuité.

Le profil des effets indésirables sollicités de la dose de rappel était semblable à celui observé après l'administration de la seconde dose de la série de primovaccination. Les effets indésirables (EI) locaux sollicités les plus fréquemment signalés ont été la douleur au point d'injection (84 %) ainsi que l'enflure ou la sensibilité axillaire (20 %). Les EI systémiques sollicités les plus fréquemment signalés ont été la fatigue (59 %), les céphalées (55 %), la myalgie (49 %), l'arthralgie (41 %) et les frissons (35 %). Les EI locaux et systémiques se sont révélés transitoires et la plupart d'entre eux avaient disparu au jour 4. La fréquence et la gravité des EI sollicités ont été semblables sur le plan numérique entre les cohortes d'âges (18 à < 55 ans; ≥ 55 ans). Les EI mentionnés spontanément les plus fréquemment signalés ont été les céphalées (2,3 %) et la fatigue (2,3 %). Ceux-ci ont également constitué des EI sollicités ayant perduré au-delà du jour 7. Tous les EI mentionnés spontanément ont été de gravité légère à modérée. Aucun effet indésirable grave dû à la dose de rappel n'a été signalé par les 171 participants ayant reçu la dose de rappel de SPIKEVAX au cours des 29 jours suivant l'administration de la dose de rappel.

Adolescents âgés de 12 à 17 ans

Des données d'innocuité pour une dose de rappel de SPIKEVAX chez des adolescents ont été recueillies dans le cadre d'un essai clinique de phase 2/3 en cours (étude P203, NCT04649151) comportant plusieurs parties. La partie ouverte de l'étude comportant sur la dose de rappel a impliqué 1 364 participants âgés de 12 à 17 ans qui ont reçu une dose de rappel (50 mcg) de SPIKEVAX au moins 5 mois après la deuxième dose de la série de primovaccination (100 mcg). À la date limite de collecte des données, le 16 mai 2022, la durée médiane du suivi pour l'innocuité était de 116 jours après la dose de rappel.

Effets indésirables sollicités

Les effets indésirables (EI) locaux et systémiques sollicités ont été recueillis dans un journal électronique pendant les 7 jours suivant l'injection chez les participants recevant SPIKEVAX en dose de rappel. Des EI sollicités ont été signalés par la plupart (95,1 %) des participants après la dose de rappel (N = 1 312);

11,0 % ont signalé un EI sollicité de grade 3. Les EI locaux sollicités étaient la douleur (91 %), l'enflure ou la sensibilité axillaire (28 %), l'enflure (induration) (14 %) et l'érythème (rougeur) (9 %). Les EI systémiques sollicités étaient de la fatigue (59 %), des céphalées (57 %), une myalgie (40 %), des frissons (31 %), une arthralgie (24 %), des nausées/vomissements (18 %) et de la fièvre (6 %). La durée médiane des effets indésirables locaux et systémiques sollicités était de 3 jours.

Événements indésirables mentionnés spontanément

Les participants ont été surveillés pour recueillir les événements indésirables mentionnés spontanément pendant une période maximale de 28 jours après la dose de rappel. En date du 16 mai 2022, parmi les 1 364 participants ayant reçu une dose de rappel, les événements indésirables mentionnés spontanément survenus dans les 28 jours suivant la vaccination ont été signalés par 14,2 % des participants (n = 194). Dans ces analyses, 97,4 % des participants à l'étude ont été suivis pendant au moins 28 jours après la dose de rappel.

Événements indésirables graves

Jusqu'à la date de fin de collecte des données du 16 mai 2022, avec une durée médiane de suivi de 116 jours après le rappel, aucun événement indésirable grave suivant la dose de rappel n'a été signalé.

Enfants âgés de 6 à 11 ans

Les données sur l'innocuité pour une dose de rappel de SPIKEVAX (elasomèran) chez les enfants de 6 à 11 ans ont été recueillies dans le cadre d'un essai clinique de phase 2/3 en cours comportant plusieurs parties. La partie ouverte de l'étude comportant sur la dose de rappel a impliqué 1 294 participants âgés de 6 à 11 ans qui ont reçu une dose de rappel de SPIKEVAX (elasomèran) au moins 6 mois après la deuxième dose de la série de primovaccination (étude P204, NCT04796896). À la date de clôture des données, le 23 mai 2022, la durée médiane du suivi pour l'innocuité était de 29 jours après la dose de rappel. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié dans la partie ouverte de l'étude.

Effets indésirables sollicités

Les effets indésirables (EI) locaux sollicités les plus fréquemment signalés étaient la douleur (90 %), l'enflure ou la sensibilité axillaire (28 %). Les EI systémiques sollicités les plus fréquemment signalés étaient de la fatigue (49 %), des céphalées (38 %), une myalgie (21 %) et des frissons (14 %). La durée médiane des effets indésirables locaux et systémiques sollicités était de 3 jours.

Événements indésirables mentionnés spontanément

Les participants ont été surveillés pour recueillir les événements indésirables mentionnés spontanément pendant une période maximale de 28 jours après la dose de rappel. Les événements indésirables graves et les événements indésirables nécessitant une intervention médicale seront consignés pendant toute la durée de l'étude. En date du 23 mai 2022, parmi les 1 294 participants ayant reçu une dose de rappel, les événements indésirables mentionnés spontanément survenus dans les 28 jours suivant la vaccination ont été signalés par 13,1 % des participants (n = 169). Dans ces analyses, 55,4 % des participants à l'étude ont été suivis pendant au moins 28 jours après la dose de rappel. Une réaction du type maladie sérique, apparue 10 jours après l'administration d'une dose de rappel, a été signalée chez un participant de 8 ans. Cet événement a été évalué comme étant lié à la vaccination. Après l'instauration d'un traitement à base d'antihistaminiques et de corticoïdes, les symptômes ont disparu dans les 15 jours, à l'exception d'une urticaire intermittente qui était en cours 31 jours après la manifestation de la réaction.

Événements indésirables graves

En date du 23 mai 2022, avec une durée médiane de suivi de 29 jours après le rappel, un événement indésirable grave de douleur abdominale a été signalé 16 jours après l'administration de la dose de rappel par un participant de 7 ans. Les informations actuellement disponibles sont insuffisantes pour déterminer s'il y a un lien de causalité avec le vaccin.

8.3 Effets indésirables moins fréquents des essais cliniques

Les événements suivants ont été signalés dans l'étude clinique en cours de phase 3 contrôlée par placebo de SPIKEVAX (elasomeran), chez des participants âgés de ≥ 18 ans :

Troubles du système nerveux : Paralysie faciale périphérique aiguë†

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Éruption cutanée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Prurit au point d'injection, éruption cutanée au point d'injection, enflure au point d'injection, érythème au point d'injection, urticaire au point d'injection, enflure du visage§

† Tout au long de la période de suivi de l'innocuité, une paralysie faciale périphérique aiguë a été signalée par trois participants du groupe recevant SPIKEVAX et un participant du groupe recevant le placebo. Chez les participants du groupe recevant le vaccin, la paralysie est apparue 22 jours, 28 jours et 32 jours après la dose 2.

§ Deux événements indésirables graves d'enflure du visage ont été observés chez des personnes recevant le vaccin qui avaient des antécédents d'injection d'agents de restauration du volume dermique. L'apparition de l'enflure a été signalée au jour 1 et au jour 3, respectivement, par rapport au jour de la vaccination.

8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans le cadre de l'utilisation de SPIKEVAX (elasomeran) après son autorisation.

Troubles du système immunitaire : anaphylaxie, hypersensibilité.

Troubles cardiaques : myocardite et/ou péricardite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : érythème polymorphe, urticaire aiguë et retardée.

Troubles du système nerveux : paralysie faciale/paralysie de Bell, hypoesthésie/paresthésie, étourdissements.

Comme ces effets sont déclarés volontairement par une population de taille incertaine, leur fréquence et leur lien causal avec l'exposition au produit ne peuvent pas toujours être établis avec certitude.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude sur les interactions n'a été menée.

Ne pas mélanger SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 avec d'autres vaccins/produits dans la même seringue.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 code pour la forme pré-fusion stabilisée de la protéine du spicule (S) du variant original et du variant Omicron (B.1.1.529 [BA.4/BA.5]) SRAS-CoV-2. Après l'injection intramusculaire, les cellules récupèrent les nanoparticules lipidiques, ce qui permet de transférer efficacement les séquences d'ARNm dans les cellules pour l'expression de l'antigène S du SRAS-CoV-2. L'ARNm administré ne pénètre pas dans le noyau cellulaire ni n'interagit avec le génome, il ne se réplique pas et est exprimé de façon transitoire. Les protéines subissent des modifications post-traductionnelles et un trafic subcellulaire aboutissant à des protéines de spicule correctement repliées et entièrement fonctionnelles qui s'insèrent dans la membrane cellulaire de la ou des cellules l'exprimant. Les protéines de spicule sont liées à la membrane, imitant la présentation de l'infection naturelle. Le vaccin induit à la fois une réponse des anticorps neutralisants et une réponse immunitaire cellulaire (lymphocytes T et B) à l'antigène du spicule (S), qui peuvent contribuer à la protection contre la COVID-19.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposage avant utilisation

Conformément aux directives figurant sur les étiquettes et les boîtes des flacons

Les flacons multidoses de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 doivent être entreposés au congélateur à une température comprise entre -50 °C et -15 °C (-58 °F et 5 °F). Conserver le produit dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière.

Renseignements supplémentaires sur l'entreposage ne figurant pas sur les étiquettes et les boîtes des flacons

- Les flacons peuvent être entreposés au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F) pour une période maximale de 30 jours avant l'utilisation.
- Les flacons non perforés peuvent être entreposés à une température comprise entre 8 °C et 25 °C (46 °F et 77 °F) pour une durée maximale de 24 heures.
- Ne pas recongeler après la décongélation.

Transport des flacons décongelés à l'état liquide à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F)

Si le transport à une température comprise entre -50 °C et -15 °C (-58 °F et 5 °F) n'est pas possible, les données disponibles appuient le transport d'un ou de plusieurs flacons décongelés à l'état liquide pendant un maximum de 12 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F) lorsqu'ils sont expédiés dans des contenants d'expédition homologués pour maintenir une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F) et dans des conditions de transport routier et aérien habituelles, les secousses et les vibrations étant réduites au minimum. Il faut prendre des précautions (conditionnement/calage) pour réduire au minimum la vibration des flacons lorsqu'ils sont transportés à telles températures. Une fois décongelés et transportés à l'état liquide à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et

46 °F), les flacons ne doivent pas être recongelés et doivent être conservés à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F) jusqu'à leur utilisation.

Décongeler les flacons avant l'utilisation

Le flacon multidose de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 contient une dispersion congelée qui ne contient aucun agent de conservation et doit être décongelée avant l'administration. Retirer le nombre de flacons requis du lieu d'entreposage et décongeler chaque flacon avant l'utilisation.

Présentation	Couleur du capuchon du flacon	Durée de décongélation dans des conditions de réfrigération entre 2 °C et 8 °C (36°F et 46 °F)	Durée de décongélation à température ambiante comprise entre 15 °C et 25 °C (59 °F et 77 °F)
0,10 mg/mL	Bleu roi	<ul style="list-style-type: none">• 2 heures <i>Après la décongélation, laisser le flacon à la température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.</i>	<ul style="list-style-type: none">• 45 minutes

Après la décongélation, ne pas recongeler.

Entreposage après utilisation (flacons perforés)

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 ne contient aucun agent de conservation. Une fois l'étanchéité du flacon rompue (perforation par l'aiguille), il peut être conservé à la température ambiante ou réfrigéré, mais il doit être jeté après 24 heures. Ne pas recongeler.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicaux ni dilué. Toute quantité de vaccin non utilisée ou tout déchet doivent être mis au rebut conformément aux exigences locales.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre : Elasomeran / davesomeran (vaccin ARNm)

Nom chimique : Nanoparticule lipidique (NPL) à ARNm-1273 grande échelle (GÉ) et NPL à ARNm-1273.529 GÉ

Caractéristiques du produit

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 est un complexe lipidique d'ARNm [dispersion de nanoparticules lipidiques (NPL)] contenant de l'elasomeran (ARNm CX-024414) qui code pour la forme pré-fusion stabilisée de la glycoprotéine du spicule du nouveau coronavirus de 2019 (SRAS-CoV-2) et de l'imelasomeran (ARNm CX-034476) qui code pour les formes pré-fusion stabilisées de la glycoprotéine du spicule du variant Omicron du SRAS-CoV-2 (K981P et V982P), et quatre lipides qui agissent en tant que protecteurs et transporteurs de l'ARNm.

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 est offert sous la forme d'une dispersion liquide multidose, à 0,10 mg/mL, et prête à l'administration intramusculaire. SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 est présenté dans un flacon de verre de type 1 transparent 10R avec un bouchon en caoutchouc synthétique, sertissage en aluminium et capuchon amovible en plastique.

14 ESSAIS CLINIQUES

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

L'innocuité et l'efficacité d'une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 (elasomeran/davesomeran) vaccin ARNm pour les enfants âgés de 6 à 11 ans et les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont déduites des études sur l'administration d'une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original / Omicron BA.1) chez des personnes âgées de 18 ans et plus, ainsi que de données provenant d'études ayant évalué la série de primovaccination et la vaccination de rappel par SPIKEVAX.

L'innocuité d'une dose de rappel du vaccin SPIKEVAX Bivalent chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (50 mcg) est déduite des données d'innocuité provenant d'études d'une dose de rappel de SPIKEVAX chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans. L'innocuité d'une dose de rappel du vaccin SPIKEVAX Bivalent chez les enfants âgés de 6 à 11 ans (25 mcg) est principalement déduite du profil d'innocuité de SPIKEVAX administré comme dose de rappel chez des enfants âgés de 6 à 11 ans. Les données d'innocuité issues d'études menées chez des personnes âgées de ≥ 18 ans ayant reçu SPIKEVAX Bivalent (50 mcg) sont également considérées comme justificatives.

L'innocuité d'une dose de rappel de SPIKEVAX est basée sur les données d'innocuité des essais cliniques qui ont évalué la primovaccination et la vaccination de rappel avec SPIKEVAX (voir les sections [ESSAIS CLINIQUES](#) et [Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)) et les données d'innocuité obtenues après la mise en marché. Les données sur l'innocuité accumulées avec SPIKEVAX et SPIKEVAX

Bivalent chez les personnes âgées de ≥ 18 ans sont pertinentes pour le vaccin SPIKEVAX Bivalent chez les personnes âgées de 6 à 17 ans, car ces vaccins sont fabriqués selon le même procédé.

Tableau 15 – Résumé des essais cliniques sur le vaccin SPIKEVAX original et le vaccin SPIKEVAX Bivalent

N° de l'étude	Médicament à l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets de l'étude ^a (n)
P301	SPIKEVAX	Étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée chez des adultes de 18 ans et plus	2 doses de 100 mg, par voie IM, séparées par un intervalle de 29 jours	14 134
P201 Partie B	SPIKEVAX	Étude ouverte à un seul groupe évaluant l'immunogénicité de SPIKEVAX chez des participants âgés de 18 ans et plus	Dose de rappel de 50 mcg, par voie IM, au moins 6 mois après la série de primovaccination	171
P203 Partie 1C-1	SPIKEVAX	Étude ouverte à un seul groupe évaluant l'immunogénicité de SPIKEVAX chez des participants âgés de 12 à 17 ans ou plus	Dose de rappel de 50 mcg, par voie IM, au moins 5 mois après la série de primovaccination	1 346
P204	SPIKEVAX	Étude ouverte à un seul groupe évaluant l'immunogénicité de SPIKEVAX chez des participants âgés de 6 à 11 ans ou plus	Dose de rappel de 25 mcg, par voie IM	1 294
P205 Partie G	SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1)	Étude ouverte de phase 2/3 évaluant l'immunogénicité et l'innocuité chez des participants âgés de 18 ans et plus	Deuxième dose de rappel de 50 mcg, par voie IM	437

^a Population totale des sujets vaccinés; ne comprend pas la population recevant le placebo

14.1.1 Dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original / Omicron BA.1) (participants âgés de ≥ 18 ans)

L'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité de la dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original / Omicron BA.1) sont évaluées dans le cadre d'une étude ouverte de phase 2/3 menée auprès de participants âgés de 18 ans et plus (étude P205). Dans cette étude, 437 participants ont reçu la dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent de 50 mcg et 377 participants ont reçu la dose de rappel du vaccin SPIKEVAX original de 50 mcg. Dans l'ensemble, 59,0 % des participants du groupe recevant SPIKEVAX Bivalent étaient des femmes, 41,0 % étaient des hommes, 89,2 % étaient de race blanche et 10,8 % étaient Hispaniques ou Latino-Américains. L'âge médian était de 60 ans (fourchette de 20 à 88 ans) et 39,8 % des participants étaient âgés de 65 ans ou plus. Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques initiales des patients étaient semblables dans le groupe recevant SPIKEVAX Bivalent à 50 mcg et le groupe

recevant le vaccin SPIKEVAX original à 50 mcg.

Dans l'étude P205, SPIKEVAX Bivalent a été administré comme deuxième dose de rappel. Le délai médian entre la première dose de rappel et la deuxième dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent était de 136 jours (plage de 88 à 408 jours). Au départ, 22,0 % des sujets recevant SPIKEVAX Bivalent à titre de deuxième dose de rappel avaient déjà été infectés par le SRAS-CoV-2.

14.1.2 SPIKEVAX - Participants âgés de 18 ans et plus

L'innocuité et l'efficacité de SPIKEVAX (elasomeran) contre la COVID-19 ont été évaluées dans le cadre de l'étude P301, une étude multicentrique de phase 3 randomisée et contrôlée par placebo, menée chez des participants âgés de 18 ans et plus (étude COVE). Un total de 30 351 participants (15 181 participants dans le groupe recevant SPIKEVAX et N = 15 170 dans le groupe recevant le placebo) ont été randomisés de façon égale pour recevoir 2 doses de SPIKEVAX ou de placebo, à 28 jours d'intervalle. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'âge et du risque de COVID-19 sévère, comme suit : ≥ 65 ans, < 65 ans et à risque accru de complications de la COVID-19, < 65 ans et n'étant pas à risque accru de complications de la COVID-19.

Les femmes enceintes ou qui allaitent et les individus ayant des antécédents connus d'infection au SRAS-CoV-2, immunosupprimés ou immunodéprimés, aspléniques ou atteints d'infections graves récurrentes ont été exclus de l'étude. Le critère d'efficacité principal est une infection COVID-19 symptomatique* confirmée par amplification en chaîne de la polymérase (ACP) et par un comité d'adjudication clinique. La population pour l'analyse du critère d'efficacité principal comprend les participants qui n'ont pas de signe d'infection antérieure au SRAS-CoV-2 dans les 14 jours suivant la deuxième dose. Il est prévu de suivre les participants pendant une période maximale de 24 mois pour les évaluations de l'innocuité et de l'efficacité contre la maladie COVID-19.

* Définition de cas symptomatiques de la COVID-19 : Au moins deux des symptômes systémiques suivants : fièvre ($\geq 38,0$ °C), frissons, myalgie, céphalées, mal de gorge, apparition nouvelle d'un trouble olfactif ou du goût; ou, le participant a ressenti au moins un des signes/symptômes respiratoires suivants : toux, essoufflement ou difficulté à respirer; ou, signes cliniques ou radiologiques de pneumonie; et le participant a obtenu au moins un écouvillonnage du nasopharynx, écouvillonnage nasal ou échantillon de salive (ou échantillon respiratoire en cas d'hospitalisation) positif pour le SRAS-CoV-2 par amplification en chaîne de la polymérase (ACP). Les cas de COVID-19 ont été confirmés par un comité d'adjudication clinique.

Tableau 16 – Caractéristiques démographiques – Sujets âgés de ≥ 18 ans sans signe d’infection avant 14 jours après la dose 2 – Population évaluable sur le plan de l’efficacité (données recueillies jusqu’au 21 novembre 2020)

	Groupe recevant SPIKEVAX (N = 14 134) n (%)	Groupe recevant le placebo (N = 14 073) n (%)	Total (N = 28 207) n (%)
Sexe			
Femme	6 768 (47,9)	6 611 (47,0)	13 379 (47,4)
Homme	7 366 (52,1)	7 462 (53,0)	14 828 (52,6)
Âge (années)			
Moyenne (É.-T.)	51,6 (15,44)	51,6 (15,54)	51,6 (15,49)
Médiane	53,0	52,0	53,0
Min., max.	18, 95	18, 95	18, 95
Âge – Sous-groupes (années)			
18 à < 65 ans	10 551 (74,6)	10 521 (74,8)	21 072 (74,7)
65 ans et plus	3 583 (25,4)	3 552 (25,2)	7 135 (25,3)
Race			
Amérindien ou autochtone de l’Alaska	108 (0,8)	111 (0,8)	219 (0,8)
Asiatique	620 (4,4)	689 (4,9)	1 309 (4,6)
Noir ou Afro-Américain	1 385 (9,8)	1 349 (9,6)	2 734 (9,7)
Autochtone d’Hawaï ou d’autres îles du Pacifique	35 (0,2)	31 (0,2)	66 (0,2)
Blanc	11 253 (79,6)	11 174 (79,4)	22 427 (79,5)
Autre	299 (2,1)	295 (2,1)	594 (2,1)
Origine ethnique			
Hispanique ou latino	2 789 (19,7)	2 780 (19,8)	5 569 (19,7)
Non Hispanique ou latino	11 212 (79,3)	11 165 (79,3)	22 377 (79,3)
Race et origine ethnique			
Blanc non hispanique	9 023 (63,8)	8 916 (63,4)	17 939 (63,6)
Communautés de couleur	5 088 (36,0)	5 132 (36,5)	10 220 (36,2)
Risque professionnel*	11 586 (82,0)	11 590 (82,4)	23 176 (82,2)
Travailleur de la santé	3 593 (25,4)	3 581 (25,4)	7 174 (25,4)
Affection médicale à risque élevé**			
Présence d’une affection médicale à risque élevé	2 616 (18,5)	2 591 (18,4)	5 207 (18,5)
Présence de deux affections médicales à risque élevé ou plus	590 (4,2)	576 (4,1)	1 166 (4,1)
Aucune affection médicale à risque élevé	10 928 (77,3)	10 906 (77,5)	21 834 (77,4)
Âge et risque de santé de présenter une forme sévère de la COVID-19***			
18 à < 65 ans et non à risque	8 189 (57,9)	8 200 (58,3)	16 389 (58,1)
18 à < 65 ans et à risque	2 367 (16,7)	2 324 (16,5)	4 691 (16,6)
≥ 65 ans	3 578 (25,3)	3 549 (25,2)	7 127 (25,3)

* Les risques professionnels comprennent les groupes suivants : travailleurs de la santé; intervention d’urgence; opérations de vente au détail/restauration; fabrication et production; opérations, expédition dans un entrepôt et centres d’exécution des commandes; services de transport et de livraison; protection frontalière et personnel militaire; soins de la personne et services à domicile; travailleurs de l’accueil et du tourisme; travail pastoral, travailleurs sociaux ou de la santé publique; éducateurs et étudiants.

** Les patients à risque élevé de forme sévère de la COVID-19 sont définis comme ceux qui répondent à au moins un des critères suivants (définis par le protocole) :

- Maladie pulmonaire chronique (p. ex., emphysème et bronchite chronique, fibrose pulmonaire idiopathique et fibrose kystique) ou asthme modéré à grave

- Maladie cardiaque importante (p. ex., insuffisance cardiaque, coronaropathie, maladie cardiaque congénitale, cardiomyopathies et hypertension pulmonaire)
- Obésité grave (indice de masse corporelle ≥ 40 kg/m²)
- Diabète (type 1, type 2 ou gestationnel)
- Hépatopathie
- Infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

*** L'âge et le risque de santé de forme sévère de la COVID-19 sont utilisés comme facteur de stratification pour la randomisation.

14.1.3 Adolescents âgés de 12 à 17 ans

Les données sur l'innocuité, l'efficacité et l'immunogénicité de SPIKEVAX chez les adolescents ont été recueillies dans le cadre d'un essai clinique de phase 2/3 randomisé, à l'insu de l'observateur et contrôlé par placebo (étude P203,) encore en cours, mené aux États-Unis auprès de 3 726 participants âgés de 12 à 17 ans ayant reçu au moins une dose de SPIKEVAX (n = 2 486) ou d'un placebo (n = 1 240). Dans l'ensemble, 51,4 % des participants étaient de sexe masculin, 48,6 % étaient de sexe féminin, 11,6 % étaient des Hispaniques ou des Latinos, 83,9 % étaient des Blancs, 3,4 % étaient des Afro-Américains, 5,9 % étaient des Asiatiques, 0,5 % étaient des Amérindiens ou des Autochtones de l'Alaska, < 0,1 % étaient des Autochtones d'Hawaï ou des îles du Pacifique, 1,0 % étaient de race autre et 4,5 % étaient multiraciaux. Les caractéristiques démographiques étaient similaires chez les participants ayant reçu SPIKEVAX et chez ceux ayant reçu le placebo.

14.1.4 Enfants âgés de 6 à 11 ans

Les données sur l'innocuité, l'efficacité et l'immunogénicité de SPIKEVAX chez les enfants âgés de 6 à 11 ans ont été recueillies dans le cadre d'un essai clinique de phase 2/3 en deux parties, encore en cours, mené aux États-Unis et au Canada. La partie 1 est une phase ouverte de l'essai, portant sur l'innocuité, la sélection de la dose et l'immunogénicité et comprenait 380 participants âgés de 6 à 11 ans ayant reçu au moins une dose (0,25 mL, 50 mcg) de SPIKEVAX. La partie 2 est la phase contrôlée par placebo, évaluant l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité, et comprenait 4 002 participants âgés de 6 à 11 ans ayant reçu au moins une dose de SPIKEVAX (n = 3 007) ou de placebo (n = 995). Aucun des participants de la partie 1 n'a participé à la partie 2. Dans l'ensemble, dans le cadre de la partie 2, 50,8 % des participants étaient de sexe féminin et 49,2 % étaient de sexe masculin, 18,5 % étaient des Hispaniques ou des Latinos, 65,6 % étaient des Blancs, 10,0 % étaient des Afro-Américains, 9,9 % étaient des Asiatiques, 0,4 % étaient des Amérindiens ou des Autochtones de l'Alaska, < 0,1 % étaient des Autochtones d'Hawaï ou des îles du Pacifique, 2,1 % étaient de race autre et 10,6 % étaient multiraciaux. Les caractéristiques démographiques étaient similaires chez les participants ayant reçu le vaccin de Moderna contre la COVID-19 et chez ceux ayant reçu le placebo.

14.1.5 Dose de rappel de SPIKEVAX (participants âgés de ≥ 18 ans)

L'administration d'une dose de rappel de SPIKEVAX (elasomeron) a été évaluée dans la partie B de l'étude P201, une partie ouverte évaluant l'immunogénicité à la suite de l'administration d'une dose de rappel de 50 mcg chez des participants âgés de 18 ans et plus (N = 171) ayant reçu une série de primovaccination par SPIKEVAX dans la partie A de l'étude P201. Les participants étaient majoritairement de sexe féminin (60,8 %), avaient un âge moyen d'environ 52 ans et étaient principalement de race blanche (95,9 %).

14.1.6 Dose de rappel de SPIKEVAX (participants âgés de 12 à 17 ans)

Une dose de rappel de SPIKEVAX a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique de phase 2/3 en cours (étude P203, NCT04649151) comportant plusieurs parties. La partie ouverte de l'étude comportant sur la dose de rappel a impliqué 1 364 participants âgés de 12 à 17 ans qui ont reçu une dose de rappel de 50 mcg de SPIKEVAX (elasomeran) au moins 5 mois après la deuxième dose de la série de primovaccination. Le délai médian entre la deuxième dose de la série de primovaccination et la dose de rappel était de 316 jours (plage de 274 à 422 jours). Dans l'ensemble, 51,2 % étaient de sexe masculin et 48,8 % étaient de sexe féminin, 13,1 % étaient des Hispaniques ou des Latinos, 84,9 % étaient des Blancs, 3,2 % étaient des Afro-Américains, 4,8 % étaient des Asiatiques, 0,5 % étaient des Amérindiens ou des Autochtones de l'Alaska, < 0,1 % étaient des Autochtones d'Hawaï ou des îles du Pacifique, 0,7 % étaient de race autre et 5,2 % étaient multiraciaux.

14.1.7 Dose de rappel de SPIKEVAX (participants âgés de 6 à 11 ans)

Une dose de rappel de SPIKEVAX a été évaluée chez des participants âgés de 6 à 11 ans dans le cadre d'un essai clinique de phase 2/3 encore en cours comportant plusieurs parties. La partie ouverte de l'étude comportant sur la dose de rappel a impliqué 1 294 participants âgés de 6 à 11 ans qui ont reçu une dose de rappel de 25 mcg de SPIKEVAX (elasomeran) au moins 6 mois après la deuxième dose de la série de primovaccination (étude P204, NCT04796896). Dans l'ensemble, 51,9 % étaient de sexe masculin et 48,1 % étaient de sexe féminin, 15,6 % étaient des Hispaniques ou des Latinos, 65,7 % étaient des Blancs, 11,0 % étaient des Afro-Américains, 7,8 % étaient des Asiatiques, 0,5 % étaient des Amérindiens ou des Autochtones de l'Alaska, < 0,1 % étaient des Autochtones d'Hawaï ou des îles du Pacifique, 1,9 % étaient de race autre et 11,8 % étaient multiraciaux.

14.2 Résultats de l'étude

14.2.1 Immunogénicité de la dose de rappel du vaccin SPIKEVAX Bivalent (Original / Omicron BA.1) chez les participants âgés de ≥ 18 ans

L'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité de la dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) sont évaluées dans le cadre d'une étude ouverte de phase 2/3 en cours, menée auprès de participants âgés de 18 ans et plus (étude P205). Aux fins de cette indication clinique, les données des parties G et F de l'étude sont prises en compte. La partie G comprenait des participants ayant reçu SPIKEVAX Bivalent comme deuxième dose de rappel (50 mcg, ARNm-1273.214 [25 mcg d'elasomeran et 25 mcg d'imelasomeran]). Le groupe de comparaison provient de la partie F, au cours de laquelle les participants à l'étude ont reçu le vaccin SPIKEVAX original (50 mcg, ARNm-1273) comme deuxième dose de rappel.

Les analyses s'appuyant sur la comparabilité des données d'immunogénicité ont permis de comparer les titres d'anticorps neutralisants (DI50) à 29 jours après l'administration de la deuxième dose de rappel (P205, partie G; N = 334) aux titres correspondants à 29 jours après l'administration de la deuxième dose de rappel (P205, partie F; N = 260) contre le sous-variant Omicron BA.1.

Dans cette étude, l'analyse principale était fondée sur l'ensemble évaluable pour l'immunogénicité, comprenant les participants ne présentant aucun signe d'infection par le SRAS-CoV-2 au départ (avant la deuxième dose de rappel).

Les TGM estimés des anticorps neutralisants contre le variant Omicron le jour 29 étaient respectivement de 2 479,9 (IC à 95 % : 2 264,5, 2 715,8) et de 1 421,2 (IC à 95 % : 1 283,0, 1 574,4) dans les groupes de deuxièmes doses de rappel du vaccin SPIKEVAX Bivalent (partie G) et du vaccin SPIKEVAX original (partie F), tandis que le rapport des moyennes géométriques (RMG) était de 1,75 (IC à 97,5 % : 1,49, 2,04). Le taux de réaction sérologique (TRS) au variant Omicron était de 100 % (IC à 95 % : 98,9, 100) et 99,2 % (IC à 95 % : 97,2, 99,9), à 29 jours dans le groupe recevant l'ARNm-1273.214 et le groupe recevant l'ARNm-1273, respectivement, et la différence dans les TRS était de 1,5 % (IC à 97,5 % : -1,1, 4,0). Les résultats sont résumés dans le [Tableau](#).

Tableau 17 - Titres des anticorps neutralisants (DI₅₀) contre l'ancienne souche du SRAS-CoV-2 (D614G) et Omicron – SPIKEVAX Bivalent (ARNm-1273.214) à 50 µg et SPIKEVAX (ARNm-1273) à 50 µg administrés à titre de deuxièmes doses de rappel

Anticorps : Titres des AcN (DI ₅₀) à l'ENVPs	Variant Omicron		Ancienne souche du SRAS-CoV-2	
	P205 (partie G)	P205 (partie F)	P205 (partie G)	P205 (partie F)
	SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) ARNm-1273.214 50 µg (N = 334)	SPIKEVAX (ARNm-1273) 50 µg (N = 260)	SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) ARNm-1273.214 50 µg (N = 334)	SPIKEVAX (ARNm-1273) 50 µg (N = 260)
Avant la dose de rappel, n	334	260	334	260
TGM observé (IC à 95 %) ^a	298,13 (258,75, 343,49)	332,02 (282,05, 390,85)	1 266,74 (1 120,19, 1 432,47)	1 521,00 (1 352,77, 1 710,15)
Jour 29, n	334	260	334	260
TGM observé (IC à 95 %) ^a	2 372,42 (2 070,63, 2 718,20)	1 473,46 (1 270,85, 1 708,38)	5 977,26 (5 321,90, 6 713,32)	5 649,33 (5 056,85, 6 311,23)
HMMG observée (IC à 95 %) ^a	7,96 (7,18, 8,82)	4,44 (3,97, 4,96)	4,72 (4,36, 5,11)	3,71 (3,42, 4,03)
MGMC [TGM estimé] (IC à 95 %) ^b	2 479,89 (2 264,47, 2 715,80)	1 421,24 (1 282,98, 1 574,41)	6 422,32 (5 990,12, 6 885,71)	5 286,63 (4 887,07, 5 718,86)
RMG (IC à 97,5 %)^b	1,75 (1,49, 2,04)		1,22 (1,08, 1,37)	
Réaction sérologique, N1	333	258	334	260
Taux de réaction sérologique, n (%) ^c	333 (100)	256 (99,2)	334 (100)	260 (100)
IC à 95 % ^d	(98,9, 100,0)	(97,2, 99,9)	(98,9, 100,0)	(98,6, 100,0)
Différence dans les taux de réaction sérologique (97,5 %)^e	1,5 (-1,1, 4,0)		0	

Abréviations : AcN = anticorps neutralisant; DI₅₀ = dilution inhibitoire à 50 %; ENVPs = épreuve de neutralisation de virus pseudotypé; HMMG = hausse multiplicative de la moyenne géométrique; IC = intervalle de confiance; LIQ = limite inférieure de quantification; MGMC = moyenne géométrique par la méthode des moindres carrés; SRAS-CoV-2 = coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2; n = nombre de participants ne manquant aucune donnée au moment de l'évaluation; N = nombre de participants ne manquant aucune donnée au départ avant la vaccination et au point d'évaluation correspondant; RMG = rapport des moyennes géométriques; TGM = titre géométrique moyen

^a L'IC à 95 % est calculé selon la loi de t avec les valeurs ayant subi une transformation logarithmique ou la différence des valeurs des MG et des HMMG, respectivement, après transformation logarithmique, retransformées par la suite à l'échelle originale aux fins de présentation.

^b Selon le modèle d' ANCOVA, qui inclut l'ajustement pour le groupe de traitement, les titres avant la dose de rappel, et les groupes d'âge.

^c Une réaction sérologique positive chez les participants est définie comme une variation produisant une valeur au moins 4 fois supérieure à la LIQ si la valeur de départ était inférieure à la LIQ ou une augmentation d'au moins 4 fois si la valeur de départ était égale ou supérieure à la LIQ. Pour les participants qui ne disposent pas de titres d'anticorps avant l'administration la première dose, la réaction sérologique positive est définie comme une valeur $\geq 4*$ de la LIQ chez les participants qui sont négatifs pour le SRAS-CoV-2 avant leur première dose de la série de primovaccination, et ces titres sont imputés comme $< LIQ$ avant la première dose de la série de primovaccination. Pour les participants qui ne disposent pas de donnée sur le statut du SRAS-CoV-2 avant la première dose de la série de primovaccination, leur statut de SRAS-CoV-2 avant la dose de rappel est utilisé pour imputer leur statut de SRAS-CoV-2 avant la première dose de la série de primovaccination.

^d L'IC à 95 % est calculé à l'aide de la méthode de Clopper-Pearson.

^e L'IC à 97,5 % était calculé au moyen de la méthode de Miettinen-Nurminen stratifiée et ajustée par groupe d'âge. La différence dans les TRS est une différence de risque courante calculée à l'aide des pondérations des strates à variance inverse et du point médian des limites de confiance de Miettinen-Nurminen pour chacune des différences de risque des strates. L'estimation stratifiée de Miettinen-Nurminen de l'IC ne peut pas être calculée lorsque le taux de réaction sérologique dans les deux groupes est de 100 %; par conséquent, la différence absolue est rapportée.

14.2.1.1 Titres des anticorps neutralisants du vaccin SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) contre les sous-variants BA.4/5 d'Omicron

Dans une analyse exploratoire, d'autres analyses du vaccin SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) ont été effectuées en juillet 2022 pour évaluer la réponse des anticorps neutralisants contre les sous-variants BA.4/5 dominants du variant Omicron du SRAS-CoV-2 en circulation.

Chez l'ensemble des participants, indépendamment de toute infection antérieure par le SRAS-CoV-2, les TGM estimés des anticorps neutralisants au jour 29 contre les sous-variants BA.4/5 d'Omicron étaient de 985,38 (IC à 95 % : 914,77, 1 061,434) et de 588,36 (IC à 95 % : 544,08, 636,24) dans les groupes recevant les deuxièmes doses de rappel de SPIKEVAX Bivalent (partie G) et du vaccin SPIKEVAX original (partie F), respectivement, et le RMG était de 1,68 (IC à 95 % : 1,52, 1,84).

Chez les participants n'ayant jamais été infectés par le SRAS-CoV-2, les TGM estimés des anticorps neutralisants au jour 29 contre les sous-variants BA.4/5 d'Omicron étaient de 776,45 (IC à 95 % : 719,49, 837,92) et de 458,28 (IC à 95 % : 420,62, 499,32) dans les groupes recevant les deuxièmes doses de rappel de SPIKEVAX Bivalent (partie G) et du vaccin SPIKEVAX original (partie F), respectivement, et le RMG était de 1,69 (IC à 95 % : 1,51, 1,90).

Chez les participants ayant déjà été infectés par le SRAS-CoV-2, les TGM estimés des anticorps neutralisants au jour 29 contre les sous-variants BA.4/5 d'Omicron étaient de 2 246,25 (IC à 95 % : 1 975,52, 2 554,09) et de 1 406,89 (IC à 95 % : 1 227,88, 1 612,01) dans les groupes recevant les deuxièmes doses de rappel de SPIKEVAX Bivalent (partie G) et du vaccin SPIKEVAX original (partie F), respectivement, et le RMG était de 1,60 (IC à 95 % : 1,34, 1,91).

14.2.2 Efficacité de SPIKEVAX chez les participants âgés de ≥ 18 ans (d'après une date de fin de collecte des données le 21 novembre 2020)

L'analyse du critère d'efficacité principal dans l'étude COVE (P301) comprenait 28 207 participants âgés de 18 ans et plus (14 134 dans le groupe recevant SPIKEVAX et 14 073 dans le groupe recevant le placebo). Au moment de l'analyse finale du critère d'efficacité principal, les participants avaient été suivis pour détecter la maladie COVID-19 symptomatique pendant une durée médiane de 2 mois après la deuxième dose, ce qui

correspond à 3 304,9 personnes-années dans le groupe recevant SPIKEVAX contre la COVID-19 et 3 273,7 personnes-années dans le groupe recevant le placebo.

On a observé 11 cas confirmés de COVID-19 dans le groupe recevant SPIKEVAX contre la COVID-19 et 185 cas dans le groupe recevant le placebo, respectivement, pour l'analyse du critère d'efficacité principal. Comparativement au placebo, l'efficacité de SPIKEVAX pour prévenir une première instance de COVID-19 chez les participants, à partir de 14 jours après la dose 2, a été de 94,1 % (intervalle de confiance bilatéral à 95 % de 89,3 % à 96,8 %). Chez les participants âgés de 65 ans et plus, l'efficacité de SPIKEVAX contre la COVID-19 a été de 86,4 % (intervalle de confiance bilatéral à 95 % de 61,4 % à 95,5 %). Au moment de l'analyse du critère d'efficacité principal, il y avait un total de 30 cas sévères de COVID-19 survenus dans le groupe recevant le placebo à partir de 14 jours après la dose 2, selon l'évaluation du comité d'adjudication. Aucun cas sévère de COVID-19 n'a été signalé dans le groupe recevant SPIKEVAX.

14.2.3 Efficacité et immunogénicité de SPIKEVAX chez les participants âgés de 12 à 17 ans (d'après une date limite de collecte des données le 8 mai 2021)

L'innocuité, l'efficacité et l'immunogénicité chez les participants âgés de 12 à 17 ans ont été évaluées dans le cadre de l'étude P203, un essai clinique de phase 2/3 randomisé, à l'insu de l'observateur et contrôlé par placebo encore en cours. Les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SRAS-CoV-2 ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir deux doses de SPIKEVAX ou deux doses de placebo, à 28 jours d'intervalle. Les participants seront suivis pour les évaluations de l'innocuité et de l'efficacité jusqu'à un an après la deuxième dose.

On n'a observé aucun cas confirmé de COVID-19 dans le groupe recevant le vaccin ARNm-1273 contre la COVID-19 (N = 2 162) et 4 cas dans le groupe recevant le placebo (N = 1 073), respectivement, pour l'analyse de l'efficacité du vaccin. Comparativement au placebo, l'efficacité du vaccin ARNm-1273 contre la COVID-19 pour prévenir une première instance de COVID-19 chez les participants, à partir de 14 jours après la dose 2, a été de 100 % (intervalle de confiance bilatéral à 95 % de 28,9 % à 100 %).

Une analyse des titres d'anticorps neutralisants 50 % du SRAS-CoV-2 dans des sous-ensembles de participants sélectionnés de manière aléatoire a été effectuée pour démontrer des réponses immunitaires non inférieures (dans la limite d'un facteur 1,5) en comparant des adolescents de 12 à 17 ans (de l'étude P203) à des participants de 18 à 25 ans (de l'étude P301) qui ne présentaient aucun signe sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2. La réponse immunitaire à SPIKEVAX chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 340) était non inférieure à celle des participants âgés de 18 à 25 ans (n = 305), d'après les résultats des titres d'anticorps neutralisants dirigés contre le SRAS-CoV-2 28 jours après la deuxième dose. Le rapport entre les titres géométriques moyens (TGM) des adolescents de 12 à 17 ans et ceux des participants de 18 à 25 ans était de 1,08, avec un IC bilatéral à 95 % de 0,93 à 1,24, répondant ainsi au critère de non-infériorité de facteur 1,5 (limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le rapport des moyennes géométriques [RMG] > 0,67).

14.2.4 Efficacité et immunogénicité de SPIKEVAX chez les participants âgés de 6 à 11 ans (d'après une date limite de collecte des données le 10 novembre 2021)

L'innocuité, l'efficacité et l'immunogénicité chez les participants âgés de 6 à 11 ans ont été évaluées dans le cadre de la partie 2 de l'étude P204, un essai clinique de phase 2/3 randomisé, à l'insu de l'observateur et contrôlé par placebo encore en cours. Les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SRAS-CoV-2 dans les deux semaines précédant la vaccination de l'étude ont été exclus de l'étude. Un total de 4 016 participants ont été randomisés selon un rapport 3:1 pour recevoir deux doses (0,25 mL, 50 mcg) de SPIKEVAX ou deux doses de placebo, à 28 jours d'intervalle. Les participants seront suivis pour les

évaluations de l'innocuité et de l'efficacité jusqu'à un an après la deuxième dose. Dans la partie 2, la durée médiane de suivi à la date limite de collecte des données, le 10 novembre 2021, était de 82 jours après la dose 1 et de 51 jours après la dose 2.

L'efficacité chez les enfants de 6 à 11 ans est basée principalement sur une comparaison des réponses immunitaires dans ce groupe d'âge avec celles des adultes de 18 à 25 ans.

Une analyse de comparabilité des données d'immunogénicité évaluant les titres d'anticorps neutralisants 50 % du SRAS-CoV-2 et les taux de réponse sérologique 28 jours après la dose 2 a été réalisée dans un sous-ensemble d'enfants âgés de 6 à 11 ans de l'étude pédiatrique (étude P204; N = 320) et chez les participants âgés de 18 à 25 ans de l'étude d'efficacité de phase 3 (étude P301; N = 295). Les sujets ne présentaient initialement aucun signe immunologique ou virologique d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2. Le RMG des titres d'anticorps neutralisants chez les enfants âgés de 6 à 11 ans à celui des sujets âgés de 18 à 25 ans était de 1 239 (IC à 95 % : 1 072, 1 432). La différence des taux de réponse sérologique était de 0,1 % (IC à 95 % : -1,9, 2,1). Les critères de non-infériorité (limite inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG > 0,67 et limite inférieure de l'IC à 95 % pour la différence des taux de réponse sérologique > -10 %) ont été respectés (voir le Tableau 18).

Tableau 18 – Analyse d'immunogénicité, titres géométriques moyens d'anticorps neutralisants (DI₅₀), étude P204 et étude P301 – Comparaison entre les enfants âgés de 6 à < 12 ans et les participants âgés de 18 à 25 ans

	Étude P204 6 ans à < 12 ans SPIKEVAX 50 mcg N = 320	Étude P301 18 à ≤ 25 ans SPIKEVAX 100 mcg N = 295
TGM initial	9,250	9,285
TGM observé au jour 57	1 610,203	1 299,855
RMG au jour 57 (étude P204 vs P301; basé sur un modèle)(IC à 95 %) ^a	1,239 (1,072, 1,432)	
Participants ayant obtenu une réponse sérologique, % ^b au jour 57	99,1	99,0
Différence des taux de réponse sérologique (étude P204 vs P301), % (IC à 95 %) ^c	0,1 (-1,9, 2,1)	

Abréviations : IC = intervalle de confiance; RMG = rapport des moyennes géométriques; TGM = titre géométrique moyen (noté comme observé ou basé sur un modèle, qui est estimé par la méthode des moindres carrés [MC]); DI₅₀ = dilution inhibitoire à 50 %.

^a Les taux d'anticorps ayant subi une transformation logarithmique sont analysés à l'aide d'un modèle ANCOVA avec la variable groupe (enfants dans l'étude P204 et jeunes adultes dans l'étude P301) comme effet fixe. Les moyennes MC, la différence des moyennes MC et l'IC à 95 % qui en résultent sont ramenés à l'échelle originale pour la présentation.

^b Une réponse sérologique positive chez les participants est définie comme une variation produisant une valeur au moins 4 fois supérieure à la LIQ ou une augmentation d'au moins 4 fois si la valeur de départ était égale ou supérieure à la LIQ. Les pourcentages sont basés sur le nombre de participants dont les données n'étaient pas manquantes au départ et au moment d'évaluation correspondant.

^c L'IC à 95 % est calculé au moyen des limites de confiance de Miettinen-Nurminen (score).

Une analyse exploratoire de l'efficacité évaluant les cas confirmés de COVID-19 survenus jusqu'à la date limite de collecte des données le 10 novembre 2021 a été réalisée chez 3 497 participants ayant reçu deux doses de SPIKEVAX (n = 2 644) ou de placebo (n = 853) et dont le statut initial pour le SRAS-CoV-2 était négatif. Il y a eu trois cas confirmés dans chaque groupe, le taux d'incidence pour 1 000 personnes-années étant plus faible dans le groupe vacciné (5,04) que dans le groupe placebo (16,26).

14.2.5 Immunogénicité de SPIKEVAX chez les participants âgés de ≥ 18 ans – après la dose de rappel

L'efficacité de l'unique dose de rappel de 50 mcg de SPIKEVAX chez les adultes de 18 ans et plus ayant reçu une série de primovaccination de deux doses de SPIKEVAX à 100 mcg au moins 6 mois avant le rappel a été inférée en comparant les titres d'anticorps mesurés dans le cadre de la partie B de l'étude P201 à ceux mesurés chez les adultes ayant participé à l'étude pivot P301.

La partie B de l'étude P201 était une étude ouverte visant à évaluer les réponses liées à l'immunogénicité de participants ayant déjà reçu une primovaccination par des doses de SPIKEVAX à 100 mcg à la suite de l'administration d'une dose de rappel de SPIKEVAX à 50 mcg. Dans le cadre de l'étude P301, des participants du groupe de l'étude P301 ayant reçu SPIKEVAX et présentant un statut sérologique initial négatif pour l'infection au SRAS-CoV-2 ont été sélectionnés aléatoirement pour former un sous-ensemble d'analyse de l'immunogénicité, lequel a été utilisé à titre d'ensemble de comparaison pour l'analyse s'appuyant sur la comparabilité des données d'immunogénicité (« immunobridging ») de la partie B de l'étude P201.

Les analyses s'appuyant sur la comparabilité des données d'immunogénicité ont permis de comparer les titres d'anticorps neutralisants (DI50) à 28 jours après l'administration de la dose de rappel (partie B de l'étude 201; N = 149) aux titres correspondants à 28 jours après l'administration de la série de primovaccination chez un sous-ensemble aléatoire de participants à l'étude de phase 3 sur l'efficacité chez des participants de 18 ans et plus (étude P301; N = 1 055).

Il a été démontré que, chez les participants ayant reçu une série de primovaccination par 2 doses de SPIKEVAX à 100 mcg, l'administration d'une dose de rappel de SPIKEVAX à 50 mcg a provoqué un accroissement par un facteur de 12,99 (IC à 95 % : 11,04; 15,29) de la moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants à 28 jours après l'administration de la dose de rappel par rapport aux titres précédant la dose de rappel. Le rapport des moyennes géométriques (comparant les taux d'anticorps mesurés au jour 29 dans le cadre de la partie B de l'étude P201 aux taux d'anticorps mesurés 57 jours après l'administration de la série de primovaccination dans l'étude P301) était de 1,76 (IC à 95 % : 1,50; 2,06), ce qui répond au critère de non-infériorité prédéterminé de 0,67 correspondant à une marge de non-infériorité de 1,5. L'analyse est résumée dans le [Tableau 19](#).

Tableau 19 – Moyenne géométrique des titres des anticorps neutralisants (DI50) dirigés contre un pseudovirus exprimant la protéine de spicule du SRAS-CoV-2 28 jours après l'administration d'une dose de rappel dans le cadre de la partie B de l'étude P201 vs 28 jours après la fin de la série de primovaccination dans le cadre de l'étude P301; participants âgés de ≥ 18 ans; ensemble conforme au protocole d'évaluation de l'immunogénicité

Étude P201, partie B Dose de rappel N ^a = 149 TGM ^b (IC à 95 %)	Étude P301 Série de primovaccination N ^a = 1 053 TGM ^b (IC à 95 %)	Rapport des TGM (Étude P201, partie B/Étude P301)	A rempli les critères de réussite ^c
1 802 (1 548, 2 099)	1 027 (968, 1 089)	1,76 (1,50, 2,06)	Critère de la limite inférieure de l'IC à 95 % ≥ 0,67 : Oui Critère de l'estimation ponctuelle ≥ 1,0 : Oui

* L'ensemble conforme au protocole d'évaluation de l'immunogénicité incluait tous les sujets pour lesquels on disposait à la fois d'échantillons d'analyse de l'immunogénicité de référence (ou du jour 1 de la partie B de l'étude P201) et d'échantillons d'analyse de l'immunogénicité post-vaccination, qui ne présentaient pas d'infection par le SRAS-CoV-2 au début de l'étude (ou au jour 1 de la partie B de l'étude P201), qui n'avaient pas de déviation majeure du protocole ayant une influence sur leur réponse

immunitaire et pour lesquels une évaluation de l'immunogénicité post-injection avait été réalisée au moment d'évaluation principal (jour 29 pour la partie B de l'étude P201 et jour 57 pour l'étude P301).

^a Nombre de sujets pour lesquels aucune donnée n'était manquante au moment d'évaluation correspondant.

^b Le plan d'analyse statistique prévoyait un modèle d'analyse de covariance pour l'estimation de la moyenne géométrique des titres ajustant pour les différences de groupes d'âge (< 65 ans, ≥ 65 ans).

^c La comparabilité des données d'immunogénicité (« immunobridging ») est établie si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est > 0,67 et si l'estimation ponctuelle du rapport des MGMC est ≥ 1,0.

Remarque : Les titres d'anticorps < à la limite inférieure de quantification (LIQ) sont remplacés par 0,5 × LIQ. Les titres > à la limite supérieure de quantification (LSQ) sont remplacés par la LSQ si aucune valeur réelle n'est disponible.

MGMC = moyenne géométrique par la méthode des moindres carrés

RMG = rapport des moyennes géométriques

14.2.6 Immunogénicité de SPIKEVAX chez les participants âgés de 12 à 17 ans – après une dose de rappel

L'efficacité d'une dose de rappel de 50 mcg de SPIKEVAX chez les participants âgés de 12 à 17 ans a été déduite en comparant les titres d'anticorps après la dose de rappel mesurés dans le cadre de l'étude P203 à ceux mesurés chez les adultes âgés de 18 à 25 ans suivant la série de primovaccination dans l'étude pivot P301.

Dans une phase ouverte de l'étude P203, des participants âgés de 12 à 17 ans ont reçu une dose de rappel unique au moins 5 mois après avoir complété la série de primovaccination (deux doses à 28 jours d'intervalle). La population de l'analyse principale de l'immunogénicité comprenait 257 participants ayant reçu la dose de rappel de l'étude P203 et un sous-ensemble aléatoire de 295 participants de l'étude P301 (âgés de ≥ 18 à ≤ 25 ans) ayant précédemment complété une série de primovaccination de deux doses de SPIKEVAX à 28 jours d'intervalle. Les participants de l'étude P301 et de l'étude P203 inclus dans la population d'analyse ne présentaient aucun signe sérologique ou virologique d'infection SRAS-CoV-2 avant la première dose de la série de primovaccination et avant la dose de rappel, respectivement. Le délai médian entre la dose 2 de la série de primovaccination et la dose de rappel dans l'ensemble d'analyse principale de l'immunogénicité de l'étude P203 était de 295 jours (plage de 274 à 357 jours).

Chez les 257 participants de l'étude P203, la CGM des anticorps neutralisants avant le rappel (dose de rappel – jour 1) était de 400,4 (IC à 95 % : 370,0, 433,4); à la dose de rappel – jour 29, la CGM était de 7 172,0 (IC à 95 % : 6 610,4, 7 781,4). La CGM après la dose de rappel – jour 29 a augmenté d'environ 18 fois par rapport à la CGM avant la dose de rappel.

Les analyses principales d'immunogénicité du rapport des CGM et de la différence des taux de réponse sérologique après la dose de rappel dans l'étude P203 par rapport à après la série de primovaccination dans l'étude P301 ont satisfait aux critères de réussite prédéterminés de comparabilité des données d'immunogénicité. La réponse sérologique pour un participant était définie comme l'obtention d'une augmentation ≥ 4 fois la concentration d'anticorps neutralisants par rapport au départ (avant la première dose de la série de primovaccination dans l'étude P301 et l'étude P203). Ces analyses sont résumées dans le Tableau 20).

Tableau 20 – Comparaison de la concentration géométrique moyenne et du taux de réponse sérologique contre un pseudovirus exprimant la protéine de spicule du SRAS-CoV-2 28 jours après l'administration d'une dose de rappel dans le cadre de l'étude P203 (participants âgés de 12 à 17 ans) vs 28 jours après la

fin de la série de primovaccination dans le cadre de l'étude P301 (participants âgés de 18 à 25 ans) – ensembles conformes au protocole d'évaluation de l'immunogénicité

Étude P203* Dose de rappel N ^a = 257	Étude P301† Série de primovaccination N ^a = 294		A rempli les critères de réussite
CGM (IC à 95 %)	CGM (IC à 95 %)	Rapport des CGM (Étude P203/Étude P301)	
7 172 (6 610, 7 781)	1 400 (1 273, 1 541)	5,1 (4,5, 5,8)	Oui ^b
Réponse sérologique^c n/N1 (%) (IC à 95 %)^d	Réponse sérologique^c n/N1 (%) (IC à 95 %)^d	Différence des taux de réponse sérologique (Étude P203 – Étude P301) % (IC à 95 %)^e	
257/257 (100) (98,6, 100)	292/294 (99,3) (97,6, 99,9)	0,7 (-0,8, 2,4)	Oui ^f

* Ensemble conforme au protocole d'évaluation de l'immunogénicité – Les sujets négatifs pour le SRAS-CoV-2 avant le rappel dans le cadre de l'étude P203 incluaient tous les sujets pour lesquels on disposait d'échantillons d'immunogénicité avant et après le rappel, qui n'avaient pas contracté d'infection par le SRAS-CoV-2 avant le rappel, qui n'avaient pas de déviation majeure du protocole ayant une influence sur leur réponse immunitaire et pour lesquels une évaluation de l'immunogénicité après le rappel avait été réalisée au moment d'évaluation principal (28 jours après la dose de rappel).

† L'ensemble conforme au protocole d'évaluation de l'immunogénicité pour l'étude P301 incluait tous les sujets pour lesquels on disposait à la fois d'échantillons d'analyse de l'immunogénicité de référence (avant la vaccination) et d'échantillons d'analyse de l'immunogénicité post-vaccination, qui ne présentaient pas d'infection par le SRAS-CoV-2 au début de l'étude, qui n'avaient pas de déviation majeure du protocole ayant une influence sur leur réponse immunitaire et pour lesquels une évaluation de l'immunogénicité post-injection avait été réalisée au moment d'évaluation principal (28 jours après la dose 2).

^a Nombre de sujets pour lesquels aucune donnée n'était manquante au moment d'évaluation correspondant.

^b La comparabilité des données d'immunogénicité (« immunobridging ») est établie si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le rapport des CGM est > 0,667 et si l'estimation ponctuelle du rapport des CGM est ≥ 0,8.

^c La réponse sérologique est définie comme un accroissement de la concentration d'anticorps neutralisants dirigés contre le pseudovirus par un facteur de ≥4 par rapport au départ (avant l'administration de la dose 1 de la série de primovaccination dans le cadre de l'étude P203 et de l'étude P301), la concentration de départ < LIQ étant remplacée par la LIQ pour l'analyse.

N1 = nombre de participants pour lesquels il ne manque aucune donnée au départ avant la vaccination et 28 jours après la dose de rappel pour l'étude P203 ou 28 jours après la dose 2 pour l'étude P301.

n = nombre de participants ayant obtenu une réponse sérologique 28 jours après la dose de rappel pour l'étude P203 ou 28 jours après la dose 2 pour l'étude P301.

^d L'IC à 95 % est calculé à l'aide de la méthode de Clopper-Pearson.

^e L'IC à 95 % est calculé à l'aide des limites de confiance de Miettinen-Nurminen (score).

^f La comparabilité des données d'immunogénicité (« immunobridging ») est établie si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % est ≥ -10 %.

Remarque : Les titres d'anticorps < à la limite inférieure de quantification (LIQ) sont remplacés par 0,5 × LIQ. Les titres > à la limite supérieure de quantification (LSQ) sont remplacés par la LSQ si aucune valeur réelle n'est disponible

Une analyse descriptive a évalué les taux de réponse sérologique à l'aide de la concentration d'anticorps neutralisants avant l'administration de la dose de rappel chez les participants de l'étude P203. Le taux de réponse sérologique à la dose de rappel, la réponse sérologique étant définie comme une augmentation d'au moins 4 fois par rapport à la concentration avant le rappel, était de 96,5 %. Dans cette analyse

post hoc, la différence entre les taux de réponse sérologique était de -2,8 % (96,5 % dans l'étude P203 – 99,3 % dans l'étude P301) avec un IC à 95 % de (-5,9, -0,6).

14.2.7 Immunogénicité de SPIKEVAX chez les participants âgés de 6 à 11 ans – après la dose de rappel

L'efficacité d'une dose de rappel de 25 mcg de SPIKEVAX chez les participants âgés de 6 à 11 ans a été déduite en comparant les titres d'anticorps après la dose de rappel mesurés dans le cadre de l'étude P204 à ceux mesurés chez les adultes âgés de 18 à 25 ans à la suite de la série de primovaccination dans le cadre de l'étude pivot P301.

Dans une phase ouverte de l'étude P204, des participants âgés de 6 à 11 ans ont reçu une dose de rappel unique au moins 6 mois après avoir complété la série de primovaccination (deux doses à 1 mois d'intervalle). La population de l'analyse principale d'immunogénicité comprenait 95 participants ayant reçu la dose de rappel de l'étude P204 et un sous-ensemble aléatoire de 295 participants âgés de 18 à 25 ans de l'étude P301 ayant reçu deux doses de SPIKEVAX à 1 mois d'intervalle. Les participants de l'étude P301 et de l'étude P204 inclus dans la population d'analyse ne présentaient aucun signe sérologique ou virologique d'infection SRAS-CoV-2 avant la première dose de la série de primovaccination et avant la dose de rappel, respectivement.

Chez les 95 participants, à la dose de rappel – jour 29, la CGM était de 5 847,5 (IC à 95 % : 4 999,6, 6 839,1) et le TRS était de 100 (IC à 95 % : 95,9, 100,0). Les taux sériques d'anticorps neutralisants chez les enfants âgés de 6 à 11 ans dans le sous-ensemble conforme au protocole d'évaluation de l'immunogénicité avec un statut négatif d'infection par le SRAS-CoV-2 avant la dose de rappel et la comparaison avec ceux de jeunes adultes (de 18 à 25 ans) ont été étudiés. Le RMG de la CGM de la dose de rappel du jour 29 comparé à la CGM du jour 57 des jeunes adultes était de 4,2 (IC à 95 % [3,5, 5,0]); répondant aux critères de non-infériorité (c.à.d. limite inférieure d'IC à 95 % > 0,667); la différence des TRS était de 0,7 % (IC à 95 % : -3,5, 2,4), ce qui répond aux critères de non-infériorité (limite inférieure des 95 % de la différence des TRS > -10 %).

Les analyses principales d'immunogénicité du rapport des CGM et de la différence des taux de réponse sérologique après la dose de rappel dans l'étude P204 par rapport à après la série de primovaccination dans l'étude P301 ont satisfait aux critères de réussite prédéterminés de comparabilité des données d'immunogénicité. La réponse sérologique pour un participant était définie comme l'obtention d'une augmentation ≥ 4 fois la concentration d'anticorps neutralisants par rapport au départ (avant la première dose de la série de primovaccination dans l'étude P204 et l'étude P301). Ces analyses sont résumées dans le Tableau 21).

Tableau 21 – Comparaison de la concentration géométrique moyenne et du taux de réponse sérologique contre un pseudovirus exprimant la protéine de spicule du SRAS-CoV-2 28 jours après l'administration d'une dose de rappel dans le cadre de l'étude P204 (participants âgés de 6 à 11 ans) vs 28 jours après la fin de la série de primovaccination dans le cadre de l'étude P301 (participants âgés de 18 à 25 ans) – ensembles conformes au protocole d'évaluation de l'immunogénicité

Étude P204* Dose de rappel N ^a = 95	Étude P301† Série de primovaccination N ^a = 294		A rempli les critères de réussite
CGM (IC à 95 %)	CGM (IC à 95 %)	Rapport des CGM (Étude P203/Étude P301)	
5 848 (5 000, 6 839)	1 400 (1 273, 1 541)	4,2 (3,5, 5,0)	Oui ^b

Réponse sérologique ^c n/N1 (%) (IC à 95 %) ^d	Réponse sérologique ^c n/N1 (%) (IC à 95 %) ^d	Différence des taux de réponse sérologique (Étude P204 – Étude P301) % (IC à 95 %) ^e	
88/88 (100) (95,9, 100)	292/294 (99,3) (97,6, 99,9)	0,7 (-3,5, 2,4)	Ouif

* Ensemble conforme au protocole d'évaluation de l'immunogénicité – Les sujets négatifs pour le SRAS-CoV-2 avant le rappel dans le cadre de l'étude 4 incluaient tous les sujets pour lesquels on disposait d'échantillons d'immunogénicité avant et après le rappel, qui n'avaient pas contracté d'infection par le SRAS-CoV-2 avant le rappel, qui n'avaient pas de déviation majeure du protocole ayant une influence sur leur réponse immunitaire et pour lesquels une évaluation de l'immunogénicité après le rappel avait été réalisée au moment d'évaluation principal (28 jours après la dose de rappel).

† L'ensemble conforme au protocole d'évaluation de l'immunogénicité pour l'étude 1 incluait tous les sujets pour lesquels on disposait à la fois d'échantillons d'analyse de l'immunogénicité de référence (avant la vaccination) et d'échantillons d'analyse de l'immunogénicité post-vaccination, qui ne présentaient pas d'infection par le SRAS-CoV-2 au début de l'étude, qui n'avaient pas de déviation majeure du protocole ayant une influence sur leur réponse immunitaire et pour lesquels une évaluation de l'immunogénicité post-injection avait été réalisée au moment d'évaluation principal (28 jours après la dose 2).

^a Nombre de sujets pour lesquels aucune donnée n'était manquante au moment d'évaluation correspondant.

^b La comparabilité des données d'immunogénicité (« immunobridging ») est établie si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le rapport des CGM est > 0,667.

^c La réponse sérologique est définie comme un accroissement des titres d'anticorps neutralisants dirigés contre le pseudovirus par un facteur de ≥ 4 par rapport au départ (avant l'administration de la dose 1 de la série de primovaccination dans l'étude 4 et l'étude 1), la concentration de départ < LIQ étant remplacée par la LIQ pour l'analyse.

N1 = nombre de participants pour lesquels il ne manque aucune donnée au départ avant la vaccination et 28 jours après la dose de rappel pour l'étude 4 ou 28 jours après la dose 2 pour l'étude 1.

n = nombre de participants ayant obtenu une réponse sérologique 28 jours après la dose de rappel pour l'étude 4 ou 28 jours après la dose 2 pour l'étude 1.

^d L'IC à 95 % est calculé à l'aide de la méthode de Clopper-Pearson.

^e L'IC à 95 % est calculé à l'aide des limites de confiance de Miettinen-Nurminen (score).

^f La comparabilité des données d'immunogénicité (« immunobridging ») est établie si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % est ≥ -10 %.

Remarque : Les titres d'anticorps < à la limite inférieure de quantification (LIQ) sont remplacés par $0,5 \times$ LIQ. Les titres > à la limite supérieure de quantification (LSQ) sont remplacés par la LSQ si aucune valeur réelle n'est disponible.

Une analyse descriptive a évalué les taux de réponse sérologique à l'aide de la concentration d'anticorps neutralisants avant l'administration de la dose de rappel chez les participants de l'étude P204. Le taux de réponse sérologique à la dose de rappel, la réponse sérologique étant définie comme une augmentation d'au moins 4 fois par rapport à la concentration avant le rappel, était de 92,6 %. Dans cette analyse post hoc, la différence entre les taux de réponse sérologique était de -6,7 % (IC à 95 % : -13,8, -2,7).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce vaccin.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : L'administration intramusculaire de SPIKEVAX (ou d'autres vaccins expérimentaux à ARNm de Moderna) à des doses allant de 9 à 150 mcg/dose, administrées une fois toutes les 2 semaines pendant une période maximale de 6 semaines, a été associée à un érythème et à un œdème transitoires au site d'injection, à des augmentations transitoires de la température corporelle et à une réponse inflammatoire systémique généralisée. Une vacuolisation des hépatocytes et/ou une hypertrophie des cellules de Küpffer transitoires, souvent non accompagnées d'une élévation des enzymes hépatiques, ont été observées et considérées comme secondaires à la réponse inflammatoire systémique. En général, tous les changements se sont résorbés en 2 semaines.

Cancérogénicité : SPIKEVAX n'a pas été évalué sur le plan de la cancérogénicité chez l'animal, car les études de cancérogénicité n'ont pas été considérées pertinentes pour ce vaccin.

Génotoxicité : Le SM-102, un composant lipidique exclusif de SPIKEVAX, SPIKEVAX Bivalent et de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.4/5), n'est pas génotoxique dans les tests de mutagénicité sur bactéries et les tests d'aberrations chromosomiques sur les lymphocytes de sang périphérique humain. Deux tests du micronoyau *in vivo* avec exposition par voie intraveineuse ont été effectués avec des traitements à base d'ARNm utilisant la même formulation de nanoparticule lipidique (NPL) que celle de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1). Les résultats équivoques observés à des concentrations systémiques élevées étaient probablement attribuables à la formation de micronoyaux liés à une élévation de la température corporelle induite par une réponse inflammatoire systémique attribuable à la NPL. Le risque génotoxique pour les humains est considéré comme faible en raison d'une exposition systémique minimale à la suite de l'administration intramusculaire, d'une durée d'exposition limitée et de résultats *in vitro* négatifs.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Dans une étude de toxicité pré-natale et post-natale pour le développement, un volume de 0,2 mL d'une formulation vaccinale contenant la même quantité d'ARNm (100 mcg) et d'autres ingrédients que celle d'une dose unique de SPIKEVAX chez l'humain a été administré à des rates, par voie intramusculaire, à quatre reprises : 28 et 14 jours avant l'accouplement, et aux jours 1 et 13 de la gestation. Aucun effet lié au vaccin sur la fertilité des femelles, le développement fœtal ou le développement postnatal n'a été signalé dans le cadre de l'étude.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

SPIKEVAX^{MC} Bivalent Original / Omicron BA.4/5

[Vaccin ARNm contre la COVID-19, Bivalent (Original / Omicron B.1.1.529 (BA.4/BA.5))]

Elasomeran / davesomeran Vaccin ARNm, dispersion pour injection intramusculaire

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce vaccin. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5**.

Pourquoi SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 est-il utilisé?

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 est un vaccin utilisé pour prévenir la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le virus SRAS-CoV-2. SPIKEVAX peut être administré aux personnes âgées de 18 ans et plus.

L'innocuité et l'efficacité d'une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 (elasomeran/davesomeran) vaccin ARNm pour les personnes âgées de 6 ans et plus ont été déduites des études sur l'administration d'une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original / Omicron BA.1) chez des personnes âgées de 18 ans et plus, ainsi que de données provenant d'études ayant évalué la série de la primovaccination et la vaccination de rappel par SPIKEVAX.

Comment SPIKEVAX Bivalent agit-il?

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 agit en incitant l'organisme à produire sa propre protection (anticorps) contre le SRAS-CoV-2, le virus qui cause l'infection COVID-19. SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 utilise une molécule appelée acide ribonucléique messenger (ARNm) pour fournir toutes les instructions dont les cellules du corps ont besoin pour fabriquer des anticorps afin d'aider à combattre le virus qui cause la COVID-19. Le vaccin est administré par injection à l'aide d'une aiguille dans le haut du bras.

Ce vaccin ne peut pas vous donner la COVID-19.

Comme pour tout vaccin, SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 peut ne pas protéger complètement tous les individus qui le reçoivent. Même après avoir reçu le vaccin, continuez à suivre les recommandations des représentants locaux de la santé publique pour prévenir la propagation de la COVID-19.

Quels sont les ingrédients dans SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5?

Ingrédients médicinaux : Elasomeran et davesomeran (ARNm)

Ingrédients non médicinaux :

- 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC),
- acide acétique,
- cholestérol,
- PEG2000 DMG (1,2-dimyristoyl-rac-glycérol, méthoxy-polyéthylèneglycol),

- lipide SM-102,
- acétate de sodium trihydraté,
- sucrose,
- trométamol
- chlorhydrate de trométamol,
- eau pour injection.

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Une dispersion de couleur blanche à blanc cassé pour injection, fournie dans un flacon multidose. Pour les personnes âgées de 18 ans et plus, la dose de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 est de 50 microgrammes.

Ne prenez pas SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 si :

- vous êtes allergique à la substance active ou à tout autre ingrédient de ce vaccin (voir la section Quels sont les ingrédients dans SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5?);
- vous avez eu une réaction allergique à une dose précédente de SPIKEVAX;
- vous présentez actuellement des symptômes qui pourraient être dus à la COVID-19. Discutez de vos symptômes et d'un test éventuel de dépistage de la COVID-19 avec votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé vous dira quand vous serez en mesure de recevoir le vaccin.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

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

- vous avez des allergies;
- vous avez eu des problèmes après l'administration de SPIKEVAX, comme une réaction allergique ou des problèmes respiratoires;
- vous avez un système immunitaire affaibli en raison d'une affection médicale ou prenez un médicament qui affecte votre système immunitaire;
- vous avez un problème de saignement, avez facilement des ecchymoses (bleus) ou prenez un médicament qui éclaircit le sang (anticoagulant);
- vous avez une forte fièvre ou une infection grave;
- vous souffrez d'une maladie grave;
- vous avez déjà eu des épisodes de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et/ou de péricardite (inflammation de l'enveloppe entourant le cœur);
- vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.

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 de médecine alternative.

Les données sur l'utilisation de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 avec d'autres vaccins sont limitées. Informez votre professionnel de la santé si vous avez récemment reçu un autre vaccin.

Comment prendre SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 :

- Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière vous injecteront le vaccin dans un muscle (injection intramusculaire) dans le haut du bras.

- Pendant et après chaque injection du vaccin, votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière vous surveilleront pendant environ 15 minutes pour détecter les signes d'une réaction allergique.

Dose habituelle :

- Chez les personnes âgées de 12 ans ou plus, la dose de rappel est de 50 mcg. Une dose de rappel peut être administrée par voie intramusculaire au moins 4 mois après la fin de la série de primovaccination et une dose de rappel précédente.
- Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans, la dose de rappel est de 25 mcg. Une dose de rappel peut être administrée par voie intramusculaire au moins 6 mois après la fin de la série de primovaccination.

Surdosage :

En cas de surdose présumée de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de revenir au moment prévu pour votre prochaine dose, demandez conseil à votre professionnel de la santé.

Quels effets secondaires peuvent être associés à SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5?

Comme pour tous les vaccins, SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 peut causer des effets secondaires.

Les effets secondaires suivants sont des effets secondaires courants ou très courants de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5. La plupart de ces effets secondaires sont légers et ne durent pas longtemps. Informez votre médecin si vous présentez des effets secondaires qui vous gênent :

- Douleur au site d'injection
- Fatigue
- Céphalées
- Courbatures et raideur musculaire
- Frissons
- Fièvre
- Enflure ou rougeur au site d'injection
- Nausées et/ou vomissements
- Augmentation du volume des ganglions lymphatiques
- Hypoesthésie (diminution du sens du toucher ou de la sensibilité, engourdissement) ou paresthésie (picotements, démangeaison ou sensation de piqûre)
- Étourdissements

Des réactions allergiques non sévères (p. ex., éruption cutanée, démangeaison, urticaire, gonflement du visage), des réactions allergiques sévères, un érythème polymorphe (des zones rouges de forme ronde sur la peau) et des paralysies faciales ou paralysies de Bell ont été signalées avec l'administration de SPIKEVAX. Une myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et une péricardite (inflammation de l'enveloppe entourant le cœur) ont été signalées après l'administration de SPIKEVAX.

Cette liste ne comprend pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Si vous présentez des symptômes graves ou des symptômes qui pourraient être une réaction allergique, consultez immédiatement un médecin. Les symptômes d'une réaction allergique sont les suivants :

- urticaire (bosses sur la peau qui, souvent, démangent beaucoup);
- enflure du visage, de la langue ou de la gorge;
- difficulté à respirer.

Si vous présentez une réaction allergique grave, appelez le 9-1-1 ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche.

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

Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

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

Si vous souhaitez obtenir des informations sur l'atténuation des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et ModernaTX, Inc. 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 de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) approprié 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 :

Votre médecin ou votre pharmacien sont responsables d'entreposer, de fournir et d'administrer SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5, ainsi que de mettre au rebut tout produit inutilisé.

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

Pour en savoir davantage au sujet de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5:

- 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 da : www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicamentsproduits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html, le site Web du fabricant www.modernacovid19global.com/ca/fr/ ou en composant le 1 866 MODERNA (1 866 663-3762).

Le présent dépliant a été rédigé par ModernaTX, Inc.

Dernière révision : 18 mai 2023