

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave. Voir la rubrique «Effets indésirables» pour les modalités de déclaration des effets secondaires. Les informations suivantes sur le produit seront régulièrement mises à jour dès que de nouvelles données et de nouveaux rapports de sécurité seront disponibles.

L'autorisation de Spikevax Bivalent Original / Omicron est temporaire - voir rubrique «Propriétés/Effets».

Spikevax Bivalent Original / Omicron

Vaccin à ARNm anti-COVID-19 (à nucléosides modifiés)

Composition

Principes actifs

Concentration	Présentation	Posologie	Concentration de la dispersion pour injection
0,10 mg/ml (50 µg élasoméran et 50 µg imélasoméran / ml)			
	Flacon multidose de 2,5 ml (capuchon flip-off plastique bleu)	5 doses de 0,5 ml	Une dose (0,5 ml) contient 25 µg d'élasoméran, un vaccin ARNm contre la COVID-19 (incorporé dans des nanoparticules lipidiques) et 25 µg d'imélasoméran, un vaccin ARNm contre la COVID-19 (incorporé dans des nanoparticules lipidiques).
	Flacon monodose de 0,5 ml (capuchon flip-off plastique bleu)	1 dose de 0,5 ml À usage unique.	Une dose (0,5 ml) contient 25 µg d'élasoméran, un vaccin ARNm contre la COVID-19 (incorporé dans des nanoparticules lipidiques) et 25 µg d'imélasoméran, un vaccin ARNm contre la COVID-19 (incorporé dans des nanoparticules lipidiques).

	Seringue préremplie	1 dose de 0,5 ml À usage unique.	Une dose (0,5 ml) contient 25 µg d'élasoméran, un vaccin ARNm contre la COVID-19 (incorporé dans des nanoparticules lipidiques) et 25 µg d'imélasoméran, un vaccin ARNm contre la COVID-19 (incorporé dans des nanoparticules lipidiques).
--	---------------------	---	--

Elasoméran est un ARNm simple brin à coiffe en 5' produit au moyen d'une transcription in vitro acellulaire à partir de l'ADN parent correspondant codant pour la protéine du spicule viral (S) du SARS-CoV-2. L'ARNm est incorporé dans des nanoparticules lipidiques.

L'imélasoméran est un ARN messager (ARNm) simple brin à coiffe en 5', codant la séquence entière d'une variante de conformation stabilisée avant fusion (K983P et V984P) et aux codons optimisés de la glycoprotéine de pointe (S) du SARS-CoV-2 (variant Omicron, B.1.1.529).

Excipients

SM-102, cholestérol, 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC), 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthylpolyoxyéthylène (PEG2000-DMG), trométamol, chlorhydrate de trométamol, acide acétique, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables.

Chaque dose de 0,5 ml contient 0,0017 mg de sodium.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Dispersion injectable blanche à blanc cassé (pH 7,0-8,0).

Chaque flacon multidose contient 2.5 ml de dispersion.

Chaque flacon monodose contient 0.5 ml de dispersion.

Chaque seringue préremplie contient 0.5 ml de dispersion.

Une dose (0,5 ml) contient 25 µg d'élasoméran, un vaccin ARNm contre la COVID-19 (incorporé dans des nanoparticules lipidiques) et 25 µg d'imélasoméran, un vaccin ARNm contre la COVID-19 (incorporé dans des nanoparticules lipidiques).

Indications/Possibilités d'emploi

Le Spikevax Bivalent Original / Omicron est indiqué pour l'immunisation active en vue de prévenir la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes dès l'âge de 18 ans.

Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

Posologie/Mode d'emploi

Le Spikevax Bivalent Original / Omicron doit être administré par un professionnel de santé qualifié.

Le flacon multidose de Spikevax Bivalent Original / Omicron est destiné à un usage multiple. Un maximum de 5 doses de 0,5 ml (2,5 ml flacon) peut être prélevé de chaque flacon.

Le flacon monodose de Spikevax Bivalent Original / Omicron est destiné à un usage unique. Un maximum de 1 dose de 0,5 ml peut être prélevé de chaque flacon. La seringue préremplie est à usage unique.

Pour l'application, il convient d'utiliser des aiguilles de calibre 21G ou des aiguilles plus fines. **Veillez noter que les seringues préremplies sont livrées sans aiguilles.**

Vaccination de rappel (Booster)

Vaccination	Dispersion pour injection en flacons et seringues préremplies 0,10 mg/ ml (50 µg élasoméran/50 µg imélasoméran /ml)
<i>Vaccination de rappel (Booster)</i> Peut être administrée au plus tôt 3 mois après le cycle de vaccination primaire et/ou la vaccination de rappel précédente avec Spikevax ou un autre vaccin autorisé/approuvé contre la COVID-19.	<i>Personnes à partir de 18 ans</i> Spikevax Bivalent (Original / Omicron) est administré par une injection de 0,5 ml (25 µg élasoméran/25 µg imélasoméran).

Traçabilité

Il est recommandé de noter le nom de spécialité et le numéro de lot de chaque traitement, afin d'assurer la traçabilité des produits thérapeutiques biotechnologiques.

Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les personnes de ≥ 65 ans.

Enfants

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Spikevax Bivalent Original / Omicron n'ont pas encore été établies chez les personnes de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Le Spikevax Bivalent Original / Omicron n'est pas indiqué pour les personnes âgées de < 18 ans.

Mode d'administration

Le Spikevax Bivalent Original / Omicron doit être administré par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde du bras.

Ne pas administrer ce vaccin par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

Pour l'application et le retrait des flacons ainsi que pour l'administration à partir des seringues préremplies, il convient d'utiliser des aiguilles de calibre 21G ou des aiguilles plus fines.

Le vaccin ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins ou médicaments dans la même seringue. Il n'est pas nécessaire de le diluer.

Concernant les précautions à prendre avant l'administration du vaccin, voir la rubrique «Mises en garde et précautions».

Concernant les instructions pour la décongélation, la manipulation et l'élimination du vaccin, voir la rubrique «Remarques particulières».

Contre-indications

Le Spikevax Bivalent Original / Omicron est contre-indiqué chez les personnes ayant eu des réactions allergiques sévères (par ex. anaphylaxie) à l'un des composants du vaccin ou à une dose précédente du vaccin anti-COVID-19 de Moderna (voir «Composition»).

Mises en garde et précautions

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été signalés. Une surveillance et un traitement médical appropriés doivent toujours être à portée de main en cas de réaction anaphylactique après l'administration de Spikevax Bivalent Original / Omicron.

Une surveillance étroite est recommandée après la vaccination, comme suit:

- 30 minutes :
 - Chez les personnes ayant déjà eu une réaction allergique immédiate à un autre vaccin ou à un traitement par injection (tous degrés de gravité) ;
 - Chez les personnes ayant subi dans le passé, une anaphylaxie pour quelque raison que ce soit.
- 15 minutes :
 - Pour toutes les autres personnes.

Les doses suivantes supplémentaire du vaccin ne doit pas être administrée aux personnes qui ont subi une anaphylaxie lors de la première ou de la deuxième dose de Spikevax.

Myocardite et péricardite

De très rares cas de myocardite et de péricardite ont été observés après vaccination par Spikevax. Ces cas sont survenus principalement dans les 14 jours suivant la vaccination, plus souvent après la seconde vaccination, et plus souvent chez des hommes plus jeunes. Les données disponibles suggèrent que le cycle de myocardite et de péricardite après vaccination n'est pas différent du cycle myocardique ou péricardite en général.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite. Les sujets vaccinés doivent être informés qu'ils doivent immédiatement consulter un

médecin s'ils développent des symptômes révélateurs d'une myocardite ou d'une péricardite, tels que des douleurs thoraciques (aiguës et persistantes), un essoufflement ou des palpitations après la vaccination.

Les professionnels de santé doivent consulter des conseils et/ou des spécialistes pour diagnostiquer et traiter cette affection.

Personnes immunocompromises

L'efficacité, la sécurité d'emploi et l'immunogénicité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les personnes immunocompromises, y compris celles sous traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Spikevax pourrait être plus faible chez les personnes immunodéprimées.

Personnes à risque d'hémorragie

Comme d'autres injections intramusculaires, le Spikevax doit être administré avec prudence chez les personnes souffrant de troubles hémorragiques, tels que l'hémophilie, ou qui suivent un traitement anticoagulant, afin d'éviter le risque d'apparition d'un hématome après l'injection.

Réactions d'anxiété

Des réactions d'anxiété, telles que des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress peuvent survenir en association avec la vaccination ; il s'agit de réponses psychogènes à l'injection par aiguille. Il est important que des précautions soient en place pour prévenir les blessures par suite de perte de connaissance.

Maladie concomitante

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une maladie fébrile sévère ou une infection aiguë.

Poussées de syndrome de fuite capillaire

Quelques cas de poussées de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été rapportés dans les premiers jours suivant la vaccination par Spikevax. Les professionnels de santé doivent être conscients des signes et symptômes du SFC pour reconnaître et traiter rapidement la maladie. Chez les personnes ayant des antécédents médicaux de SFC, la planification de la vaccination doit être réalisée en collaboration avec des experts médicaux appropriés.

Durée de la protection

La durée de protection conférée par le vaccin est inconnue ; des essais cliniques sont en cours pour évaluer cet aspect.

Limites de l'efficacité du vaccin

La protection peut ne pas être totale jusqu'à 14 jours après la deuxième dose primaire. Comme pour tous les vaccins, il se peut que le Spikevax Bivalent Original / Omicron ne protège pas toutes les personnes vaccinées.

Excipients à effet notoire

Sodium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 0,5 ml dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Autres vaccins

Nous ne disposons d'aucune donnée permettant d'évaluer l'administration concomitante de Spikevax et d'autres vaccins.

Grossesse, Allaitement

Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée concernant l'utilisation de Spikevax chez la femme enceinte. Les données disponibles sur le Spikevax administré aux femmes enceintes sont insuffisantes pour déterminer les risques associés au vaccin en cas de grossesse.

Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets néfastes, directs ou indirects, sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir la rubrique « Données précliniques »).

Allaitement

Nous ignorons si le Spikevax est excrété dans le lait maternel humain. Nous ne disposons d'aucune donnée permettant d'évaluer l'effet de Spikevax sur le nourrisson allaité ou sur la production/l'excrétion de lait. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'administrer le Spikevax à une mère qui allaite.

Fertilité

Nous ne disposons d'aucune donnée sur la fertilité humaine suite à l'utilisation de Spikevax.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude sur les effets de Spikevax sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines n'a été effectuée. Certains des effets mentionnés à la rubrique « Effets indésirables » peuvent affecter l'aptitude à la conduite ou l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Participants âgés de 18 ans et plus

La sécurité de Spikevax Original a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase 3 en cours, randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, menée aux États-Unis et impliquant 30 351 participants âgés de 18 ans et plus, ayant reçu au moins une dose de Spikevax (n = 15 185) ou du placebo (n = 15 166) (NCT04470427). Au moment de la vaccination, l'âge moyen de la population était de 52 ans (extrêmes : 18 à 95) ; 22 831 (75,2 %) des participants avaient entre 18 et 64 ans et 7 520 (24,8 %) des participants avaient 65 ans et plus.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la douleur au site d'injection (92 %), la fatigue (70 %), les céphalées (64,7 %), la myalgie (61,5 %), l'arthralgie (46,4 %), les frissons (45,4 %), les nausées/vomissements (23 %), l'œdème/la sensibilité axillaire (19,8 %), la fièvre (15,5 %), un gonflement au site d'injection (14,7 %) et la rougeur (10 %). Les effets indésirables étaient habituellement d'intensité légère ou modérée et ont été résolus en quelques jours après la vaccination. Une moindre fréquence de la réactogénicité a été observée chez les sujets les plus âgés.

Globalement, une incidence plus élevée de certains effets indésirables a été observée dans les groupes d'âge plus jeunes : l'incidence d'œdème/sensibilité axillaire, de fatigue, de céphalées, de myalgie, d'arthralgie, de frissons, de nausées/vomissements, et de fièvre était plus élevée chez les adultes âgés de 18 à < 65 ans par rapport à ceux âgés de 65 ans et plus. Les réactions indésirables locales et systémiques ont été plus fréquemment rapportées après la dose 2 qu'après la dose 1.

Adolescents âgés de 12 à 17 ans

Les données de sécurité de Spikevax chez les adolescents ont été collectées au cours d'une étude clinique de phase 2/3, en cours, randomisée, contrôlée contre placebo, avec l'observateur en aveugle, menée aux États-Unis et impliquant 3 762 participants âgés de 12 à 17 ans, ayant reçu au moins une dose de Spikevax (n = 2 486) ou du placebo (n = 1 240) (NCT04649151). Les données démographiques étaient similaires entre les participants qui ont reçu Spikevax et ceux qui ont reçu le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans étaient la douleur au site d'injection (97 %), les céphalées (78 %), la fatigue (75 %), la myalgie (54 %), les frissons (49 %), l'œdème/la sensibilité axillaire (35%), l'arthralgie (35 %), les nausées/vomissements (29 %), le gonflement au site d'injection (28 %), l'érythème au site d'injection (26 %) et la fièvre (14 %).

Participants ayant effectué la vaccination de rappel (Booster original)

Les données (de 167 participants) concernant la vaccination de rappel avec Spikevax sont limitées. Cette étude de confirmation de dose de phase 2, en cours, randomisée, en aveugle pour

l'observateur et contrôlée par placebo a évalué la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de Spikevax chez des participants de plus de 18 ans (NCT04405076). Dans cette étude, 198 participants ont reçu deux doses (0,5 ml à 1 mois d'intervalle) de Spikevax dans le cycle de vaccination primaire. Dans une phase ouverte de cette étude, 167 de ces participants ont reçu une seule dose de rappel (0,25 ml) au moins 6 mois après la deuxième dose du cycle de vaccination primaire. 2 cas de péricardite survenus au même moment que l'administration de la dose de rappel ont été observés dans ce groupe (voir Mises en gardes et précaution myocardite/péricardite). Autrement, le profil des effets indésirables observés pour la vaccination de rappel était semblable à celui observé après la deuxième dose du cycle de vaccination primaire.

Vaccination de rappel avec Spikevax Bivalent Original / Omicron

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une vaccination de rappel bivalente avec Spikevax sont évaluées dans une étude de phase II/II ouverte en cours chez des participants à partir de 18 ans (ARNm-1273-P205). Dans cette étude, 437 participants ont reçu la vaccination de rappel avec 50 µg de Spikevax Bivalent Original / Omicron et 377 participants la vaccination de rappel avec 50 µg de Spikevax original (monovalente).

La vaccination de rappel avec Spikevax Bivalent Original / Omicron a montré un profil de réactogénicité semblable à celui observé avec la vaccination de rappel avec le booster original Spikevax comme deuxième vaccination de rappel. La fréquence des effets secondaires après la vaccination par Spikevax Bivalent Original / Omicron était également semblable ou plus basse que dans la comparaison avec une première vaccination de rappel avec Spikevax original (50 µg) et que dans la comparaison avec la deuxième dose de Spikevax dans le cadre du premier cycle de vaccination (100 µg). Le profil de sécurité de Spikevax Bivalent Original/Omicron (durée médiane de suivi de 113 jours) était favorable et s'apparentait au profil de sécurité de Spikevax (original) (durée médiane de suivi de 127 jours).

Enfants de 6 à 11 ans

Les données de sécurité de Spikevax chez les enfants ont été collectées au cours d'une étude clinique de phase 2/3 en deux parties, randomisée, avec observateur en aveugle, en cours, menée aux États-Unis et au Canada (NCT04796896). La partie 1, phase en ouvert de l'étude visant à évaluer la sécurité, la dose à sélectionner et l'immunogénicité, comprenait 380 participants âgés de 6 à 11 ans ayant reçu au moins 1 dose (0,25 mL) de Spikevax. La partie 2, phase contrôlée contre placebo visant à évaluer la sécurité, comprenait 4 016 participants âgés de 6 à 11 ans ayant reçu au moins une dose (0,25 mL) de Spikevax (n = 3 012) ou de placebo (n = 1 004). Aucun des participants de la partie 1 n'a participé à la partie 2. Les caractéristiques démographiques étaient similaires entre les participants ayant reçu Spikevax et ceux ayant reçu le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les participants âgés de 6 à 11 ans après la primo-vaccination étaient la douleur au site d'injection (98,4 %), la fatigue (73,1 %), les céphalées (62,1 %), la myalgie (35,3 %), les frissons (34,6 %), les nausées/vomissements (29,3 %), l'œdème/la sensibilité axillaire (27,0 %), la fièvre (25,7 %), l'érythème au site d'injection (24,0 %), le gonflement au site d'injection (22,3 %) et l'arthralgie (21,3 %).

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est fondé sur les données générées dans une étude clinique contrôlée par placebo, menée auprès de 30 351 adultes âgés de ≥ 18 ans, une autre étude clinique contrôlée par placebo, menée auprès de 3 726 participants âgés de 12 à 17 ans, une autre étude clinique menée auprès de 4 002 participants âgés de 6 à 11 ans, et l'expérience post-commercialisation. Les différences entre les deux études sont identifiées par des remarques en fin de tableau.

Les effets indésirables signalés sont énumérés selon les conventions de fréquences suivantes :

très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité (tableau 1).

Tableau 1 : effets indésirables observés dans les études cliniques de Spikevax et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 6 ans et plus

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Lymphadénopathie*
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Anaphylaxie Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Vertiges
	Rare	Paralysie faciale périphérique aiguë** Hypoesthésie Paresthésie

Affections cardiaques	Très rare	Myocardite Péricardite	
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées/vomissements	
	Fréquent	Diarrhée	
	Peu fréquent	Douleur abdominale (enfants)***	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée	
	Rare	Urticaire aiguë et retardée	
	Indéterminée	Érythème polymorphe	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Myalgie Arthralgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection*** Fatigue Frissons Pyrexie** Gonflement au site d'injection Érythème au site d'injection	
		Fréquent	Urticaire au site d'injection Rash au site d'injection Réaction retardée au site d'injection
		Peu fréquent	Prurit au site d'injection****
		Rare	Gonflement du visage*****
Affections des organes de reproduction et du sein	Indéterminée	Troubles menstruels*****	

* La lymphadénopathie a été enregistrée en tant que lymphadénopathie axillaire du même côté que le site d'injection. D'autres ganglions lymphatiques (par exemple, cervicaux, supraclaviculaires) ont été affectés dans certains cas.

** Tout au long de la période suivi de la sécurité, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie faciale de Bell) a été signalée par trois participants du groupe recevant Spikevax et par un participant recevant le placebo. La survenue chez les participants du groupe recevant le vaccin était de 22 jours, 28 jours et 32 jours après la seconde dose.

*** Des douleurs abdominales ont été observées dans la population pédiatrique (6 à 11 ans) : 0,2 % dans le groupe Spikevax et 0 % dans le groupe placebo.

**** Réaction retardée au site d'injection incluait les douleur, érythème et gonflement et le délai médian de survenue était de 9 jours après la première injection et de 11 jours après la deuxième injection. La durée médiane était de 4 jours après la première injection, et de 4 jours après la deuxième injection.

***** Deux événements indésirables graves de gonflement du visage ont été observés chez des personnes vaccinées présentant des antécédents d'injection d'agents de comblement cosmétiques. La survenue du gonflement a été signalée au jour 1 et au jour 3 après la vaccination, respectivement.

***** Cas de post-marketing. La plupart des cas de saignements menstruels abondants se sont révélés de nature non grave et temporaire.

Le profil de réactogénicité et de sécurité chez 343 sujets ayant reçu Spikevax qui étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à la référence était comparable à celui des sujets séronégatifs pour le SARS-CoV-2 à la référence.

Transplantés d'organes solides avec une troisième dose de vaccination

Aucun événement de grade 3 ou 4 n'a été rapporté chez 60 personnes qui avaient subi auparavant (intervalle de 1,99-6,75 ans, médiane de 3,57 ans) une transplantation de divers organes solides (cœur, rein, rein-pancréas, foie, poumon, pancréas).

Déclaration des effets indésirables suspectés

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour.

En cas de surdosage, une surveillance des fonctions vitales et un éventuel traitement symptomatique sont recommandés.

Propriétés/Effets

Code ATC

J07BX03

Mécanisme d'action

Le Spikevax Bivalent Original / Omicron code pour la protéine du spicule stabilisée en configuration de pré-fusion du SARS-CoV-2. Après injection intramusculaire, les cellules absorbent la nanoparticule lipidique. La séquence d'ARNm est ainsi efficacement distribuée aux cellules, où elle sera traduite en

protéine. Le système d'administration de l'ARNm est basé sur le principe et l'observation que les cellules in vivo peuvent absorber l'ARNm, le traduire et exprimer la ou les protéine(s) antigénique(s) dans la conformation souhaitée. L'ARNm distribué ne pénètre pas dans le noyau cellulaire et n'interagit pas avec le génome; il ne se réplique pas et ne s'exprime que de manière temporaire. Après traduction, la protéine est modifiée et acheminée, ce qui permet d'obtenir une protéine du spicule correctement repliée, entièrement fonctionnelle, qui s'insère dans la membrane cellulaire de la ou des cellule(s) qui l'exprime(nt). La protéine du spicule se lie à la membrane, de manière à imiter la présentation d'une infection naturelle.

Par la suite, les cellules immunitaires reconnaissent la protéine du spicule du SARS-CoV-2 exprimée comme un antigène étranger qui suscite l'intervention des lymphocytes T et B. La réaction immunitaire à la protéine du spicule induit des réponses fonctionnelles des anticorps et des lymphocytes T et la production de populations de cellules immunitaires à mémoire.

Pharmacodynamique

Sans objet.

Efficacité clinique de Spikevax Original

Efficacité chez les adultes âgés de 18 ans et plus

L'étude 1 était une étude clinique de phase 3, randomisée, en aveugle pour l'observateur, contrôlée contre placebo (NCT04470427) a exclu les personnes immunocompromises ou ayant reçu des immunosuppresseurs au cours des 6 mois précédents, ainsi que les participantes enceintes et les individus dont il était connu qu'ils avaient été infectés par le SARS-CoV-2. Les participants avec une maladie à VIH stable n'étaient pas exclus. Il était interdit d'avoir reçu un vaccin dans les 28 jours précédant ou suivant l'une des deux doses de Spikevax, à l'exception du vaccin contre la grippe, qui pouvait être administré 14 jours avant ou 14 jours après l'une des doses de Spikevax. Les participants devaient également observer un intervalle minimum de 3 mois après l'administration de produits sanguins/plasma ou d'immunoglobulines avant l'étude afin de pouvoir recevoir le placebo ou le Spikevax.

En tout, 30 351 sujets ont été suivis pendant une durée médiane de 92 jours (plage: 1-122) afin de dépister l'apparition de la maladie à COVID-19 après la dose 1.

La population de l'analyse d'efficacité primaire (ensemble per Protocol ou PPS) comprenait 28 207 sujets qui ont reçu soit le Spikevax (n=14 134), soit le placebo (n=14 073) et qui étaient négatifs au SARS-CoV-2 à la référence (tableau 2). La population de l'étude PPS comprenait 47,4% de femmes, 52,6% d'hommes, 79,5% de blancs, 9,7% d'afro-américains, 4,6% d'asiatiques et 6,2% d'autres. 19,7% des participants se sont identifiés comme étant hispaniques ou latino-américains. L'âge médian des personnes était de 53 ans (plage 18-94). Une fenêtre d'administration de -7 à +14 jours

pour l'administration de la deuxième dose (programmée au jour 29) était autorisée pour l'inclusion dans le PPS. 98% des vaccinés ont reçu la seconde dose 25 jours à 35 jours après la dose 1 (ce qui correspond à une fourchette de -3 à +7 jours autour de l'intervalle de 28 jours).

Les cas de COVID-19 étaient confirmés par réaction en chaîne par polymérase à transcriptase inverse (RT-PCR) et par un comité d'évaluation clinique. L'efficacité vaccinale globale et par tranches d'âge clés est présentée dans le Tableau 2.

Tableau 2 : analyse d'efficacité primaire : nombre de cas de COVID-19# confirmés indépendamment de la sévérité, commençant 14 jours après la 2^e dose ; population per protocole

Tranche d'âge (ans)	Spikevax			Placebo			% d'efficacité (IC à 95%)*
	Sujets N	Cas de COVID-19 N	Taux d'incidence de COVID-19 par 1000 années-personnes	Sujets N	Cas de COVID-19 N	Taux d'incidence de COVID-19 par 1000 années-personnes	
Global (≥18)	14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3 – 96,8)
18 à <65	10 551	7	2,875	10 521	156	64,625	95,6 (90,6, 97,9)
≥65	3583	4	4,595	3552	29	33,728	86,4 (61,4 – 95,2)
≥65 à <75	2953	4	5,586	2864	22	31,744	82,4% (48,9, 93,9)
≥75	630	0	0	688	7	41,968	100% (NE, 100)

#Nombre de COVID-19 : maladie à COVID-19 symptomatique nécessitant un résultat RT-PCR positif et au moins 2 symptômes systémiques ou 1 symptôme respiratoire. Cas commençant 14 jours après la 2^e dose.

*EV et IC à 95% d'après le modèle à risques proportionnels de Cox stratifié

** IC non ajusté pour la multiplicité. Des analyses statistiques ajustées pour la multiplicité ont été réalisées dans une analyse intermédiaire basée sur moins de cas de COVID-19, non rapportée ici.

Efficacité contre la maladie à COVID-19 sévère

Parmi tous les sujets de l'ensemble PPS, aucun cas de COVID-19 sévère n'a été annoncé dans le groupe vacciné, alors que 30 cas sévères sur les 185 cas totaux (16%) ont été annoncés dans le groupe placebo. Sur les 30 participants atteints d'une maladie sévère, 9 ont été hospitalisés, dont 2 en soins intensifs. La majorité des cas sévères restants remplissaient uniquement le critère de saturation en oxygène (SpO₂) pour la maladie sévère (≤93% à l'air ambiant) (tableau 3).

Analyses d'efficacité supplémentaires

Le Tableau 3 présente les analyses en sous-groupes de l'efficacité du vaccin 14 jours après la dose 2.

Tableau 3 : analyses en sous-groupes de l'efficacité du vaccin – maladie à COVID-19 14 jours après la dose 2 selon l'appréciation du comité d'évaluation (ensemble d'analyse d'efficacité primaire) – population per protocole

Sous-groupe	Spikevax			Placebo			% d'efficacité (IC à 95%)**
	Sujets N	Cas de COVID-19 n	Taux d'incidence de COVID-19 par 1000 années-personnes	Sujets N	Cas de COVID-19 n	Taux d'incidence de maladie à COVID-19 par 1000 années-personnes	
Risque élevé, total*	3206	4	5,227	3167	43	57,202	90,9 (74,7 – 96,7)
Risque élevé* 18 à <65	2155	2	3,947	2118	35	70,716	94,4 (76,9 – 98,7)
Risque non élevé* 18 à <65	8396	5	2,594	8403	121	63,054	95,9 (90,0 – 98,3)
Femmes	6768	7	4,364	6611	98	62,870	93,1 (85,2 – 96,8)
Hommes	7366	4	2,352	7462	87	50,730	95,4 (87,4 – 98,3)

* Sujets à risque accru de maladie à COVID-19 sévère en raison d'au moins une affection médicale préexistante (maladie pulmonaire chronique, maladie cardiaque grave, sévère obésité, diabète, maladie hépatique ou infection à VIH), âge indifférent.

** EV et IC à 95% d'après le modèle à risques stratifiés de Cox

L'efficacité vaccinale de Spikevax pour prévenir la COVID-19, indépendamment d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (déterminée par la sérologie à la référence et l'analyse de l'échantillon d'écouvillon rhinopharyngé) à partir de 14 jours après la dose 2, était de 93,6% (intervalle de confiance à 95% : 88,5 – 96,4%).

Efficacité clinique chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans

L'étude chez l'adolescent est une étude clinique de phase 2/3 en cours, randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle (étude 2, NCT04649151) visant à évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans. Les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2 ont été exclus de l'étude. Un total de 3 732 participants a été randomisé selon le rapport 2 :1 pour recevoir 2 doses de Spikevax ou de sérum physiologique en tant que placebo à 1 mois d'intervalle.

Une analyse de l'efficacité a été réalisée chez 3 181 participants qui ont reçu soit le Spikevax (n = 2 139), soit le placebo (n = 1 042) et qui étaient négatifs au SARS-CoV-2 à la référence (désignés comme e Per-Protocol for Efficacy Set). L'ensemble per Protocol pour l'efficacité comprenait 48,5% de femmes, 11% d'hispaniques ou de latino-américains, 84,1% de blancs, 2,7% d'afro-américains, 6,3% d'asiatiques et 0,9% d'autres. Aucune différence notable, en ce qui concerne les données démographiques ou les affections médicales préexistantes, ne distinguait les participants qui ont reçu Spikevax de ceux qui ont reçu le placebo.

Les participants ont été suivis pendant une durée médiane de 53 jours, afin d'observer l'efficacité et la sécurité d'emploi après la deuxième dose.

Le Tableau 4 présente les informations sur l'efficacité chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans.

Tableau 4 : Analyse de l'efficacité vaccinale : COVID-19# chez les participants âgés de 12 à 17 ans ≥ 14 jours après la 2^e dose – Per-Protocol for Efficacy Set

	Spikevax		Placebo		% d'efficacité vaccinale (IC à 95 %)*
	Cas de COVID-19 n	Taux d'incidence de la COVID-19 pour 1 000 personnes-années	Cas de COVID-19 n	Taux d'incidence de la COVID-19 pour 1 000 personnes-années	
Définition 1[†] d'un cas de COVID-19	0	0	4	16,525	100,0 (28,9, NE)
Définition 2[‡] d'un cas de COVID-19	1	1,939	7	28,981	93,3 (47,9, 99,9)

NE = non estimable

* L'efficacité vaccinale définit comme le rapport du taux d'incidence (entre Spikevax et le placebo). Le calcul de l'IC à 95% de ce rapport repose sur la méthode exacte conditionnée par le nombre total de cas, avec un ajustement pour exprimer le résultat en personnes-années.

† Définition 1 d'un cas de COVID-19 : le participant doit avoir présenté au moins deux des symptômes systémiques suivants : fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 100,4^{\circ}\text{F}$), frissons, myalgie, céphalées, maux de gorge ou trouble(s) du goût et de l'odorat d'apparition nouvelle ; ou le participant doit avoir présenté au moins un des signes/symptômes respiratoires suivants : toux, essoufflement ou difficultés respiratoires, ou signe clinique ou radiologique de pneumonie ; et le participant doit, sur au moins un écouvillon rhinopharyngé, un écouvillon nasal ou un échantillon de salive (ou un échantillon respiratoire en cas d'hospitalisation), présenter un résultat positif au dépistage du SARS-CoV-2 par RT-PCR.

‡ Définition 2 d'un cas de COVID-19 : présence d'au moins un des symptômes d'une liste de symptômes de la COVID-19 et obtention, sur un écouvillon rhinopharyngé ou un échantillon de salive, d'un résultat positif au

dépistage du SARS-CoV-2 par RT-PCR. Les symptômes de la liste étaient les suivants : fièvre (température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ / $\geq 100,4^{\circ}\text{F}$), frissons, toux, essoufflement ou difficultés respiratoires, fatigue, douleurs musculaires ou généralisées, céphalées, perte du goût ou de l'odorat d'apparition nouvelle, maux de gorge, congestion ou écoulement nasal, nausées, ou vomissements ou diarrhée.

Infections asymptomatiques

Cette étude chez l'adolescent n'était pas conçue pour procéder à une évaluation systématique et exhaustive de l'efficacité vaccinale au regard de l'infection asymptomatique, mais le prélèvement d'échantillons périodiques de muqueuses et l'analyse régulière de la sérologie ont permis une évaluation de l'efficacité vaccinale vis-à-vis de ce paramètre. En cas d'infection asymptomatique survenant au moins 14 jours après la dose 2, l'efficacité vaccinale était de 39,2% (IC à 95%: -0,247, 0,697) et, en cas d'infection asymptomatique débutant 14 jours après la dose 1, l'efficacité vaccinale était de 59,5% (IC à 95%: 0,284, 0,773). D'après un dépistage de confirmation, au regard de toutes les infections par le SARS-CoV-2 (avec ou sans symptômes), l'efficacité vaccinale était de 55,7% (IC à 95%: 0,168, 0,7464), en cas d'infection débutant 14 jours après la dose 2, et de 69,8% (0,499, 0,821), en cas d'infection débutant 14 jours après la dose 1.

Immunogénicité chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans

Dans l'étude 2, une analyse de non-infériorité, visant à évaluer les titres d'anticorps neutralisants à 50% du SARS-CoV-2 et les taux de séroréponse 28 jours après la dose 2, a été réalisée au cours de l'étude chez l'adolescent, auprès des sous-groupes d'immunogénicité per Protocol, à savoir des adolescents âgés de 12 à 17 ans, et au cours de l'étude 1 chez l'adulte, auprès de participants âgés de 18 à 25 ans. À la référence, les sujets ne présentaient aucun signe immunologique ou virologique d'infection antérieure par le SARS-CoV-2. En comparaison, les réponses immunitaires et les taux de séro-réponse chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans ont été démontré comme non inférieur à ceux des adultes âgés de 18 à 25 ans.

Efficacité chez les enfants de 6 à 11 ans

L'étude pédiatrique est une étude clinique de phase 2/3 randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours, visant à évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax chez les enfants âgés de 6 à 11 ans aux États-Unis et au Canada (NCT04796896). Les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2 ont été exclus de l'étude. Un total de 4 011 participants a été randomisé selon un rapport de 3:1 pour recevoir 2 doses de Spikevax ou de placebo à base de sérum physiologique à 1 mois d'intervalle. Les participants ont été suivis pendant une durée de 1 an, afin d'observer l'efficacité et la sécurité d'emploi après la deuxième dose.

Une analyse secondaire de l'efficacité évaluant les cas confirmés de COVID-19 accumulés jusqu'à la date de l'analyse des données du 10 novembre 2021 a été effectuée sur 3 497 participants ayant reçu deux doses (0,25 ml à 0 et 1 mois) de Spikevax (n = 2 644) ou de placebo (n = 853) et qui présentaient un statut négatif pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion dans la population per protocole. Il n'existait aucune différence notable au niveau des données démographiques entre les participants ayant reçu Spikevax et ceux ayant reçu le placebo.

La COVID-19 a été définie par une COVID-19 symptomatique survenue 14 jours après la deuxième dose, nécessitant un résultat RT-PCR positif et au moins 2 symptômes systémiques ou 1 symptôme respiratoire.

Trois cas de COVID-19 (0,1 %) ont été observés dans le groupe Spikevax et quatre cas de COVID-19 (0,5 %) dans le groupe placebo.

Immunogénicité chez les enfants de 6 à 11 ans

Une analyse évaluant les titres neutralisant à 50 % le SARS-CoV-2 et les taux de séroréponses 28 jours après la dose 2 a été effectuée dans un sous-groupe incluant des enfants âgés de 6 à 11 ans (n = 319) inclus dans l'étude pédiatrique et chez des participants de 18 à 25 ans (n = 295) inclus dans l'étude chez les adultes. Les sujets ne présentaient aucun signe immunologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 à l'inclusion. Le RMG des titres d'anticorps neutralisants chez les enfants de 6 à 11 ans comparés à ceux des adultes de 18 à 25 ans était de 1,239 (IC à 95 % : 1,072 ; 1,432). La différence au niveau du taux de séroréponse était de 0,1% (IC à 95 % : -1,9 ; 2,1). Les critères de non-infériorité (limité inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG > 0,67 et limite inférieure de l'IC à 95 % pour la différence de taux de séroréponse > -10 %) ont été satisfaits.

Immunogénicité chez les personnes immunodéprimées

Une autre étude contrôlée randomisée a été menée auprès de 120 personnes qui avaient subi une transplantation de divers organes solides (cœur, rein, rein-pancréas, foie, poumon, pancréas) (intervalle de 1,99-6,75 ans, médiane de 3,57 ans). Une troisième dose de Spikevax a été administrée à 60 sujets environ 2 mois après la deuxième dose; à titre de comparaison, 60 sujets ont reçu une solution saline placebo. Une augmentation significative des taux d'anticorps anti-SRAS-CoV-2 est survenue quatre semaines après la troisième dose chez 55,0% des sujets du groupe Spikevax et chez 17,5% des sujets du groupe placebo (10 sur 57).

Immunogénicité chez les personnes âgées de 18 ans et plus - après la vaccination de rappel original (Booster ; 0,25 ml, 50 µg)

Une étude de dose de phase 2 en cours, randomisée, en aveugle pour l'observateur et contrôlée par placebo a évalué la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de Spikevax chez des participants âgés de 18 à 55 ans (NCT04405076). Dans cette étude, 198 participants ont reçu deux doses (0,5 ml à 1 mois d'intervalle) de Spikevax dans le cycle de vaccination primaire. Dans une

phase ouverte, 149 de ces participants (conformément au protocole établi) ont reçu une seule dose de rappel (0,25 ml) au moins 6 mois après la deuxième dose du cycle de vaccination primaire. Une seule dose de rappel (0,25 ml) s'est révélée immunogène au jour 29 suivant l'administration de la dose de rappel et non inférieure à l'immunogénicité au jour 57 du cycle primaire (deux doses de 0,5 ml à 1 mois d'intervalle) dans un sous-groupe de participants âgés de 18 ans et plus dans l'étude menée chez des adultes.

Les seules données d'immunogénicité disponibles sont à court terme; on ne dispose à ce jour d'aucune connaissance sur la protection à long terme et sur la mémoire immunitaire.

Immunogénicité chez des personnes à partir de 18 ans après avoir reçu la vaccination de rappel bivalente avec Spikevax Bivalent Original / Omicron (0,5 ml, 50 µg)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une vaccination de rappel bivalente avec Spikevax sont évaluées dans une étude de phase II/II ouverte en cours chez des participants à partir de 18 ans (ARNm-1273-P205). Dans cette étude, 437 participants ont reçu la vaccination de rappel avec 50 µg de Spikevax Bivalent (Original / Omicron) et 377 participants la vaccination de rappel avec 50 µg de Spikevax original.

Dans l'étude P205, partie G, la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin Spikevax bivalent, qui contient les mêmes quantités d'ARNm des séquences de la protéine du spicule du variant original SARS-CoV-2 et du variant Omicron (25 µg original/25 µg Omicron), ont été évaluées lorsqu'il est administré comme deuxième vaccination de rappel chez les adultes qui avaient reçu 2 doses de Spikevax (100 µg) comme cycle de vaccination primaire et une dose de rappel de Spikevax original (monovalent, 50 µg) au moins 3 mois avant l'inclusion dans l'étude. Dans l'étude P205, partie F, les participants à l'étude ont reçu Spikevax Bivalent Original / Omicron (50 µg) comme deuxième vaccination de rappel, le groupe dans la partie F servant de groupe comparatif interne à l'étude, non concomitant au groupe vacciné avec Spikevax Bivalent Original / Omicron.

Dans cette étude, l'analyse d'immunogénicité primaire reposait sur la population d'immunogénicité primaire, à laquelle appartenaient les participants ne présentant pas de signes d'une infection par le SARS-CoV-2 au début de l'étude (avant la vaccination de rappel). Dans l'analyse primaire, la géométrie moyenne des titres (GMT) estimée des anticorps neutralisants contre le virus SARS-CoV-2 original et l'IC 95% correspondant 28 jours après la vaccination de rappel avec Spikevax Bivalent Original / Omicron et Spikevax original s'élevaient à 6422,3 (5990,1; 6885,7), resp. 5286,6 (4887,1; 5718,9). Le RGM (IC 97,5%) s'élevait à 1,22 (1,08; 1,37) et satisfaisait au critère de non-infériorité fixé antérieurement (limite inférieure de l'IC 97,5% \geq 0,67). Le taux de séroréponse (TSR) au virus SARS-CoV-2 original et l'IC 95% correspondant s'élevaient à 100% 28 jours après la vaccination de rappel avec Spikevax Bivalent Original / Omicron et Spikevax original (98,9; 100), resp. 100% (98,6; 100). La différence de TSR s'élevait à 0 et satisfaisait au critère de non-infériorité (limite inférieure de l'IC $>$ -10%).

Dans l'analyse primaire, le TSR (IC 95%) à Omicron 28 jours après la vaccination de rappel avec Spikevax Bivalent Original / Omicron et Spikevax original s'élevait à 100% (98,9; 100), resp. 99,2% (97,2; 99,9). La différence de TSR (IC 97,5%) s'élevait à 1,5% (-1,1; 4,0) et satisfaisait au critère de non-infériorité (limite inférieure de l'IC > -10%).

Les géométriques moyennes des titres (GMT) estimées des anticorps neutralisants contre Omicron le jour 29 s'élevaient à 2479,9 (2264,5; 2715,8) et 1421,2 (1283,0; 1574,4) dans les groupes qui avaient reçu une vaccination de rappel avec Spikevax Bivalent Original / Omicron, resp. Spikevax original. Le RGM (IC 97,5%) s'élevait à 1,75 (1,49; 2,04) et satisfaisait au critère de supériorité fixé antérieurement (limite inférieure de l'IC > 1).

Persistance des anticorps à trois mois après un rappel vaccinal avec Spikevax Bivalent Original/Omicron contre la COVID-19

Les participants de l'étude P205 partie G ont reçu 50 µg de Spikevax (original) (n = 376) ou de Spikevax Bivalent Original/Omicron (n = 437) en seconde dose de rappel. Chez les participants sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 avant cette dose de rappel, Spikevax Bivalent Original/Omicron a induit des titres d'anticorps neutralisants contre le variant Omicron-BA.1 (MGT observée) qui étaient significativement supérieurs (964,4 [834,4; 1114,7]) à ceux obtenus avec une dose de rappel de Spikevax (original) (624,2 [533,1; 730,9]) et étaient similaires à ceux obtenus avec les rappels vaccinaux contre le variant d'origine du SARS-CoV-2 à trois mois.

Autorisation à durée limitée

En raison de données cliniques incomplètes au moment de l'examen de la demande d'autorisation de mise sur le marché, le médicament « Spikevax Bivalent Original / Omicron » est autorisé pour une durée limitée (art. 9a LPTd). L'autorisation à durée limitée est impérativement liée à la satisfaction de charges en temps opportun. Une fois ces charges satisfaites, l'autorisation à durée limitée pourra être transformée en autorisation ordinaire.

Pharmacocinétique

Absorption

Sans objet.

Distribution

Sans objet.

Métabolisme

Sans objet.

Élimination

Sans objet.

Il n'est pas nécessaire d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques pour les vaccins.

Données précliniques

La cancérogénicité de Spikevax et son effet sur la fertilité masculine n'ont pas été évalués chez l'animal. Étant donné que le Spikevax s'administre à court terme, il n'est pas nécessaire d'effectuer des études à long terme chez l'animal afin d'en évaluer le potentiel cancérogène.

Toxicologie animale

L'administration intramusculaire de Spikevax (ou d'autres vaccins à ARNm expérimentaux de Moderna) au rat, à la même formulation, jusqu'à 4 doses de 9 à 150 µg toutes les 2 semaines, a entraîné des érythèmes et œdèmes transitoires au point d'injection, des augmentations de la température corporelle et une réponse inflammatoire systémique généralisée. Des modifications transitoires et réversibles des tests de laboratoire (dont des augmentations des éosinophiles, du temps de céphaline activée et du fibrinogène) ont été observées. Une vacuolisation transitoire des hépatocytes et/ou une hypertrophie des cellules de Kupffer ont été observées, souvent sans élévation des enzymes hépatiques, et sont considérées comme une conséquence de la réponse inflammatoire systémique. En général, tous ces changements se sont résolus dans les 2 semaines.

Mutagenèse

Le SM-102, un composant lipidique propriétaire de Spikevax, n'est pas génotoxique selon le test de mutagénicité bactérienne et l'essai d'aberration chromosomique des lymphocytes du sang périphérique humain. Deux tests de micronoyau in vivo intraveineux ont été effectués avec des thérapies à ARNm en utilisant la même formulation à nanoparticules lipidiques (NPL) que le Spikevax. Les résultats équivoques observés à des concentrations systémiques élevées sont probablement dus à la formation de micronoyaux suite à une température corporelle élevée causée par la réponse inflammatoire systémique provoquée par les NPL. Le risque génotoxique pour les humains est considéré comme faible en raison de l'exposition systémique minimale suivant l'administration intramusculaire, la durée limitée de l'exposition et les résultats in vitro négatifs.

Toxicité sur la reproduction

Dans une étude de toxicité développementale, 0,2 ml d'une formulation vaccinale contenant la même quantité d'ARNm (100 microgrammes) et d'autres ingrédients inclus dans une dose unique de Spikevax chez l'homme 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 gestation. Des réponses des anticorps anti-SARS-CoV-2 ont été observées chez les mères avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'étude au jour 21 de l'allaitement, ainsi que chez les fœtus et la progéniture. Il n'y a eu aucun effet indésirable sur la fertilité des rates, la gestation, le développement embryo-fœtal ou postnatal de la progéniture. Aucune donnée n'est disponible sur le transfert placentaire ou l'excrétion dans le lait du vaccin mRNA1273.

Données pharmacologiques et d'efficacité chez l'animal

Des évaluations de pharmacologie non cliniques en modèle animal ont été effectuées sur des souris de type sauvage juvéniles et adultes (souches Balb/c, C57/BL6 et C4B6), des hamsters dorés et des primates non humains (macaques rhésus, PNH) afin de tester l'immunogénicité de Spikevax et la protection contre la provocation virale du SARS-CoV-2. Ces études précliniques ont démontré que le Spikevax était toléré et immunogène, qu'il protégeait les animaux vaccinés contre la réplication virale dans le nez et les voies respiratoires inférieures après provocation virale, à des doses aussi faibles que 1 µg chez les souris et les hamsters et 30 µg chez les PNH, et qu'il n'a pas induit de maladie respiratoire aggravée (MRA) à des posologies protectrices ou sous-protectrices chez ces modèles animaux. En outre, des réponses des lymphocytes T CD4 Th1 ont été mesurées chez toutes les espèces animales et une réponse CD8 solide a été mesurée chez la souris.

Remarques particulières

Incompatibilités

Ce médicament ne doit être ni mélangé avec d'autres médicaments, ni dilué.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention « EXP » sur l'emballage.

Flacons à bouchon perforable non ouvert

Le vaccin Spikevax Bivalent Original / Omicron peut être conservé au réfrigérateur, entre 2°C et 8°C, pendant un maximum de 30 jours, à condition de ne pas avoir été ouvert (perforé par une aiguille).

Une fois sortis du réfrigérateur, les flacons à bouchon perforable fermés peuvent être conservés entre 8°C et 25°C pendant 24 heures au maximum.

La stabilité chimique et physique est également démontrée pour les flacons de vaccin non ouverts, conservés pendant 12 mois entre -50°C et -15°C, à condition que le flacon non ouvert soit utilisé dans un délai maximum de 14 jours après décongélation et stockage entre 2°C et 8°C et à l'abri de la lumière (alternative à 30 jours de conservation entre 2°C et 8°C, après stockage entre -50°C et -15°C pendant 9 mois maximum).

Stabilité après ouverture

Le flacon de Spikevax Bivalent Original / Omicron peut être conservé au maximum pendant 6 heures au maximum entre 2°C et 25°C après la ponction initiale.

Seringues préremplies

Avant utilisation, la seringue préremplie de Spikevax Bivalent Original / Omicron peut être conservée au frais entre 2°C et 8°C pendant 30 jours maximum.

La durée totale de conservation après sortie de la chambre froide ne doit pas dépasser 24 heures entre 8°C et 25°C.

Remarques particulières concernant le stockage pour flacons et seringues préremplies

À conserver au congélateur (entre –50°C et –15°C).

Ne pas conserver à moins de –50°C.

Ne pas recongeler.

Conserver le récipient dans son emballage extérieur afin de protéger le contenu de la lumière.

Tenir hors de portée des enfants.

Transport des flacons/ seringues préremplies décongelés à l'état liquide entre 2°C et 8°C

Si le transport entre –50°C et –15°C n'est pas possible, les données disponibles permettent de transporter un ou plusieurs flacons ou seringues préremplies de vaccin à l'état liquide pendant une durée maximale de 12 heures entre 2 °C et 8 °C. Les conteneurs d'expédition doivent être qualifiés pour une température de 2 °C à 8 °C. L'expédition doit se faire dans des conditions normales de transport routier et aérien, avec un minimum de chocs et de vibrations. Après décongélation et transport à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C, les flacons/ seringues préremplies de Spikevax Bivalent Original / Omicron ne doivent pas être recongelés et doivent être conservés entre 2 °C et 8 °C jusqu'à leur utilisation.

Remarques concernant la manipulation

Le Spikevax Bivalent Original / Omicron est une suspension blanche à blanc cassé. Le vaccin peut contenir des particules blanches ou translucides liées au produit. Inspecter visuellement les flacons/ seringues préremplies de Spikevax Bivalent Original / Omicron pour déceler les particules étrangères et/ou les décolorations avant l'administration. Si le vaccin comporte des décolorations ou particules, il ne doit pas être administré.

Flacon multidose (2,5 ml)

Les flacons de Spikevax Bivalent Original / Omicron sont multidoses.

Chaque flacon multidose permet de prélever cinq (5) doses de 0,5 ml (2.5 ml flacon). Un supplément est inclus dans chaque flacon pour s'assurer que 5 doses de 0,5 ml peuvent être administrés.

La dose dans la seringue doit être administrée de suite. De préférence, percer le bouchon à un endroit différent chaque fois.

Décongeler complètement chaque flacon avant utilisation:

- Décongeler pendant au moins 2 heures et 30 minutes en conditions réfrigérées, entre 2°C et 8°C. Laisser chaque flacon reposer à température ambiante pendant au moins 15 minutes avant l'administration.
- Alternativement, décongeler pendant au moins 1 heure à température ambiante, entre 15°C et 25°C.
- Ne pas recongeler les flacons décongelés.

Agiter doucement le flacon après la décongélation et entre chaque prélèvement. Ne pas secouer.

Flacon monodose (0,5 ml)

Les flacons monodoses (0,5 ml) de Spikevax Bivalent Original / Omicron sont destinés à un dosage unique.

Chaque flacon monodose permet de prélever un (1) dose de 0,5 ml (0,5 ml flacon).

La dose dans la seringue doit être administrée de suite.

Décongeler complètement chaque flacon avant utilisation:

- Décongeler pendant au moins 45 minutes en conditions réfrigérées, entre 2°C et 8°C (dans le carton 1 heure et 45 minutes). Laisser chaque flacon reposer à température ambiante pendant au moins 15 minutes avant l'administration.
- Alternativement, décongeler pendant au moins 15 minutes à température ambiante, entre 15°C et 25°C (dans le carton au moins 45 minutes).
- Ne pas recongeler les flacons décongelés.

Agiter doucement le flacon après la décongélation et entre chaque prélèvement. Ne pas secouer.

Prélever chaque dose de vaccin dans le flacon à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stérile neuves pour chaque injection, afin de prévenir la transmission d'agents infectieux d'une personne à une autre. Pour les flacons multidoses la ponction doit être si possible effectuée à chaque fois à un endroit différent du bouchon et pas plus de 5 fois au total. Il convient d'utiliser des aiguilles de calibre 21G ou plus fines. La dose dans la seringue doit être administrée de suite.

Ce produit ne contient pas de conservateurs. Une fois le flacon ouvert (perforé par l'aiguille) pour retirer la dose initiale, la stabilité chimique et physique d'utilisation est donnée pour une période de 19 heures à température comprise entre 2 °C et 25 °C (pendant la durée d'utilisation autorisée de 30 jours de 2 °C à 8 °C et de 24 heures à température comprise entre 8 °C et 25 °C). Pour des raisons microbiologiques, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si l'ouverture du flacon et le prélèvement se font dans des conditions d'asepsie strictes.

Les durées et conditions de conservation pour l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.
Ne pas recongeler.

Les flacons décongelés et les seringues remplies peuvent être manipulés à la lumière du jour.

Seringues préremplies

La seringue préremplie est destinée à un dosage unique.

Chaque seringue préremplie permet d'administrer une (1) dose de 0,5 ml.

Décongeler la seringue préremplie avant utilisation:

- Décongeler pendant au moins 2 heures et 30 minutes en conditions réfrigérées, entre 2°C et 8°C. Laisser chaque seringue préremplie reposer à température ambiante pendant au moins 15 minutes avant l'administration.
- Alternativement, décongeler pendant au moins 1 heure à température ambiante, entre 15°C et 25°C.
- Ne pas recongeler la seringue préremplie décongelé.

Agiter doucement la seringue préremplie après décongélation. Ne pas secouer.

Il convient d'utiliser des aiguilles de calibre 21G ou plus fines.

Précautions particulières pour l'élimination et autres consignes de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Le vaccin doit être préparé et administré par du personnel médical formé. Il convient de travailler dans des conditions d'asepsie afin de garantir la stérilité de la dispersion.

Numéro d'autorisation

69009 (Swissmedic) Spikevax Bivalent Original / Omicron flacons 2,5 ml et 0,5 ml

69123 (Swissmedic) Spikevax Bivalent Original / Omicron seringue préremplie

Présentation

Flacons multidoses (0,10 mg/ml)

Présentation : emballage de 10 flacons multidoses. Chaque flacon contient 5 doses de 0,5 ml (2.5 ml flacons).

Le Spikevax Bivalent Original / Omicron en flacon est fourni dans un flacon en verre de type I (ou équivalent) de 10 ml pourvu d'un bouchon en élastomère chlorobutyle revêtu de Fluro Tec de 20 mm et d'un capuchon en plastique (bleu) détachable muni d'un opercule en aluminium).

Flacons monodoses (0,10 mg/ml)

Présentation : emballage de 10 flacons multidoses. Chaque flacon contient 1 dose de 0,5 ml (0,5 ml flacons).

Le Spikevax Bivalent Original / Omicron en flacon est fourni dans un flacon en verre de type I (ou équivalent) de 2 ml pourvu d'un bouchon Westar revêtu de Fluro Tec de 13 mm et d'un capuchon en plastique (bleu) détachable muni d'un opercule en aluminium).

Seringues préremplies

Présentation : 10 seringues préremplies. Chaque seringue préremplie contient une dose de 0,5 ml.

Spikevax Bivalent Original / Omicron seringue préremplie est livré dans une seringue préremplie (polymère) avec un bouchon de piston (caoutchouc bromobutyle revêtu) et un capuchon de seringue (caoutchouc bromobutyle), sans aiguille.

Titulaire de l'autorisation

Moderna Switzerland GmbH, Bâle

Mise à jour de l'information

Juillet 2023