

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spikevax, dispersion injectable

Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Il s'agit d'un flacon multidose, qui contient 10 doses de 0,5 ml chacune ou un maximum de 20 doses de 0,25 ml chacune.

Une dose (0,5 ml) contient 100 microgrammes d'élasoméran, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102).

Une dose (0,25 ml) contient 50 microgrammes d'élasoméran, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102).

L'élasoméran est un ARN messager simple brin, à coiffe en 5', produit par transcription sans cellule *in vitro* à partir des matrices d'ADN correspondantes, codant la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable

Dispersion blanche à blanc cassé (pH : 7,0 – 8,0).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Spikevax est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 ans et plus.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Primo-vaccination

Personnes de 12 ans et plus

Spikevax est administré selon un schéma de vaccination en 2 (deux) doses de 100 microgrammes (0,5 ml chacune).

Enfants de 6 à 11 ans

Spikevax est administré selon un schéma de vaccination en 2 (deux) doses de 50 microgrammes (0,25 ml chacune, contenant 50 microgrammes d'ARNm, soit la moitié de la dose administrée pour la primo-vaccination des personnes de 12 ans et plus).

Il est recommandé d'administrer la seconde dose 28 jours après la première dose (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Personnes sévèrement immunodéprimées âgées de 6 ans et plus

Une troisième dose peut être administrée au moins 28 jours après la deuxième dose chez les personnes âgées de 12 ans et plus (0,5 ml, 100 microgrammes) et chez les enfants de 6 à 11 ans (0,25 ml, 50 microgrammes) qui sont sévèrement immunodéprimés (voir rubrique 4.4).

Doses de rappel

Personnes âgées de 18 ans et plus

Une dose de rappel de Spikevax (0,25 ml, contenant 50 microgrammes d'ARNm, soit une demi-dose par rapport aux doses administrées lors de la primo-vaccination) doit être administrée chez les adultes par voie intramusculaire au moins 3 mois après la primo-vaccination.

Spikevax peut être utilisé pour la dose de rappel chez les adultes dont la primo-vaccination a été réalisée avec Spikevax ou avec un autre vaccin à ARNm ou un vaccin à vecteur adénoviral.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Spikevax chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les individus âgés de ≥ 65 ans.

Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Le site privilégié est le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

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

Le vaccin ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins ou médicaments dans la même seringue.

Pour les précautions à prendre avant l'administration du vaccin, voir la rubrique 4.4.

Pour les instructions concernant la décongélation, la manipulation et l'élimination du vaccin, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés chez les sujets ayant reçu Spikevax. Il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné au cas où une réaction anaphylactique surviendrait suite à l'administration du vaccin.

Une surveillance étroite d'au moins 15 minutes est recommandée après la vaccination. La seconde dose du vaccin ne doit pas être administrée aux sujets ayant présenté une réaction anaphylactique après la première dose de Spikevax.

Myocardite et péricardite

Il existe un risque accru de myocardite et de péricardite après vaccination par Spikevax.

Ces pathologies peuvent se développer en l'espace de quelques jours seulement après la vaccination, et sont survenues principalement dans les 14 jours. Elles ont été observées plus souvent après la seconde dose, et plus souvent chez des hommes plus jeunes (voir rubrique 4.8).

Les données disponibles suggèrent que l'évolution des cas de myocardite et de péricardite après vaccination n'est pas différente de l'évolution des myocardites ou péricardites 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.

Le risque de myocardite après une troisième dose (0,5 ml, 100 microgrammes) ou une dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) de Spikevax n'a pas encore été caractérisé.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, notamment un malaise vasovagal (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress peuvent survenir suite à la vaccination, reflétant une réaction psychogène à l'injection via l'aiguille. Il est important que des précautions soient prises en vue d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Maladie concomitante

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une affection fébrile aiguë sévère ou une infection aiguë. La présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre peu élevée ne doit pas retarder la vaccination.

Thrombopénie et troubles de la coagulation

Comme pour les autres injections par voie intramusculaire, le vaccin doit être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation (tel que l'hémophilie), en raison du risque de survenue de saignement ou d'ecchymose après l'administration intramusculaire à ces personnes.

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.

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Spikevax peut être diminuée chez les sujets immunodéprimés.

La recommandation consistant à envisager une troisième dose (0,5 ml chez les personnes de 12 ans et plus ; 0,25 ml chez les enfants de 6 à 11 ans) chez les personnes sévèrement immunodéprimées (voir rubrique 4.2) est basée sur des preuves sérologiques limitées chez des patients immunodéprimés après une transplantation d'organe solide.

Durée de la protection

La durée de la protection conférée par le vaccin n'est pas établie et est toujours en cours d'évaluation dans les essais cliniques.

Limites de l'efficacité du vaccin

Un délai de 14 jours après la seconde dose du vaccin peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale. Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées avec Spikevax ne soient pas toutes protégées.

Excipients à effet notoire

Sodium

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

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante de Spikevax avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par Spikevax au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de conséquences néfastes pour la grossesse. Bien que les données sur l'issue des grossesses après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse-couche n'a été observée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise-bas ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Spikevax peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Aucun effet sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à Spikevax chez la femme allaitante est négligeable. Les données observationnelles chez les femmes ayant allaité après la vaccination n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Spikevax peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Spikevax n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, certains des effets mentionnés à la rubrique 4.8 peuvent temporairement affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Participants âgés de 18 ans et plus

La sécurité de Spikevax a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase 3, randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours, 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, randomisée, contrôlée contre placebo, avec l'observateur en aveugle, en cours, 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 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 %).

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 %).

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

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 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 enfants et 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*** |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Fréquent | Éruption cutanée |
| | 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***** |

* 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 (5 à 11 ans) : 0,2 % dans le groupe Spikevax et 0 % dans le groupe placebo.

**** 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.

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.

Participants de 18 ans et plus (dose de rappel)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, de confirmation de dose, menée avec des participants de 18 ans et plus (NCT04405076). Dans cette étude, 198 participants ont reçu deux doses (0,5 ml, 100 microgrammes à 1 mois d'intervalle) du schéma de primo-vaccination Spikevax. Dans une phase en ouvert de cette étude, 167 de ces participants ont reçu une dose de rappel unique (0,25 ml, 50 microgrammes) au moins 6 mois après avoir reçu la deuxième dose de la primo-vaccination. Les effets indésirables apparus pour la dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) sont similaires à ceux observés après la deuxième dose de la primo-vaccination.

Description de certains effets indésirables

Myocardite

Le risque accru de myocardite après vaccination par Spikevax est plus élevé chez les hommes plus jeunes (voir rubrique 4.4).

L'excès de risque chez les hommes plus jeunes après la seconde dose de Spikevax a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré qu'au cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 1,316 (IC à 95 %: 1,299 – 1,333)

cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 1,88 cas supplémentaire de myocardite (IC à 95 % 0,956 – 2,804) chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – indiquer le numéro du lot si disponible.

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

| | |
|---------------------------------------|---|
| Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES | Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou |
|---------------------------------------|---|

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

France

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87

e-mail: crpv@chru-nancy.fr

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccin, autres vaccins viraux, Code ATC : J07BX03

Mécanisme d'action

Spikevax (élasoméran) contient un ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. L'ARNm code la protéine Spike de pleine longueur du SARS-CoV-2, modifiée par 2 substitutions de proline dans le domaine de répétition d'heptades 1 (S-2P) pour stabiliser la protéine Spike dans sa conformation de préfusion. Après injection par voie intramusculaire, les cellules au site d'injection et les ganglions lymphatiques drainants intègrent les nanoparticules lipidiques et délivrent efficacement la séquence d'ARNm dans les cellules pour la traduction en protéine virale. L'ARNm produit n'entre pas dans le noyau cellulaire ou n'interagit pas avec le génome, il est non répliatif, et est exprimé de

façon transitoire principalement par les cellules dendritiques et les macrophages du sinus sous-capsulaire. La protéine Spike de la membrane du Sars-CoV-2 exprimée est alors reconnue par les cellules immunitaires comme un antigène étranger. Cela induit une réponse immunitaire en lymphocytes T et en lymphocytes B pour générer des anticorps neutralisants pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19.

Efficacité clinique chez l'adulte

L'étude chez l'adulte était une étude clinique de phase 3 randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle (NCT04470427), qui a exclu les sujets immunodéprimés ou ayant reçu des immunosuppresseurs dans les 6 mois, ainsi que les femmes enceintes, ou les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2. Les participants atteints d'une infection stable par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) n'ont pas été exclus. Les vaccins contre la grippe pouvaient être administrés 14 jours avant ou 14 jours après l'une des doses de Spikevax. Les participants devaient également observer un intervalle minimal de 3 mois après réception de produits sanguins/plasmatiques ou d'immunoglobulines avant l'entrée dans l'étude, afin de pouvoir recevoir Spikevax ou le placebo.

Au total, 30 351 sujets ont été suivis pendant une durée médiane de 92 jours (extrêmes : 1-122) pour la survenue de la COVID-19.

La population de l'analyse principale de l'efficacité (correspondant à la population Per-Protocole ou PPS [Per Protocol Set]) comprenait 28 207 sujets ayant reçu soit Spikevax (n = 14 134) soit le placebo (n = 14 073), et ayant un statut négatif vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion. La population PPS comprenait 47,4% de femmes, 52,6 % d'hommes, 79,5% de Caucasiens, 9,7 % d'Afro-Américains, 4,6 % d'Asiatiques et 6,2 % d'autres origines. 19,7 % des participants ont été identifiés comme Hispaniques ou Latinos. L'âge médian des participants était de 53 ans (extrêmes : 18-94). La seconde dose (prévue au 29^e jour) pouvait être administrée dans un intervalle allant de -7 à + 14 jours pour la population PPS. 98 % des sujets vaccinés ont reçu la seconde dose 25 à 35 jours après la première dose (ce qui correspond à une fenêtre de -3 à +7 jours par rapport aux 28 jours).

Les cas de COVID-19 ont été confirmés par réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) et par un Comité d'adjudication. L'efficacité vaccinale globale et par principaux groupes d'âge est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2. Analyse de l'efficacité vaccinale : cas de COVID-19[#] confirmés quelle que soit la sévérité, survenus à partir de 14 jours après la 2^e dose – Population – per-protocol set

| Groupe d'âge (ans) | Spikevax | | | Placebo | | | % d'efficacité vaccinale (IC à 95 %)* |
|--------------------|----------|-------------------|---|----------|-------------------|---|---------------------------------------|
| | Sujets N | Cas de COVID-19 n | Taux d'incidence de la COVID-19 pour 1 000 personnes-années | Sujets N | Cas de COVID-19 n | Taux d'incidence de la COVID-19 pour 1 000 personnes-années | |
| 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 | 3 583 | 4 | 4,595 | 3 552 | 29 | 33,728 | 86,4 (61,4, 95,2) |
| ≥ 65 à < 75 | 2 953 | 4 | 5,586 | 2 864 | 22 | 31,744 | 82,4% (48,9, 93,9) |
| ≥ 75 | 630 | 0 | 0 | 688 | 7 | 41,968 | 100% (NE, 100) |

[#] COVID-19 : cas de COVID-19 symptomatique nécessitant un résultat positif du test RT-PCR et au moins 2 symptômes systémiques ou 1 symptôme respiratoire. Cas survenus 14 jours après la 2^e dose.

* Efficacité vaccinale et intervalle de confiance (IC) à 95 % estimés à partir d'un modèle de risque proportionnel de Cox stratifié

** L'IC n'est pas ajusté pour la multiplicité. Des analyses statistiques ajustées ont été réalisées dans une analyse intermédiaire incluant moins de cas de COVID-19, non décrites ici.

Parmi tous les sujets de la population PPS, aucun cas de COVID-19 sévère n'a été rapporté dans le groupe vaccin alors que 30 cas ont été rapportés sur 185 (16 %) dans le groupe placebo. Parmi les 30 participants ayant présenté une forme sévère, 9 ont été hospitalisés, dont 2 ont été admis en unités de soins intensifs. Pour la majorité des autres formes sévères de COVID-19, seul le critère de saturation en oxygène (SpO₂) pour une forme sévère (SpO₂ ≤ 93 % en air ambiant) était présent.

L'efficacité de Spikevax dans la prévention de la COVID-19, avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 (déterminée par une sérologie et l'analyse d'un prélèvement nasopharyngé à l'inclusion) à partir de 14 jours après la deuxième dose était de 93,6 % (intervalle de confiance à 95 % de 88,6% à 96,5 %).

En outre, les analyses par sous-groupe du critère d'évaluation principal de l'efficacité ont montré une efficacité vaccinale estimée similaire selon le sexe, l'origine ethnique, et chez les participants présentant des comorbidités associées à un risque élevé de COVID-19 sévère.

Efficacité clinique chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans

L'étude chez l'adolescent est une étude clinique de phase 2/3 randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours (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 secondaire d'efficacité a été effectuée sur 3 181 participants ayant reçu 2 doses du Spikevax (n = 2 139) ou le placebo (n = 1 042) et présentant un statut négatif pour le SARS-CoV-2 à la référence dans la population per protocole. Il n'existait aucune différence notable au niveau des données démographiques et des conditions médicales préexistantes entre les participants ayant reçu Spikevax et ceux ayant reçu le placebo.

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

Aucun cas de COVID-19 symptomatique n'a été observé dans le groupe Spikevax et 4 cas de COVID-19 symptomatiques dans le groupe placebo.

Immunogénicité chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans

Une analyse de non-infériorité 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 les sous-groupes d'immunogénicité per protocole des adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 340) dans l'étude chez l'adolescent et chez les participants âgés de 18 à 25 ans (n = 296) dans l'étude chez l'adulte. Les sujets ne présentaient aucun signe immunologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2. Le ratio des moyennes géométriques (RMG) des titres d'anticorps neutralisants chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans comparés à ceux des adultes âgés de 18 à 25 ans était de 1,08 (IC à 95 % : 0,94, 1,24). La différence au niveau du taux de séroréponse était de 0,2 % (IC à 95 % : -1,8, 2,4). Les critères de non-infériorité (minorant de l'IC à 95 % pour le RMG) > 0,67 et le minorant de l'IC à 95 % de la différence de taux de séroréponse > -10 %) ont été satisfaits.

Efficacité clinique 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.

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 neutralisants 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 participants de 18 ans et plus – après la dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, de confirmation de dose, menée chez des participants de 18 ans et plus (NCT04405076). Dans cette étude, 198 participants ont reçu deux doses (0,5 ml, 100 microgrammes à 1 mois d'intervalle) du schéma de primo-vaccination Spikevax. Dans une phase en ouvert de cette étude, 149 de ces participants (population per protocole) ont reçu une seule dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) au moins 6 mois après avoir reçu la deuxième dose du schéma de primo-vaccination. Il a été montré qu'une seule dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) résultait en une augmentation de la moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants (GMFR [geometric mean fold rise]) d'un facteur 12,99 (IC à 95% : 11,04, 15,29) entre avant la dose de rappel et 28 jours après la dose de rappel. La GMFR des titres d'anticorps neutralisants était d'un facteur 1,53 (IC à 95% : 1,32, 1,77) en comparant la réponse 28 jours après la deuxième dose (primo-vaccination) et 28 jours après la dose de rappel.

Immunogénicité d'une dose de rappel après une primo-vaccination réalisée avec un autre vaccin autorisé contre la COVID-19 chez les adultes de 18 ans et plus

La sécurité et l'immunogénicité d'une vaccination de rappel hétérologue avec Spikevax ont été étudiées dans une étude menée à l'initiative de l'investigateur chez 154 participants. Le délai minimal entre la primo-vaccination réalisée avec un vaccin contre la COVID-19 à base de vecteur adénoviral ou à base d'ARN et l'injection de rappel avec Spikevax était de 12 semaines (intervalle : 12 semaines

à 20,9 semaines). La dose utilisée pour le rappel dans cette étude était de 100 microgrammes. Les titres d'anticorps neutralisants mesurés par un test de neutralisation de pseudovirus ont été évalués le jour 1 avant administration et les jours 15 et 29 après la dose de rappel. Une réponse au rappel a été mise en évidence, indépendamment de la primo-vaccination.

Les données d'immunogénicité sont uniquement disponibles à court terme ; la protection et la mémoire immunologique à long terme ne sont pas connues à ce jour.

Sécurité et immunogénicité de sept vaccins contre la COVID-19 utilisés pour la troisième dose (rappel) au Royaume-Uni

COV-BOOST est une étude de phase 2 multicentrique, randomisée, menée à l'initiative de l'investigateur, évaluant la troisième dose de vaccination (rappel) contre la COVID-19, avec un sous-groupe visant à évaluer l'immunologie de façon détaillée. Les participants étaient des adultes âgés de 30 ans ou plus, en bonne santé physique (les comorbidités légères à modérées bien contrôlées étaient autorisées), ayant reçu deux doses de vaccins Pfizer–BioNTech ou Oxford–AstraZeneca (première dose en décembre 2020, janvier 2021 ou février 2021) et ayant reçu la deuxième dose au moins 84 jours auparavant au moment de l'inclusion. Spikevax a boosté les réponses des anticorps et des anticorps neutralisants et a été bien toléré, indépendamment de la primo-vaccination reçue. La dose utilisée pour le rappel dans cette étude était de 100 microgrammes. Les titres d'anticorps neutralisants mesurés par le test de neutralisation de pseudovirus ont été évalués le jour 28 après la dose de rappel.

Anticorps neutralisants dirigés contre le variant B.1.617.2 (Delta) chez les adultes avant et après la dose de rappel

Les résultats du test de neutralisation de pseudovirus (PsVNA) contre le variant B.1.617.2 (Delta), établis avant le rappel et le jour 29 après le rappel, ont montré que l'administration d'une dose de rappel de Spikevax (0,25 ml, 50 microgrammes) chez les adultes a induit une augmentation d'un facteur 17 des anticorps neutralisants dirigés contre le variant Delta par comparaison avec les taux mesurés avant le rappel (GMFR = 17,28 ; IC à 95 % : 14,38 ; 20,77 ; n = 295).

Anticorps neutralisants dirigés contre le variant B.1.617.2 (Delta) chez les enfants de 6 à 11 ans

Les échantillons de sérum du sous-groupe d'immunogénicité per protocole (n = 134) de l'étude pédiatrique en cours, recueillis à l'inclusion et au jour 57, ont été soumis à un test PsVNA sur la base du variant B.1.617.2 (Delta).

Chez les enfants de 6 à 11 ans, la GMFR entre l'inclusion et le jour 57 a été de 81,77 (IC à 95 % : 70,38 ; 95,00) pour le variant Delta (mesurée par le test PsVNA). Par ailleurs, 99,3 % des enfants ont atteint les critères définissant une séroréponse.

Population âgée

Spikevax a été évalué chez des individus âgés de 12 ans et plus, incluant 3 768 sujets âgés de 65 ans et plus. L'efficacité de Spikevax chez les sujets âgés (≥ 65 ans) était en cohérence avec celle observée chez les sujets adultes plus jeunes (18-64 ans).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Spikevax dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique en prévention de la COVID-19 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, et de toxicité de la reproduction et du développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Toxicologie générale

Des études de toxicité générale ont été réalisées sur des rats (administration intramusculaire allant jusqu'à 4 doses, excédant la dose humaine, données toutes les 2 semaines). Un œdème et un érythème transitoires et réversibles au site d'injection, ainsi que des modifications transitoires et réversibles des valeurs biologiques (notamment, élévation des éosinophiles, du temps de céphaline activée et du fibrinogène) ont été observés. Les résultats suggèrent que la toxicité potentielle pour l'Homme est faible.

Génotoxicité/cancérogénicité

Des études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* ont été menées sur le nouveau composant lipidique SM-102 du vaccin. Les résultats suggèrent que le potentiel génotoxique pour l'Homme est très faible. Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée.

Toxicité sur la reproduction

Dans une étude de toxicité sur le développement, 0,2 ml d'une formulation vaccinale contenant la même quantité d'ARNm (100 microgrammes), ainsi que les autres ingrédients inclus dans une dose humaine de Spikevax ont été administrés 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. Des réponses anticorps contre le SARS-CoV-2 étaient présentes chez les mères avant accouplement et jusqu'à la fin de l'étude, au jour 21 de la lactation, ainsi que chez les fœtus et la progéniture. Aucun effet indésirable lié au vaccin n'a été rapporté sur la fertilité de la femelle, la gestation, le développement fœtal ou celui de la progéniture ou sur le développement postnatal. Il n'y a pas de données disponibles sur le transfert placentaire ou l'excrétion dans le lait maternel du vaccin Spikevax.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lipide SM-102 (heptadécane-9-yl 8-((2-hydroxyéthyl)[6-oxo-6-(undécyloxy)hexyl]amino)octanoate)

Cholestérol

1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)

1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3 méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG-2000 DMG)

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Acide acétique

Acétate de sodium trihydraté

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

9 mois entre -25° et -15°C.

Le vaccin non ouvert peut être conservé au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 jours au maximum. Pendant cette période, la durée maximale de transport est de 12 heures.

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

Le vaccin non ouvert peut être conservé à une température comprise entre 8 °C et 25 °C pendant un maximum de 24 heures après son retrait du réfrigérateur.

Flacon après prélèvement de la première dose

La stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 19 heures entre 2° et 25 °C après première utilisation (au cours de la période d'utilisation autorisée de 30 jours entre 2 °C et 8 °C et de 24 heures entre 8 °C et 25 °C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation du vaccin en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver congelé entre -25 °C et -15 °C.

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

Ne pas conserver à une température inférieure à -50 °C.

Pour les conditions de conservation après décongélation et première utilisation, voir la rubrique 6.3.

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

Si le transport entre -50 °C et -15 °C n'est pas réalisable, les données disponibles sont favorables au transport d'un ou de plusieurs flacons décongelés à l'état liquide pendant maximum 12 heures entre 2 °C et 8 °C (au cours de la durée de conservation de 30 jours entre 2 °C et 8 °C). Une fois décongelés et transportés à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C, les flacons ne doivent pas être recongelés et doivent être conservés entre 2 °C et 8 °C jusqu'à utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Dispersion de 5 ml dans un flacon (verre de type 1 ou équivalent) avec un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) et une capsule en plastique amovible avec opercule (aluminium).

Chaque flacon contient 5 ml.

Taille de conditionnement : 10 flacons multidoses

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le vaccin doit être préparé et administré par un professionnel de santé qualifié en respectant les règles d'asepsie afin de maintenir la stérilité de la dispersion.

Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Ne pas secouer ni diluer. Tourner délicatement le flacon après la décongélation et avant chaque prélèvement.

Les flacons de Spikevax sont des flacons multidoses.

Dix (10) doses (de 0,5 ml chacune) ou un maximum de vingt (20) doses (de 0,25 ml chacune) peuvent être prélevées dans chaque flacon.

De préférence, percez le bouchon chaque fois à un endroit différent. Ne percez pas le bouchon plus de 20 fois.

Un sur remplissage est inclus dans chaque flacon pour garantir que 10 doses de 0,5 ml ou un maximum de 20 doses de 0,25 ml peuvent être administrées.

Les flacons décongelés et les seringues remplies peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage ordinaires.

Conservation à l'état congelé

À conserver congelé entre
-25 °C et -15 °C.

Ne pas conserver à moins de -50°C
Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.



Décongeler chaque flacon avant utilisation

Représentations des flacons à titre d'illustration uniquement

2 heures et 30 minutes au réfrigérateur

2° à 8°C
(au cours de la durée
de conservation
de 30 jours
entre 2° et 8°C)



OU

1 heure à température ambiante

15° à 25°C



Laisser le flacon à température ambiante pendant
15 minutes avant administration

Après décongélation

Flacon intact

Durées maximales

30
jours

Réfrigérateur

2° à 8°C

24
heures

Conservation au frais jusqu'à
température ambiante

8° à 25°C



Une fois que la première dose a été prélevée

Durée maximale

19
heures

Réfrigérateur ou
température ambiante

Le flacon doit être conservé entre
2° et 25°C. Noter la date et l'heure de
mise au rebut sur l'étiquette du flacon.

Jeter le flacon après 19 heures
d'utilisation.



Prélever chaque dose du flacon à l'aide de nouvelles aiguilles et seringues stériles pour chaque injection, afin de prévenir toute transmission d'agent infectieux d'une personne à une autre.
La dose dans la seringue doit être utilisée immédiatement.

Une fois que le flacon a été percé pour prélever la première dose, le vaccin doit être utilisé immédiatement et jeté après 19 heures.

Tout vaccin inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Ne JAMAIS recongeler un vaccin décongelé.

Administration

Tourner délicatement après la décongélation et avant chaque prélèvement.
Le vaccin est prêt à l'emploi une fois décongelé. **Ne pas secouer, ni diluer.**

Avant l'injection, vérifiez chaque dose afin de :

Vérifier que le liquide est blanc à blanc cassé, à la fois dans le flacon et dans la seringue.

Vérifier le volume dans la seringue

Le vaccin peut contenir des particules blanches ou translucides inhérentes au produit.

Si la dose n'est pas correcte, ou en présence d'une coloration anormale ou d'autres particules, ne pas administrer le vaccin.



7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
Calle Del Príncipe de Vergara 132 Plt 12
Madrid 28002
Espagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1507/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 6 janvier 2021
Date du dernier renouvellement : 4 octobre 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

04/2022

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.