

▼ 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 bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tableau 1. Composition qualitative et quantitative de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 par dosage et type de récipient

Dosage	Récipient	Dose(s)	Composition par dose
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable	Flacon multidose de 2,5 ml (capsule amovible bleue)	5 doses de 0,5 ml chacune ou 10 dose de 0,25 ml chacune	Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes de davésoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques) Une dose (0,25 ml) contient 12,5 microgrammes d'élasoméran et 12,5 microgrammes de davésoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques)
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable	Flacon unidose de 0,5 ml (capsule amovible bleue)	1 dose de 0,5 ml Réservé à un usage unique	Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes de davésoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié)

Dosage	Récepteur	Dose(s)	Composition par dose
			contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques)
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie	Seringue préremplie	1 dose de 0,5 ml Réservé à un usage unique	Une dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes de davésoméran, un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques)

L'élasoméran est un ARN messager (ARNm) 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 (original).

Le davésoméran 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 (Omicron BA.4-5). Les protéines S des lignées de variants SARS-CoV-2 Omicron BA.4 et BA.5 sont identiques.

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 bivalent Original/Omicron BA.4-5 est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 mois et plus (voir les rubriques 4.2 et 5.1).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Tableau 2. Posologie de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Enfants de 6 mois à 4 ans, sans vaccination antérieure et sans antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2	Deux doses de 0,25 ml chacune, administrées par voie intramusculaire*	Administrer la seconde dose 28 jours après la première dose (voir rubriques 4.4 et 5.1). Si un enfant a déjà reçu une dose de Spikevax, une dose de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 doit être administrée pour terminer la série de deux doses.
Enfants de 6 mois à 4 ans, avec vaccination antérieure ou antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.
Enfants de 5 ans à 11 ans, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	
Personnes de 12 ans et plus, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	
Personnes de 65 ans et plus	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	Une dose supplémentaire peut être administrée au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

* Ne pas utiliser de flacon unidose ou de seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

Tableau 3. Posologie de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pour les personnes immunodéprimées

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Enfants immunodéprimés de 6 mois à 4 ans, sans vaccination antérieure	Deux doses de 0,25 ml, administrées par voie intramusculaire*	Une troisième dose peut être administrée aux enfants sévèrement immunodéprimés au moins 28 jours après la deuxième dose.
Enfants immunodéprimés de 6 mois à 4 ans, avec vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	Une ou des doses supplémentaires adaptées à l'âge peuvent être administrées aux personnes sévèrement immunodéprimées au

Âge(s)	Posologie	Recommandations supplémentaires
Enfants immunodéprimés de 5 ans à 11 ans, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,25 ml, administrée par voie intramusculaire*	moins 2 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19 à la discrétion du professionnel de santé, en tenant compte le tableau clinique de la personne.
Personnes immunodéprimées de 12 ans et plus, avec ou sans vaccination antérieure	Une dose de 0,5 ml, administrée par voie intramusculaire	

* Ne pas utiliser de flacon unidose ou de seringue préremplie pour injecter un volume partiel de 0,25 ml.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 chez les enfants âgés de moins de 6 mois 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 (original). 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. Les doses suivantes de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ne doivent pas être administrées aux sujets ayant présenté une réaction anaphylactique après une dose précédente de Spikevax (original).

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 chez des jeunes hommes et plus souvent après la seconde dose qu'après la première dose (voir rubrique 4.8).

Les données disponibles indiquent un rétablissement dans la majorité des cas. Certains cas ont nécessité un traitement en soins intensifs et des décès ont été observés.

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 prendre connaissance des directives et/ou consulter des spécialistes pour diagnostiquer et traiter cette affection.

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 d'un saignement ou d'une 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 (original). 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 du vaccin n'a pas été évaluée chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur et peut être diminuée chez les sujets immunodéprimés.

La recommandation consistant à envisager une troisième dose 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 études cliniques.

Limites de l'efficacité du vaccin

Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées avec Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ne soient pas toutes protégées.

Excipients à effet notoire

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, 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 bivalent Original/Omicron BA.4-5 avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pendant la grossesse.

Cependant, un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par Spikevax (original) 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). Étant donné que les différences entre les produits se limitent à la séquence de la protéine Spike et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative en termes de réactogénicité, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 pendant l'allaitement.

Cependant, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à Spikevax de la femme qui allaite est négligeable. Les données observationnelles chez les femmes ayant allaité après la vaccination par Spikevax (original) n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 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 bivalent Original/Omicron BA.4-5 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

Adultes

La sécurité de Spikevax (original) 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 (original) (n = 15 185) ou de 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 (original) chez les adolescents ont été collectées au cours d'une étude clinique de phase 2/3, randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en plusieurs parties et en cours, menée aux États-Unis. La première partie de l'étude a impliqué 3 726 participants âgés de 12 à 17 ans, ayant reçu au moins une dose de Spikevax (original) (n = 2 486) ou de placebo (n = 1 240) (NCT04649151). Les données démographiques étaient similaires entre les participants qui ont reçu Spikevax (original) 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 %).

Cette étude a transitionné vers une étude de phase 2/3 en ouvert, dans laquelle 1 346 participants âgés de 12 à 17 ans ont reçu une dose de rappel de Spikevax au moins 5 mois après la deuxième dose du schéma de primovaccination. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié dans la partie en ouvert de l'étude.

Enfants de 6 ans à 11 ans

Les données de sécurité de Spikevax (original) 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 ans à 11 ans ayant reçu au moins 1 dose (0,25 ml) de Spikevax (original). La partie 2, phase contrôlée contre placebo visant à évaluer la sécurité, comprenait 4 016 participants âgés de 6 ans à 11 ans ayant

reçu au moins une dose (0,25 ml) de Spikevax (original) (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 (original) et ceux ayant reçu le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les participants âgés de 6 ans à 11 ans après la primovaccination (dans la partie 2) 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 protocole de l'étude a été modifié de manière à inclure une phase avec administration d'une dose de rappel en ouvert, impliquant 1 294 participants âgés de 6 à 11 ans qui ont reçu une dose de rappel de Spikevax au moins 6 mois après la deuxième dose du schéma de primovaccination. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié dans la partie en ouvert de l'étude.

Enfants âgés de 6 mois à 5 ans

Une étude de phase 2/3, randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours, évaluant la sécurité, la tolérance, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax (original) a été menée aux États-Unis et au Canada. Cette étude impliquait 10 390 participants âgés de 6 mois à 11 ans qui ont reçu au moins une dose de Spikevax (n = 7 798) ou un placebo (n = 2 592).

L'étude a inclus des enfants dans 3 groupes d'âge : de 6 ans à 11 ans, de 2 ans à 5 ans et de 6 mois à 23 mois. Cette étude pédiatrique impliquait 6 388 participants âgés de 6 mois à 5 ans qui ont reçu au moins une dose de Spikevax (original) (n = 4 791) ou de placebo (n = 1 597). Les caractéristiques démographiques étaient similaires parmi les participants ayant reçu Spikevax (original) et ceux ayant reçu un placebo.

Dans cette étude clinique, les effets indésirables chez les participants âgés de 6 mois à 23 mois après l'administration de la primovaccination étaient l'irritabilité/les pleurs (81,5 %), la douleur au site d'injection (56,2 %), la somnolence (51,1 %), la perte d'appétit (45,7 %), la fièvre (21,8 %), le gonflement au site d'injection (18,4 %), l'érythème au site d'injection (17,9 %) et le gonflement/la sensibilité axillaire (12,2 %).

Les effets indésirables chez les participants âgés de 24 à 36 mois après l'administration de la primovaccination étaient la douleur au site d'injection (76,8 %), l'irritabilité/les pleurs (71,0 %), la somnolence (49,7 %), la perte d'appétit (42,4 %), la fièvre (26,1 %), l'érythème au site d'injection (17,9 %), le gonflement au site d'injection (15,7 %) et le gonflement/la sensibilité axillaire (11,5 %). Les effets indésirables chez les participants âgés de 37 mois à 5 ans après l'administration de la primovaccination étaient la douleur au site d'injection (83,8 %), la fatigue (61,9 %), les maux de tête (22,9 %), la myalgie (22,1 %), la fièvre (20,9 %), les frissons (16,8 %), les nausées/vomissements (15,2 %), le gonflement/la sensibilité axillaire (14,3 %), l'arthralgie (12,8 %), l'érythème au site d'injection (9,5 %) et le gonflement au site d'injection (8,2 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est fondé sur les données générées dans plusieurs études cliniques contrôlées contre placebo :

- 30 351 adultes âgés de ≥ 18 ans
- 3 726 adolescents âgés de 12 à 17 ans
- 4 002 enfants âgés de 6 à 11 ans
- 6 388 enfants âgés de 6 mois à 5 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 4).

Tableau 4. Effets indésirables observés dans les études cliniques de Spikevax (original) et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les enfants et les personnes âgées de 6 mois et plus

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Lymphadénopathie*
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Anaphylaxie Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Appétit diminué†
Affections psychiatriques	Très fréquent	Irritabilité/pleurs†
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées Somnolence†
	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
	Peu fréquent	Urticaire¶
	Indéterminée	Érythème polymorphe Urticaire mécanique
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgie Arthralgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Indéterminée	Saignements menstruels abondants#
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection Fatigue Frissons Fièvre Gonflement au site d'injection Érythème au site d'injection
	Fréquent	Urticaire au site d'injection Démangeaison au site d'injection Réaction retardée au site d'injection♣
	Peu fréquent	Prurit au site d'injection
	Rare	Gonflement du visage♥
	Indéterminée	Gonflement important d'un membre ayant reçu la dose de vaccin

* 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.

† Observés dans la population pédiatrique (patients âgés de 6 mois à 5 ans).

‡ Tout au long de la période de suivi de la sécurité, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie faciale de Bell) a été signalée par trois participants du groupe recevant Spikevax (original) et par un participant recevant le placebo. Chez les participants du groupe recevant le vaccin, cet effet est survenu à 22 jours, 28 jours et 32 jours après la deuxième dose.

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

¶ Des cas d'urticaire d'apparition rapide (dans les jours suivant la vaccination) ou retardée (jusqu'à environ deux semaines après la vaccination) ont été observés.

La plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire.

◆ 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 (original) qui étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à la référence était comparable à celui des sujets séronégatifs au SARS-CoV-2 à la référence.

Adultes (dose de rappel)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax (original) 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 primovaccination Spikevax (original). 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 primovaccination. 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 primovaccination.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (dose de rappel)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité des doses de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2/3 menée avec des participants de 18 ans et plus (mRNA-1273-P205). Dans cette étude, 437 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 microgrammes et 377 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax (original) 50 microgrammes.

Le profil de réactogénicité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 était similaire à celui de la dose de rappel de Spikevax (original) administré en deuxième dose de rappel. La fréquence des effets indésirables observés après vaccination par Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 était également similaire à inférieure à celle observée après une première dose de rappel de Spikevax (original) (50 microgrammes) et à celle observée après la deuxième dose du schéma de primovaccination de Spikevax (original) (100 microgrammes). Le profil de sécurité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (durée médiane du suivi : 113 jours) était similaire à celui de Spikevax (original) (durée médiane du suivi: 127 jours).

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (dose de rappel)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité des doses de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2/3 en ouvert menée chez des participants de 18 ans et plus (ARNm-1273-P205). Dans cette étude, 511 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes) et 376 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax (original) (50 microgrammes).

Le profil de réactogénicité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 était similaire à celui de la dose de rappel de Spikevax (original) administrée en deuxième dose de rappel.

Description de certains effets indésirables

Myocardite

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

L'excès de risque chez les hommes jeunes après la seconde dose de Spikevax (original) 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 déclarent tout effet indésirable suspecté via

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

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

France

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

Site internet: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

et indiquent le numéro du lot si disponible.

4.9 Surdosage

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 : Vaccins, vaccins contre la COVID-19, code ATC : J07BN01

Mécanisme d'action

Spikevax (élasoméran) et Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (élasoméran/imélasoméran) contiennent tous deux 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. L'ARNm modifié par un nucléoside dans Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (élasoméran/davésoméran) est formulé dans des particules lipidiques, qui permettent l'administration de l'ARNm modifié par un nucléoside dans les cellules hôtes pour permettre l'expression de l'antigène du SARS-CoV-2 S. Le vaccin provoque une réponse immunitaire à l'antigène S, qui protège contre la COVID-19.

Efficacité clinique

Immunogénicité chez les participants âgés de 18 ans et plus – après une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (0,5 ml, 25 microgrammes/25 microgrammes)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2/3 en ouvert menée chez des participants âgés de 18 ans et plus (ARNm-1273-P205). Dans cette étude, 511 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 50 microgrammes et 376 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax (original) 50 microgrammes.

La partie H de l'étude P205 a évalué la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 administré en deuxième dose de rappel chez des adultes ayant précédemment reçu 2 doses de Spikevax (original) (100 microgrammes) en primovaccination et une première dose de rappel de Spikevax (original) (50 microgrammes). Dans la partie F de l'étude P205, les participants ont reçu Spikevax (original) (50 microgrammes) en deuxième dose de rappel ; le groupe G a servi de groupe comparatif (recrutement non contemporain) pour le groupe Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

Dans cette étude, l'analyse principale d'immunogénicité est basée sur le groupe de participants sans antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 à l'inclusion (avant la dose de rappel). Dans l'analyse principale, les moyennes géométriques observées des titres (MGT) des anticorps neutralisants (IC à 95 %) étaient de 87,9 (72,2 ; 107,1) et passaient à 2 324,6 (1 921,2 ; 2 812,7) 28 jours après la dose de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Au jour 29, le RMG pour la dose de rappel Spikevax Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes) comparé à la dose de rappel Spikevax (original) 50 microgrammes était de 6,29 (5,27 ; 7,51), remplissant le critère prédéfini de supériorité (limite inférieure de l'IC > 1).

La MGT estimée des anticorps neutralisants contre Omicron, BA.4-5 ajustée en fonction des titres avant dose de rappel et groupe d'âge était de 2 747,3 (2 399,5 ; 3 145,9) et 436,7 (389,1 ; 490,0) 28 jours après l'administration de la dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 et Spikevax (original), respectivement, et le RMG (IC à 95 %) était de 6,29 (5,27 ; 7,51), remplissant le critère prédéfini de supériorité (limite inférieure de l'IC > 0,667).

Immunogénicité chez les adultes – après une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (0,5 ml, 25 microgrammes/25 microgrammes)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2/3 en ouvert menée chez

des participants âgés de 18 ans et plus (mRNA-1273-P205). Dans cette étude, 437 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 50 microgrammes et 377 participants ont reçu une dose de rappel Spikevax (original) 50 microgrammes.

La partie G de l'étude P205 a évalué la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 administré en deuxième dose de rappel chez des adultes ayant précédemment reçu 2 doses de Spikevax (original) (100 microgrammes) dans le cadre du schéma de primovaccination et une dose de rappel de Spikevax (original) (50 microgrammes) au moins 3 mois avant leur inclusion. Dans la partie F de l'étude P205, les participants ont reçu Spikevax bivalent original (50 microgrammes) en deuxième dose de rappel ; le groupe G a servi de groupe de comparaison non contemporain par rapport au groupe Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.

Dans cette étude, l'analyse primaire d'immunogénicité est basée sur le groupe immunogénicité primaire, comprenant des participants sans signe d'infection par le SARS-CoV-2 à l'inclusion (avant la dose de rappel). Dans l'analyse primaire, les moyennes géométriques estimées des titres (MGT) des anticorps neutralisants et l'IC à 95 % correspondant étaient respectivement de 6 422,3 (5 990,1 ; 6 885,7) et 5 286,6 (4 887,1 ; 5 718,9) 28 jours après les doses de rappel de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 et Spikevax (original). Ces MGT correspondent au rapport entre la réponse de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 et celle de Spikevax (original) contre la souche de SARS-CoV-2 ancestrale (D614G). La MGT (IC à 97,5 %) était de 1,22 (1,08 ; 1,37), remplissant ainsi le critère prédéfini de non-infériorité (limite inférieure de l'IC à 97,5 % $\geq 0,67$).

La MGT estimée des anticorps neutralisants contre Omicron, BA.1 au jour 29 était de 2 479,9 (2 264,5 ; 2 715,8) et 1 421,2 (1 283,0 ; 1 574,4) respectivement dans les groupes de rappel Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 et Spikevax (original), et le RMG (IC à 97,5 %) était de 1,75 (1,49 ; 2,04), remplissant le critère prédéfini de supériorité (limite inférieure de l'IC > 1).

Persistence des anticorps contre la COVID-19 trois mois après l'administration de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1

Les participants de la partie G de l'étude P205 étaient séquentiellement inclus pour recevoir 50 microgrammes de Spikevax (original) (n = 376) ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 (n = 437) en deuxième dose de rappel. Chez les participants sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 avant cette dose de rappel, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 a entraîné des titres d'anticorps neutralisants contre le variant Omicron-BA.1 (MGT observée) significativement supérieurs (964,4 [834,4, 1 114,7]) à ceux mesurés avec Spikevax (original) (624,2 [533,1, 730,9]), et des titres d'anticorps neutralisants similaires entre les vaccins de rappel contre la souche SARS-CoV-2 ancestrale à trois mois.

Efficacité clinique chez les adultes

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 (original). 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 (original) 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 (original) (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 5.

Tableau 5. 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 – PPS

Groupe d'âge (ans)	Spikevax (original)			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 sujets (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 (original) 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 % (IC à 95 % : 88,6, 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.

Immunogénicité chez les adultes – après la dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax (original) 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 primovaccination Spikevax (original). 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 primovaccination. 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 (primovaccination) et 28 jours après la dose de rappel.

Immunogénicité d'une dose de rappel après une primovaccination réalisée avec un autre vaccin autorisé contre la COVID-19 chez les adultes

La sécurité et l'immunogénicité d'une vaccination de rappel hétérologue avec Spikevax (original) ont été étudiées dans une étude menée à l'initiative de l'investigateur chez 154 participants. Le délai minimal entre la primovaccination 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 (original) 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 l'administration et les jours 15 et 29 après la dose de rappel. Une réponse au rappel a été mise en évidence, indépendamment de la primovaccination.

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 (original) a boosté les réponses des anticorps et des anticorps neutralisants et a été bien toléré, indépendamment de la primovaccination 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 (original) (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).

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 (original) 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 (original) 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 de Spikevax (original) (n = 2 139) ou de placebo (n = 1 042) et présentant 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 et des conditions médicales préexistantes entre les participants ayant reçu Spikevax (original) 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 (original) et 4 cas de COVID-19 symptomatiques ont été observés dans le groupe placebo.

Immunogénicité chez les adolescents de 12 à 17 ans – après primovaccination par Spikevax

Une analyse de non-infériorité 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 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 (borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG > 0,67 et borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence du taux de séroréponse > -10 %) ont été satisfaits.

Immunogénicité chez les adolescents de 12 à 17 ans – après dose de rappel Spikevax (original)

L'objectif principal d'immunogénicité de la phase de cette étude portant sur la dose de rappel était de déterminer l'efficacité de la dose de rappel chez les participants âgés de 12 à 17 ans, en comparant les réponses immunitaires après administration du rappel (jour 29) à celles obtenues après la dose 2 du schéma de primovaccination (jour 57) chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) participant à l'étude menée chez l'adulte. L'efficacité d'une dose de rappel de 50 microgrammes de Spikevax est déduite si les réponses immunitaires après administration de la dose de rappel (moyenne géométrique des concentrations [MGC] en anticorps neutralisants et taux de séroréponse [SRR, *seroresponse rate*]) répondent aux critères de non-infériorité prédéfinis (aussi bien en termes de MGC que de SRR), comparé aux réponses mesurées après la fin du schéma de primovaccination par Spikevax 100 microgrammes chez un sous-ensemble de jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) issu de l'étude pivot d'efficacité chez l'adulte.

Dans une phase en ouvert de cette étude, des participants âgés de 12 à 17 ans ont reçu une dose de rappel unique au moins 5 mois après la fin du schéma de primovaccination (deux doses espacées d'un mois). La population de l'analyse principale d'immunogénicité comprenait 257 patients à qui une dose de rappel avait été administrée dans cette étude, ainsi qu'un sous-ensemble aléatoire de 295 participants de l'étude menée chez les jeunes adultes (âgés de ≥ 18 à ≤ 25 ans) ayant suivi un schéma de primovaccination complet par le passé avec deux doses de Spikevax espacées d'un mois. Aucun des deux groupes de participants inclus à la population de l'analyse ne présentait de signes sérologiques ou virologiques d'infection par le SARS-CoV-2 avant la première dose de la primovaccination et avant la dose de rappel, respectivement.

Le RMG des MGC du jour 29 pour la dose de rappel chez l'adolescent a été comparé à celui des adultes : le RMG au jour 57 était de 5,1 (IC à 95 % ; 4,5 ; 5,8), satisfaisant ainsi aux critères de non-infériorité (à savoir, borne inférieure de l'IC à 95 % > 0,667 [1/1,5] ; estimation ponctuelle $\geq 0,8$) ; la différence de SRR était de 0,7 % (IC à 95 % : -0,8 ; 2,4), répondant aux critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de SRR > -10 %).

Chez les 257 participants, la MGC des anticorps neutralisants avant dose de rappel (dose de rappel-jour 1) était de 400,4 (IC à 95 % : 370,0 ; 433,4). Au jour 29 après la dose de rappel, la MGC était de 7 172,0 (IC à 95 % : 6 610,4 ; 7 781,4). La MGC du jour 29 après rappel a été multipliée par 18 environ par rapport à la MGC avant rappel, démontrant l'activité de la dose de rappel chez l'adolescent. La SRR était de 100 (IC à 95 % : 98,6 ; 100,0).

Les critères de réussite prédéfinis pour l'objectif principal d'immunogénicité ont été remplis, permettant de déduire de l'étude adulte que le vaccin est efficace.

Efficacité clinique chez les enfants de 6 ans 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 (original) chez les enfants âgés de 6 ans 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 (original) 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 (original) (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 (original) 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 (original) et quatre cas de COVID-19 (0,5 %) dans le groupe placebo.

Immunogénicité chez les enfants de 6 ans 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 ans 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 l'adulte. 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 ans 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 (borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG > 0,67 et borne inférieure de l'IC à 95 % pour la différence de taux de séroréponse > -10 %) ont été satisfaits.

Immunogénicité chez les enfants de 6 à 11 ans – après dose de rappel Spikevax (original)

L'objectif principal d'immunogénicité de la phase de cette étude portant sur la dose de rappel était de déterminer l'efficacité de la dose de rappel chez les participants âgés de 6 ans à 11 ans, en comparant les réponses immunitaires après administration du rappel (jour 29) à celles obtenues après la dose 2 du schéma de primovaccination (jour 57) chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) participant à cette étude, où une efficacité de 93 % a été démontrée. L'efficacité d'une dose de rappel de 25 microgrammes de Spikevax est déduite si les réponses immunitaires après administration de la dose de rappel (moyenne géométrique des concentrations [MGC] en anticorps neutralisants et taux de séroréponse [SRR, *seroresponse rate*]) répondent aux critères de non-infériorité prédéfinis (aussi bien en termes de MGC que de SRR), comparé aux réponses mesurées après la fin du schéma de primovaccination par Spikevax 100 microgrammes chez un sous-ensemble de jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans) issu de l'étude pivot d'efficacité chez l'adulte.

Dans une phase en ouvert de cette étude, des participants âgés de 6 à 11 ans ont reçu une dose de rappel unique au moins 6 mois après la fin du schéma de primovaccination (deux doses espacées d'un mois). La population de l'analyse principale d'immunogénicité comprenait 95 participants de l'étude chez l'enfant de 6 ans à 11 ans à qui une dose de rappel avait été administrée, ainsi qu'un sous-ensemble aléatoire de 295 participants de l'étude menée chez les jeunes adultes ayant reçu deux doses de Spikevax espacées d'un mois. Aucun des deux groupes de participants inclus à la population de

l'analyse ne présentait de signes sérologiques ou virologiques d'infection par le SARS-CoV-2 avant la première dose de la primovaccination et avant la dose de rappel, respectivement.

Chez les 95 participants, la MGC des anticorps neutralisants du jour 29 après rappel était de 5 847,5 (IC à 95 % : 4 999,6 ; 6 839,1). La SRR était de 100 (IC à 95 % : 95,9 ; 100,0). Les taux sériques d'anticorps neutralisants chez les enfants de 6 ans à 11 ans dans le sous-ensemble d'immunogénicité per protocole, négatifs au SARS-CoV-2 avant le rappel, ont été étudiés et comparés aux résultats obtenus chez les jeunes adultes (âgés de 18 à 25 ans). Le RMG des MGC du jour 29 pour la dose de rappel comparé à la MGC du jour 57 chez les jeunes adultes était de 4,2 (IC à 95 % : 3,5 ; 5,0), répondant aux critères de non-infériorité (à savoir, borne inférieure de l'IC à 95 % > 0,667) ; la différence de SRR était de 0,7 % (IC à 95 % : -3,5 ; 2,4), satisfaisant ainsi aux critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de SRR > -10 %).

Les critères de réussite prédéfinis pour l'objectif principal d'immunogénicité ont été remplis, permettant de déduire l'efficacité de la dose de rappel. La vive réponse de rappel observable dans les 4 semaines suivant l'administration de la dose de rappel témoigne de l'amorçage important induit par le schéma de primovaccination par Spikevax.

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

Efficacité clinique chez les enfants de 6 mois à 5 ans

Une étude de phase 2/3 en cours a été menée pour évaluer la sécurité, la tolérance, la réactogénicité et l'efficacité de Spikevax chez des enfants en bonne santé âgés de 6 mois à 11 ans. L'étude a inclus des enfants dans 3 groupes d'âge : de 6 ans à 11 ans ; 2 ans à 5 ans ; et 6 mois à 23 mois.

Une analyse descriptive de l'efficacité évaluant les cas confirmés de COVID-19 accumulés jusqu'à la date limite des données du 21 février 2022 a été réalisée chez 5 476 participants âgés de 6 mois à 5 ans qui ont reçu deux doses (à 0 et 1 mois) de Spikevax (n = 4 105) ou de placebo (n = 1 371) et avaient un statut de base négatif pour le SARS-CoV-2 (appelé l'ensemble per protocole pour l'efficacité). Il n'y avait aucune différence notable dans les données démographiques entre les participants qui ont reçu Spikevax et ceux qui ont reçu le placebo.

La durée médiane du suivi de l'efficacité après la dose 2 était de 71 jours pour les participants âgés de 2 ans à 5 ans et de 68 jours pour les participants âgés de 6 mois à 23 mois.

L'efficacité du vaccin dans cette étude a été observée pendant la période où le variant B.1.1.529 (Omicron) était le variant prédominant en circulation.

L'efficacité du vaccin (EV) dans la partie 2 pour l'ensemble d'efficacité per protocole pour les cas de COVID-19 14 jours ou plus après la dose 2, en utilisant la « définition de cas COVID-19 P301 » (c'est-à-dire la définition utilisée dans l'étude pivot d'efficacité chez l'adulte), était de 46,4 % (IC à 95 % : 19,8, 63,8) pour les enfants âgés de 2 ans à 5 ans et de 31,5 % (IC à 95 % : -27,7, 62,0) pour les enfants âgés de 6 mois à 23 mois.

Immunogénicité chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans

Pour les enfants âgés de 2 ans à 5 ans, la comparaison des réponses des AcN au jour 57 dans ce sous-ensemble d'immunogénicité per protocole de la partie 2 (n = 264 ; 25 microgrammes) à celles des jeunes adultes (n = 295 ; 100 microgrammes) a démontré un RMG de 1,014 (IC à 95 % : 0,881, 1,167), répondant aux critères de réussite de non-infériorité (c'est-à-dire borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG \geq 0,67 ; estimation ponctuelle \geq 0,8). La moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants (GMFR [*geometric mean fold rise*]) entre l'inclusion et le jour 57 pour ces

enfants était de 183,3 (IC à 95 % : 164,03 ; 204,91). La différence de taux de séroréponse (SRR [seroresponse rate]) entre les enfants et les jeunes adultes était de -0,4 % (IC à 95 % : -2,7 % ; 1,5 %), ce qui répondait également aux critères de réussite de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de SRR > -10 %).

Pour les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 mois à 23 mois, la comparaison des réponses des AcN au jour 57 dans ce sous-ensemble d'immunogénicité per protocole de la partie 2 (n = 230 ; 25 microgrammes) à celles des jeunes adultes (n = 295 ; 100 microgrammes) a démontré un RMG de 1,280 (IC à 95 % : 1,115, 1,470), répondant aux critères de réussite de non-infériorité (c'est-à-dire borne inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG \geq 0,67 ; estimation ponctuelle \geq 0,8). La différence de taux de SRR entre les nourrissons/jeunes enfants et les jeunes adultes était de 0,7 % (IC à 95 % : -1,0 % ; 2,5 %), répondant également aux critères de réussite de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de taux de séroréponse > -10 %).

En conséquence, les critères de réussite prédéfinis pour l'objectif principal d'immunogénicité ont été satisfaits pour les deux groupes d'âge, permettant de déduire l'efficacité de 25 microgrammes chez les enfants de 2 à 5 ans, ainsi que chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 mois à 23 mois (tableaux 6 et 7).

Tableau 6. Résumé du ratio de la moyenne géométrique des concentrations et du taux de séroréponse - comparaison des participants âgés de 6 mois à 23 mois aux participants âgés de 18 à 25 ans - ensemble d'immunogénicité per protocole

		6 mois à 23 mois n = 230	18 ans à 25 ans n = 291	6 mois à 23 mois/ 18 ans à 25 ans	
Test	Moment	MGC (IC à 95 %)*	MGC (IC à 95 %)*	Ratio MGC (IC à 95 %) ^a	A rempli le critère de non-infériorité (O/N) ^b
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 ^c	28 jours après la 2e dose	1 780,7 (1 606,4; 1 973,8)	1 390,8 (1 269,1; 1 524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	O
		Séroréponse % (IC à 95 %) ^d	Séroréponse % (IC à 95 %) ^d	Différence dans le taux de séroréponse % (IC à 95 %) ^e	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

MGC = Moyenne géométrique des concentrations

n = nombre de participants avec des données non manquantes à l'inclusion et au jour 57

* Les valeurs d'anticorps rapportées comme étant inférieures à la limite inférieure de quantification (LIQ) sont remplacées par 0,5 x LIQ. Les valeurs supérieures à la limite supérieure de quantification (LSQ) sont remplacées par la LSQ si les valeurs réelles ne sont pas disponibles.

^a Les taux d'anticorps transformés en log sont analysés à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec la variable de groupe (participants de 6 mois à 5 ans et jeunes adultes) comme effet fixe. Les moyennes des MC résultantes, la différence des moyennes des MC et les IC à 95 % sont retransformés à l'échelle d'origine pour la présentation.

^b La non-infériorité est déclarée si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le rapport des MGC est supérieure à 0,67, avec une estimation ponctuelle > 0,8 et si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence du taux de séroréponse est supérieur à -10 %, avec une estimation ponctuelle > -5 %.

^c La moyenne géométrique des concentrations (MGC) finales d'anticorps en UA/ml a été déterminée à l'aide du test de microneutralisation du SARS-CoV-2.

^d La séroration due à la vaccination spécifique à la concentration d'anticorps neutralisants RVP du SARS-CoV-2 au niveau du sujet est définie dans le protocole comme un changement d'un niveau inférieur à la LIQ à une valeur égale ou supérieure à 4 x LIQ, ou au moins une augmentation de 4 fois si la valeur de référence est égale ou supérieure à la LIQ. L'IC à 95 % de la séroration est calculé à l'aide de la méthode Clopper-Pearson.

^e La différence dans l'IC à 95 % du taux de séroration est calculée à l'aide des limites de confiance de Miettinen-Nurminen (score).

Tableau 7. Résumé du ratio des moyennes géométriques des concentrations et du taux de séroration - comparaison des participants âgés de 2 ans à 5 ans aux participants âgés de 18 à 25 ans - ensemble d'immunogénicité per protocole

		2 ans à 5 ans n = 264	18 ans à 25 ans n=291	2 ans à 5 ans/ 18 ans à 25 ans	
Test	Moment	MGC (IC à 95 %)*	MGC (IC à 95 %)*	Ratio MGC (IC à 95 %) ^a	A rempli le critère de non-infériorité (O/N) ^b
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 ^c	28 jours après la 2e dose	1 410,0 (1 273,8; 1 560,8)	1 390,8 (1 262,5; 1 532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	O
		Séroration % (IC à 95 %) ^d	Séroration % (IC à 95 %) ^d	Différence dans le taux de séroration % (IC à 95 %) ^e	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

MGC = Moyenne géométrique des concentrations

n = nombre de participants avec des données non manquantes à l'inclusion et au jour 57

* Les valeurs d'anticorps rapportées comme étant inférieures à la limite inférieure de quantification (LIQ) sont remplacées par 0,5 x LIQ. Les valeurs supérieures à la limite supérieure de quantification (LSQ) sont remplacées par la LSQ si les valeurs réelles ne sont pas disponibles.

^a Les taux d'anticorps transformés en log sont analysés à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec la variable de groupe (participants de 6 mois à 5 ans et jeunes adultes) comme effet fixe. Les moyennes des MC résultantes, la différence des moyennes des MC et les IC à 95 % sont retransformés à l'échelle d'origine pour la présentation.

^b La non-infériorité est déclarée si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le rapport des MGC est supérieure à 0,67, avec une estimation ponctuelle > 0,8 et si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence du taux de séroration est supérieur à -10 %, avec une estimation ponctuelle > -5 %.

^c La moyenne géométrique des concentrations (MGC) finales d'anticorps en UA/ml a été déterminée à l'aide du test de microneutralisation du SARS-CoV-2.

^d La séroration due à la vaccination spécifique à la concentration d'anticorps neutralisants RVP du SARS-CoV-2 au niveau du sujet est définie dans le protocole comme un changement d'un niveau inférieur à la LIQ à une valeur égale ou supérieure à 4 x LIQ, ou au moins une augmentation de 4 fois si la valeur de référence est égale ou supérieure à la LIQ. L'IC à 95 % de la séroration est calculé à l'aide de la méthode Clopper-Pearson.

^e La différence dans l'IC à 95 % du taux de séroration est calculée à l'aide des limites de confiance de Miettinen-Nurminen (score).

Sujets âgés

Spikevax (original) a été évalué chez des individus âgés de 6 mois et plus, incluant 3 768 sujets âgés de 65 ans et plus. L'efficacité de Spikevax (original) 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 (original) 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).

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 des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité 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) et d'autres ingrédients inclus dans une dose humaine de Spikevax (original) 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 (original).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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 multidose non ouvert [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable]

9 mois entre -50 °C et -15 °C.

Au cours de cette période de 9 mois, une fois sorti du congélateur, le flacon de 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, il peut être transporté pendant une durée maximale de 12 heures à une température de 2 °C à 8 °C (voir rubrique 6.4).

La stabilité physicochimique des flacons de vaccin non ouverts a été démontrée pendant 12 mois entre -50 °C et -15 °C, **à condition qu'une fois décongelé et conservé à une température de 2 °C à 8 °C**, à l'abri de la lumière, **le flacon non ouvert soit utilisé dans les 14 jours maximum** (au lieu de 30 jours, en cas de conservation du produit entre -50 °C et -15 °C pendant 9 mois), sans toutefois dépasser une durée de conservation totale de 12 mois.

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

Le flacon de 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 multidose après prélèvement de la première dose [Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable]

La stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 19 heures entre 2 °C et 25 °C après prélèvement de la première dose (au cours de la période d'utilisation autorisée de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C, y compris la période autorisée 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.

Flacon unidose non ouvert (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable)

9 mois entre -50 °C et -15 °C.

Au cours de cette période de 9 mois, une fois sortis du congélateur, les flacons unidoses peuvent être conservés 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, ils peuvent être transportés pendant une durée maximale de 12 heures à une température de 2 °C à 8 °C (voir rubrique 6.4).

La stabilité physicochimique des flacons unidose de vaccin non ouverts a été démontrée pendant 12 mois entre -50 °C et -15 °C, **à condition qu'une fois décongelé et conservé à une température de 2 °C à 8 °C**, à l'abri de la lumière, **le flacon unidose non ouvert soit utilisé dans les 14 jours**

maximum (au lieu de 30 jours, en cas de conservation du produit entre -50 °C et -15 °C pendant 9 mois), sans toutefois dépasser une durée de conservation totale de 12 mois.

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

Les flacons unidose non ouverts peuvent être conservés à une température comprise entre 8 °C et 25 °C pendant un maximum de 24 heures après leur retrait du réfrigérateur.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

9 mois entre -50 °C et -15 °C.

Au cours de cette période de 9 mois, une fois sorties du congélateur, les seringues préremplies peuvent être conservées au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 jours au maximum (voir rubrique 6.4).

La stabilité physicochimique des seringues préremplies non ouvertes a été démontrée pendant 12 mois entre -50 °C et -15 °C, **à condition qu'une fois décongelée et conservée à une température de 2 °C à 8 °C**, à l'abri de la lumière, **la seringue préremplie non ouverte soit utilisée dans les 14 jours maximum** (au lieu de 30 jours, en cas de conservation du produit entre -50 °C et -15 °C pendant 9 mois), sans toutefois dépasser une durée de conservation totale de 12 mois.

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

Les seringues préremplies peuvent être conservées à une température comprise entre 8 °C et 25 °C pendant un maximum de 24 heures après leur retrait du réfrigérateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable (flacon multidose)

À conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

Pour les conditions de conservation des flacons multidoses après prélèvement de la première dose, voir la rubrique 6.3.

Transport des flacons multidoses 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 ou 14 jours, respectivement, 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.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable (flacon unidose)

À conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Conserver le flacon unidose dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

Transport des flacons unidoses 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 entre 2 °C et 8 °C (au cours de la durée de conservation de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C). Une fois

décongelés et transportés à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C, les flacons unidoses ne doivent pas être recongelés et doivent être conservés entre 2 °C et 8 °C jusqu'à utilisation.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

À conserver au congélateur entre -50 °C et -15 °C.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

Transport des seringues préremplies décongelées 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'une ou de plusieurs seringues préremplies décongelées à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C (au cours de la durée de conservation de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C). Une fois décongelées et transportées à l'état liquide entre 2 °C et 8 °C, les seringues préremplies ne doivent pas être recongelées et doivent être conservées entre 2 °C et 8 °C jusqu'à utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable (flacon multidose)

Dispersion de 2,5 ml dans un flacon multidose (verre de type 1 ou verre de type équivalent au type 1 ou en polymère cyclo-oléfine avec revêtement barrière intérieur) avec un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) et une capsule en plastique bleu amovible avec opercule (aluminium).

Présentation : 10 flacons multidoses. Chaque flacon contient 2,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable (flacon unidose)

Dispersion de 0,5 ml dans un flacon unidose (verre de type 1 ou verre de type équivalent) avec un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) et une capsule en plastique bleu amovible avec opercule (aluminium).

Présentation : 10 flacons unidoses. Chaque flacon contient 0,5 ml.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

Dispersion de 0,5 ml dans une seringue préremplie (polymère d'oléfine cyclique) avec bouchon-piston (caoutchouc bromobutyle enduit) et capuchon (caoutchouc bromobutyle, sans aiguille).

La seringue préremplie est emballée dans 5 blisters transparents contenant 2 seringues préremplies chacun.

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

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.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (50 microgrammes/50 microgrammes)/ml, dispersion injectable (flacon multidose)

Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

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

Vérifier que le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Si le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax 0,1 mg/ml ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA1, consulter le résumé des caractéristiques de cette formulation.

De préférence, percez le bouchon chaque fois à un endroit différent.

Un sur-remplissage est inclus dans chaque flacon multidose pour garantir que 5 doses de 0,5 ml ou un maximum de 10 doses de 0,25 ml puissent être administrées, en fonction de l'âge de l'individu.

Avant utilisation, décongeler chaque flacon multidose en suivant les instructions ci-dessous (tableau 8). Après décongélation au réfrigérateur, laisser le flacon reposer à température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.

Tableau 8. Instructions de décongélation pour les flacons multidoses avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (dans un réfrigérateur)	Durée de la décongélation	Température de décongélation (à température ambiante)	Durée de la décongélation
Flacon multidose	2 – 8 °C	2 heures et 30 minutes	15 °C – 25 °C	1 heure

Après décongélation

Flacon intact

Durées maximales

- 30 jours
Réfrigérateur
dans les 7 mois de la période de conservation
2° à 8°C
- 24 heures
Conservation au frais jusqu'à température ambiante
0° à 25°C
- 14 jours
Réfrigérateur
dans les 12 mois de la période de conservation
2° à 8°C
- 24 heures
Conservation au frais jusqu'à température ambiante
0° 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. Une fois perforé, le flacon doit être jeté après 19 heures.



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

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable (flacon unidose)

Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

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

Vérifier que le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Si le flacon est doté d'une capsule amovible bleue et que le nom du produit est Spikevax bivalent Original/Omicron BA1, consulter le résumé des caractéristiques de cette formulation.

Avant utilisation, décongeler chaque flacon en suivant les instructions ci-dessous. Chaque flacon unidose ou le carton contenant 10 flacons unidose peut être décongelé, soit au réfrigérateur, soit à température ambiante (tableau 9).

Tableau 9. Instructions de décongélation des flacons unidose et boîtes en carton avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (au réfrigérateur)	Durée de la décongélation	Température de décongélation (à température ambiante)	Durée de la décongélation
Flacon unidose	2 °C– 8 °C	45 minutes	15 °C – 25 °C	15 minutes
Boîte en carton	2 °C– 8 °C	1 heure et 45 minutes	15 °C – 25 °C	45 minutes

Si les flacons sont décongelés à une température comprise entre 2 et 8 °C, il convient de les laisser à température ambiante (15 °C à 25 °C) pendant 15 minutes environ avant administration.

Administration

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire, de préférence au niveau du muscle deltoïde, dans le haut du bras. Ne pas administrer ce vaccin par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique.

Flacons multidoses

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.



Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 25 microgrammes/25 microgrammes, dispersion injectable en seringue préremplie

Ne pas agiter ni diluer le contenu de la seringue préremplie.

Chaque seringue préremplie est destinée à un usage unique exclusivement. Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation.

Une (1) dose de 0,5 ml peut être administrée à partir de chaque seringue préremplie.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4 est présenté en seringue préremplie à dose unitaire (sans aiguille) contenant 0,5 ml (25 microgrammes d'élasoméran et 25 mg de davésoméran) d'ARNm et doit être décongelé avant administration.

Avant utilisation, décongeler chaque seringue préremplie en suivant les instructions ci-dessous. Les seringues peuvent être décongelées dans les emballages blisters (chaque blister contenant 2 seringues préremplies) ou directement dans la boîte en carton, soit au réfrigérateur, soit à température ambiante (tableau 10).

Tableau 10. Instructions de décongélation des seringues préremplies et boîtes en carton de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 avant utilisation

Configuration	Instructions et durée de décongélation			
	Température de décongélation (au réfrigérateur, en °C)	Durée de la décongélation (en minutes)	Température de décongélation (à température ambiante, en °C)	Durée de la décongélation (en minutes)
Seringue préremplie dans son emballage blister	2 – 8	55	15 – 25	45
Boîte en carton	2 – 8	155	15 – 25	140

Vérifier que le nom de produit des seringues préremplies est bien Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Si le nom du produit est Spikevax 50 microgrammes ou Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, consulter le résumé des caractéristiques du produit pour cette formulation.

Instructions de manipulation des seringues préremplies de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5

- Laisser reposer chaque seringue préremplie à température ambiante (15 °C à 25 °C) pendant 15 minutes avant l'administration.
- Ne pas agiter.
- La seringue préremplie doit être inspectée visuellement pour identifier toute particule et toute coloration anormale avant l'administration.
- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 est une dispersion blanche à blanc cassé qui peut contenir des particules blanches ou translucides liées au produit. Ne pas administrer si le vaccin présente une coloration anormale ou contient d'autres particules.
- Les aiguilles ne sont pas incluses dans les boîtes de seringues préremplies.
- Utiliser une aiguille stérile de taille appropriée pour une injection intramusculaire (21 gauges ou plus fine).
- Retirer le capuchon de la seringue en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

- Fixer l'aiguille en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée à la seringue.
- Retirer le capuchon de l'aiguille lorsque vous êtes prêt(e) pour l'administration.
- Administrer la dose entière par voie intramusculaire.

Élimination

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

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/1/20/1507/006
EU/1/20/1507/009
EU/1/20/1507/010

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

Date de première autorisation : 6 janvier 2021
Date du dernier renouvellement : 3 octobre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2023

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