MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

SPIKEVAX[MD] XBB.1.5

andusoméran Vaccin ARNm

[Vaccin ARNm contre la COVID-19, monovalent (XBB.1.5)]

Dispersion pour injection intramusculaire

Flacon multidose, 0,10 mg/mL

Agent d'immunisation active

Le vaccin SPIKEVAX XBB.1.5 (andusoméran Vaccin ARNm) est indiqué pour :

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

SPIKEVAX XBB.1.5 a reçu une autorisation de mise en marché assortie de modalités que le titulaire de l'autorisation de mise en marché doit respecter pour vérifier la qualité, l'innocuité et l'efficacité continues du vaccin.

Les patients devraient être informés de la nature de l'autorisation. Pour de plus amples renseignements sur SPIKEVAX XBB.1.5 (andusoméran Vaccin ARNm), veuillez consulter le portail des vaccins et traitements contre la COVID-19 de Santé Canada.

Moderna Biopharma Canada Corp.
155 Wellington St. W, Suite 3130
Toronto (Ontario)
M5V 3L3

Date d'autorisation initiale :
12 septembre 2023

Date de révision :
12 mars 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 280216

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	JAN 2024

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Dose recommandée et modification posologique 5

4.2.1 Schéma de vaccination pour les personnes âgées de 12 ans et plus 5

4.2.2 Schéma de vaccination pour les enfants âgés de 5 à 11 ans 5

4.2.3 Calendrier de vaccination pour les enfants âgés de 6 mois à 4 ans 6

4.3 Reconstitution 6

4.4 Administration 6

5 SURDOSAGE 7

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 7

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 8

7.1 Populations particulières 10

7.1.1 Femmes enceintes 10

7.1.2 Allaitement 10

7.1.3 Enfants 10

7.1.4 Personnes âgées 10

8 EFFETS INDÉSIRABLES 10

8.1 Aperçu des effets indésirables 10

8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques 13

8.2.1 SPIKEVAX XBB.1.5 ... 13
8.2.2 SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 ... 15
8.2.3 SPIKEVAX (Original/Omicron BA.1) ... 16
8.2.4 SPIKEVAX (vaccin original) ... 25
8.3 Effets indésirables moins fréquents des essais cliniques ... 45
8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché ... 46
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ... 46
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE ... 46
10.1 Mode d'action ... 46
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT ... 48
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION ... 49
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE ... 50
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE ... 50
14 ESSAIS CLINIQUES ... 50
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude ... 50
14.1.1 SPIKEVAX XBB.1.5 ... 52
14.1.2 SPIKEVAX Bivalent (Original / Omicron BA.1) ... 52
14.1.3 SPIKEVAX (Original) ... 53
14.2 Résultats de l'étude ... 58
14.2.1 SPIKEVAX XBB.1.5 ... 58
14.2.2 SPIKEVAX Bivalent Original / Omicron BA.4/5 ... 58
14.2.3 SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) ... 59
14.2.4 SPIKEVAX (Original) ... 63
15 MICROBIOLOGIE ... 76
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE ... 76
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT ... 77

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Le vaccin ARNm SPIKEVAX[MD] XBB.1.5 (andusoméran) est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 6 mois et plus, contre la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2).

L'innocuité et l'efficacité de SPIKEVAX XBB.1.5 vaccin ARNm pour les personnes âgées de 6 mois et plus ont été déduites de plusieurs études ayant évalué une série de primovaccination et une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) chez des enfants âgés de 6 mois à 5 ans, des études sur l'administration d'une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original / Omicron BA.1) chez des personnes âgées de 18 ans et plus, une étude sur l'administration d'une dose de rappel de SPIKEVAX XBB.1.5 chez des personnes âgées de 18 ans et plus, ainsi que de données provenant d'études ayant évalué la série de la primovaccination et la vaccination de rappel par SPIKEVAX (Original).

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

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de SPIKEVAX XBB.1.5 chez les nourrissons de moins de 6 mois n'ont pas encore été établies (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES).

1.2 Personnes âgées

Les études cliniques portant sur SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) comprennent des participants âgés de 65 ans et plus, et leurs données sont prises en compte dans l'évaluation globale de l'innocuité et de l'efficacité de SPIKEVAX XBB.1.5 (andusoméran) vaccin ARNm (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES).

2 CONTRE-INDICATIONS

SPIKEVAX XBB.1.5 est contre-indiqué chez les individus présentant une hypersensibilité à l'ingrédient actif ou à tout autre ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

SPIKEVAX XBB.1.5 est une dispersion pour injection intramusculaire qui doit être administrée par un professionnel de la santé formé à cet effet.

Personnes âgées de ≥ 12 ans : Une dose de 50 mcg.

Enfants âgés de 5 à 11 ans : Une dose de 25 mcg.

Enfants âgés de 6 mois à 4 ans :

- Non vacciné auparavant : Deux (2) doses de 25 mcg chacune.
- Déjà vacciné avec une ou plusieurs doses : Une dose de 25 mcg.

Tranche d'âge	Antécédents de vaccination contre la COVID-19	Présentation	Couleur du capuchon du flacon	Couleur de la bordure de l'étiquette	Dose(s)	Volume de la dose
12 ans et plus	Non vacciné auparavant **OU** déjà vacciné	0,10 mg/mL	**Bleu roi**	**Bleu corail**	1 dose : 50 mcg	0,5 mL
5 à 11 ans	Non vacciné auparavant **OU** déjà vacciné	0,10 mg/mL	**Bleu roi**	**Bleu corail**	1 dose : 25 mcg	0,25 mL
6 mois à 4 ans	Non vacciné auparavant	0,10 mg/mL	**Bleu roi**	**Bleu corail**	2 doses : 25 mcg	0,25 mL
	Déjà vacciné; *1 ou plusieurs doses antérieures*	0,10 mg/mL	**Bleu roi**	**Bleu corail**	1 dose : 25 mcg	0,25 mL

4.2 Dose recommandée et modification posologique

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

Une dose de 50 mcg de SPIKEVAX XBB.1.5 peut être administrée par voie intramusculaire. Si la personne a déjà été vaccinée contre la COVID-19, SPIKEVAX XBB.1.5 peut être administré au moins 6 mois après avoir reçu une dose antérieure de vaccin contre la COVID-19 chez les personnes de 12 ans et plus.

4.2.2 Schéma de vaccination pour les enfants âgés de 5 à 11 ans

Une dose de 25 mcg de SPIKEVAX XBB.1.5 peut être administrée par voie intramusculaire. Si l'enfant a déjà été vacciné contre la COVID-19, SPIKEVAX XBB.1.5 peut être administré au moins 6 mois après avoir reçu une dose antérieure de vaccin contre la COVID-19 chez les enfants de 5 à 11 ans.

4.2.3 Calendrier de vaccination pour les enfants âgés de 6 mois à 4 ans

Enfants non vaccinés auparavant
Une série de deux doses de 25 mcg de SPIKEVAX XBB.1.5 peut être administrée par voie intramusculaire chacune espacées de 4 semaines chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans.

Enfants déjà vaccinés
Chez les enfants qui ont reçu au moins une dose antérieure de vaccin contre la COVID-19, SPIKEVAX XBB.1.5 peut être administré par voie intramusculaire sous forme d'une dose de 25 mcg au moins 6 mois après avoir reçu la dose précédente chez les enfants âgés de 6 mois à 4 ans.

Si l'enfant n'a reçu qu'une (1) dose antérieure d'un vaccin contre la COVID-19, SPIKEVAX XBB.1.5 doit être administré pour compléter la série à deux doses.

4.3 Reconstitution

SPIKEVAX XBB.1.5 ne doit pas être reconstitué, ni mélangé avec d'autres produits médicinaux ou dilué. Aucune dilution n'est requise avant l'administration.

4.4 Administration

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

Préparation
Les flacons multidoses de SPIKEVAX XBB.1.5 sont fournis sous la forme d'une dispersion congelée ne contenant aucun agent de conservation. Chaque flacon doit être décongelé avant l'administration.

Vaccination	Présentation	Volume du flacon	Nombre de doses de 0,5 mL	Nombre de doses de 0,25 mL
SPIKEVAX XBB.1.5	0,10 mg/mL	2,5 mL	5	10

Décongeler chaque flacon avant l'utilisation.

Présentation	Couleur du capuchon du flacon	Durée de décongélation dans des conditions de réfrigération entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F)	Durée de décongélation à température ambiante comprise entre 15 °C et 25 °C (59 °F et 77 °F)
0,10 mg/mL	**Bleu roi**	• 2 heures *Après la décongélation, laisser le flacon à la température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.*	• 45 minutes

Ne pas recongeler les flacons après la décongélation.

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

Administration
SPIKEVAX XBB.1.5 est une dispersion de couleur blanche à blanc cassé. Elle peut contenir des particules blanches ou translucides liées au produit. Procéder à une inspection visuelle des flacons de SPIKEVAX XBB.1.5 pour détecter des particules étrangères et/ou une altération de la coloration avant l'administration. Si l'une ou l'autre de ces observations est faite, le vaccin ne doit pas être administré.

SPIKEVAX XBB.1.5 doit être administré par voie intramusculaire (IM) seulement. Le site d'injection privilégié est le muscle deltoïde dans le haut du bras, ou chez les nourrissons et les jeunes enfants, le côté antérolatéral de la cuisse. Une aiguille de longueur ≥ 2,5 cm (1 po) doit être utilisée, car les aiguilles < 2,5 cm (1 po) peuvent être de longueur insuffisante pour pénétrer le tissu musculaire chez certains adultes.

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

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

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

SPIKEVAX XBB.1.5 ne contient aucun agent de conservation. Dès que l'étanchéité du flacon est rompue, le flacon doit être jeté après 24 heures. Ne pas recongeler. Les flacons décongelés et les seringues remplies peuvent être manipulés dans des conditions de lumière ambiante. Toute quantité de vaccin non utilisée ou tout déchet doivent être mis au rebut conformément aux exigences locales.

5 SURDOSAGE

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Dispersion (0,10 mg/mL) Andusoméran (ARNm) codant pour les formes pré-fusion stabilisées (K982P et V983P) de la glycoprotéine du spicule du SRAS-CoV-2 (sous-variant Omicron XBB.1.5) Flacon multidose (2,5 mL)	• Acétate de sodium trihydraté • Acide acétique • Chlorhydrate de trométamol • Cholestérol • DSPC (1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine) • SM-102 (heptadécane-9-yl 8-((2-hydroxyéthyl) (6-oxo-6-(undécyloxy) hexyl) amino) octanoate) • PEG2000 DMG (1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000)

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
		• Acétate de sodium trihydraté • Sucrose • Trométamol • Eau pour injection

SPIKEVAX XBB.1.5 est fourni sous la forme d'une dispersion congelée, sans agent de conservation et stérile, de couleur blanche à blanc cassé, pour injection intramusculaire. SPIKEVAX XBB.1.5 contient une suspension de nanoparticules lipidiques (NPL) composées d'un acide ribonucléique messager (ARNm) codant les formes pré-fusion stabilisées de la glycoprotéine du spicule du sous-variant omicron (K982P et V983P) et de quatre lipides, préparées avec les ingrédients non médicinaux énumérés dans le tableau 1. SPIKEVAX XBB.1.5 ne contient aucun agent de conservation, aucun antibiotique, aucun adjuvant, et aucune substance d'origine humaine ou animale.

SPIKEVAX XBB.1.5 est fourni en flacons multidoses 10R en verre de type 1. Le bouchon du flacon ne contient pas de latex de caoutchouc naturel. Les flacons sont emballés dans une boîte secondaire contenant au total dix (10) flacons de vaccin SPIKEVAX XBB.1.5 par boîte. Le flacon multidose à 0,10 mg/mL est fourni muni d'un capuchon amovible en plastique bleu roi et porte une étiquette au contour gris avec la concentration inscrite en bleu corail.

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Comme pour n'importe quel vaccin, la vaccination par SPIKEVAX XBB.1.5 peut ne pas protéger tous les individus qui reçoivent le vaccin.

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

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

Il ne faut pas administrer de doses subséquentes du vaccin aux personnes ayant présenté une réaction

anaphylactique à une dose précédente de SPIKEVAX.

Cardiovasculaire

Myocardite et péricardite
De très rares cas de myocardite et/ou de péricardite à la suite de la vaccination par SPIKEVAX ont été signalés dans le cadre de l'utilisation après l'autorisation. Il y a un risque accru de myocardite et de péricardite après la vaccination par SPIKEVAX, principalement dans les 14 jours suivant la vaccination et plus souvent chez les jeunes adultes de sexe masculin. Ces événements ont été observés plus souvent après la deuxième dose comparativement à la première dose, et moins souvent après des doses subséquentes.

Les données disponibles semblent indiquer que les symptômes disparaissent chez la plupart des personnes après un traitement standard et du repos, mais on ne dispose pas encore de données sur les séquelles potentielles à long terme. Certains cas signalés ont nécessité des soins intensifs. Bien qu'un lien de causalité n'ait pas été établi, des événements mortels ont été très rarement signalés. Les données après l'autorisation indiquent que la myocardite et la péricardite à la suite de la vaccination sont plus souvent de plus courte durée et moins graves que la myocardite ou la péricardite à la suite d'une infection. La décision d'administrer SPIKEVAX à une personne ayant des antécédents de myocardite ou de péricardite doit prendre en compte les circonstances cliniques de la personne.

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

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

Hématologique-Hémorragie
Comme pour les autres injections intramusculaires, SPIKEVAX XBB.1.5 doit être administré avec prudence chez les individus atteints de troubles hémorragiques, comme l'hémophilie, ou ceux recevant actuellement un traitement anticoagulant, afin d'éviter le risque d'hématome après l'injection, et lorsque le bienfait potentiel de l'administration l'emporte clairement sur le risque.

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

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité et l'efficacité de SPIKEVAX XBB.1.5 chez les femmes enceintes n'ont pas encore été établies.

Les études sur les animaux n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Les personnes vaccinées avec SPIKEVAX XBB.1.5 pendant la grossesse sont encouragées à signaler les événements indésirables présentés en appelant 1 866-MODERNA (1 866-663-3762).

7.1.2 Allaitement

On ignore si SPIKEVAX XBB.1.5 est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il faut prendre en considération les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé, ainsi que la nécessité clinique de l'immunisation contre la COVID-19 chez la mère.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de SPIKEVAX XBB.1.5 chez les enfants de moins de 6 mois n'ont pas encore été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques menées avec SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 comprennent des participants âgés de 65 ans et plus, et leurs données contribuent à l'évaluation globale de l'innocuité et de l'efficacité de ce vaccin SPIKEVAX XBB.1.5 (andusoméran) vaccin ARNm (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité et l'efficacité de SPIKEVAX XBB.1.5 (andusoméran) vaccin ARNm pour les personnes âgées de 6 mois et plus ont été déduites de plusieurs études ayant évalué la série de primovaccination et la dose de rappel par SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, des études sur l'administration d'une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original / Omicron BA.1) chez des personnes âgées de 18 ans et plus, une étude sur l'administration d'une dose de rappel de SPIKEVAX XBB.1.5 chez des personnes âgées de 18 ans et plus, ainsi que de données provenant d'études ayant évalué la série de primovaccination et la vaccination de rappel par SPIKEVAX (Original).

<u>Participants âgés de 18 ans et plus</u>

L'innocuité d'une dose de rappel monovalente de SPIKEVAX XBB.1.5 est évaluée dans une étude ouverte de phase 2/3 chez des participants adultes (mRNA-1273-P205, partie J). Les vaccins ont été administrés en

cinquième dose à des adultes (50 microgrammes) qui avaient précédemment reçu une série primaire de deux doses et une dose de rappel d'un vaccin COVID-19 original et une dose de rappel d'un vaccin bivalent.

SPIKEVAX XBB.1.5 avait un profil de réactogénicité semblable aux doses antérieures de SPIKEVAX (original) et de SPIKEVAX Bivalent Original / Omicron BA.4/5. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés après la dose de rappel de 50 mcg du vaccin SPIKEVAX XBB.1.5 étaient la douleur (68,0 %), la fatigue (44,0 %), la myalgie (38,0 %), céphalées (34,0 %), l'arthralgie (28,0 %), l'enflure ou la sensibilité axillaire (16,0 %) et des frissons (14,0 %).

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

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

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

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans

L'innocuité et l'efficacité du vaccin ARNm SPIKEVAX XBB.1.5 (andusoméran) pour les personnes âgées de 6 à 17 ans sont déduites d'études ayant évalué la série de primovaccination et la dose de rappel par SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, d'études portant sur une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) chez des personnes âgées de 18 ans et plus, ainsi que de données provenant d'études ayant évalué la série de primovaccination et la vaccination de rappel par SPIKEVAX.

Adolescents âgés de 12 à 17 ans

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

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

Enfants âgés de 6 à 11 ans

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

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

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

Enfants âgés de 6 mois à 5 ans

Les données sur l'innocuité de SPIKEVAX XBB.1.5 (andusoméran) vaccin ARNm ont été inférées de l'étude P306 où SPIKEVAX Bivalent (Original / Omicron BA.1) a été évalué pour une utilisation dans la série de primovaccination à deux doses (25 mcg). Les données ont été recueillies dans un essai clinique ouvert en cours de phase 3 mené aux États-Unis. La partie 1 comprend des données sur 179 participants âgés de 6 mois à 5 ans ayant reçu au moins une dose de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) (étude P306, partie 1, NCT05436834). À la date limite de collecte des données du 5 décembre 2022, la durée médiane du suivi de l'innocuité était de 68 jours après la dose 2.

Les données sur l'innocuité chez les enfants (de 6 mois à 5 ans) ont été recueillies dans un essai clinique en cours de phase 2/3 en deux parties (étude P204, NCT04796896) mené aux États-Unis et au Canada. La partie 1 est une phase ouverte de l'essai portant sur l'innocuité, la sélection de la dose et l'immunogénicité et comprenant 225 participants ayant reçu au moins une dose de SPIKEVAX (25 mcg). La partie 2 est la phase contrôlée par placebo évaluant l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité; au moment de l'aperçu des données (21 février 2022), cet essai avait examiné 6 388 participants âgés de 6 mois à 5 ans ayant reçu au moins une dose (25 mcg) de SPIKEVAX (n = 4 792) ou de placebo (n = 1 596), et 4 560 participants ayant reçu SPIKEVAX et 1 499 participants ayant reçu le placebo avaient reçu la dose 2.

Chez les participants âgés de 6 mois à moins de 2 ans dans la partie 2, la durée médiane du suivi était de 98,0 jours après la dose 1 et de 68,0 jours après la dose 2. Au total, 1 470 (83,5 %) sujets du groupe SPIKEVAX et 482 (81,8 %) sujets du groupe placebo ont été suivis pendant 28 jours ou plus après la dose 2. Un total de 1 138 sujets du groupe SPIKEVAX (64,6 %) et 368 sujets du groupe placebo (62,5 %) ont été suivis pendant 56 jours ou plus après la dose 2. Chez les participants âgés de 2 ans à moins de 6 ans dans la partie 2, la durée médiane du suivi était de 103,0 jours après la dose 1 et de 71,0 jours après la dose 2. Au total, 2 713 (89,5 %) sujets du groupe SPIKEVAX et 892 (88,6 %) sujets du groupe placebo ont été suivis pendant 28 jours ou plus après la dose 2. Au total, 2 180 sujets du groupe SPIKEVAX (71,9 %) et 710 sujets du groupe placebo (70,5 %) ont été suivis pendant 56 jours ou plus après la dose 2.

Dans l'ensemble, des effets indésirables sollicités ont été signalés plus fréquemment chez les enfants dans le groupe recevant le vaccin que chez ceux du groupe recevant le placebo. Les effets indésirables locaux et systémiques le plus souvent signalés chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 24 mois dans la partie 2 après l'administration de la série de primovaccination étaient l'irritabilité/pleurs (64,3 %), la douleur (46,2 %), la somnolence (35,1 %) et la perte d'appétit (32,1 %). L'effet indésirable local le plus souvent signalé chez les enfants âgés de 2 à 5 ans dans la partie 2 après l'administration de la série de primovaccination était la douleur (71,4 %). Les effets indésirables systémiques le plus souvent signalés chez les enfants âgés de 24 à 36 mois dans la partie 2 après l'administration de la série de primovaccination étaient de l'irritabilité / des pleurs (54,3 %), de la somnolence (36,0 %) et une perte d'appétit (30,5 %). L'effet indésirable systémique le plus souvent signalé chez les enfants âgés de 37 mois à 5 ans dans la partie 2 après l'administration de la série de primovaccination était de la fatigue (48,8 %).

8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques

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

8.2.1 SPIKEVAX XBB.1.5

8.2.1.1 Participants âgés de 18 ans et plus

8.2.1.1.1 Dose de rappel

Effets indésirables sollicités

L'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel monovalente de SPIKEVAX XBB.1.5 sont évaluées dans le cadre d'une étude ouverte de phase 2/3 en cours menée auprès de participants adultes (mRNA-1273-P205, partie J). Dans cette étude, 50 participants ont reçu une dose de rappel monovalente de SPIKEVAX XBB.1.5 (50 microgrammes) et 51 participants ont reçu une dose d'un vaccin bivalent expérimental (XBB.1.5/Omicron BA.4/5). Les vaccins ont été administrés en tant que cinquième dose aux adultes qui avaient déjà reçu une série de primovaccination de deux doses et une dose de rappel d'un vaccin original contre la COVID-19 et une dose de rappel d'un vaccin bivalent. Les participants ont été suivis pendant une durée médiane de 20 jours.

SPIKEVAX XBB.1.5 avait un profil de réactogénicité semblable aux doses antérieures de SPIKEVAX (original) et de SPIKEVAX Bivalent Original / Omicron BA.4/5. Il n'y a eu aucun effet local ou systémique de grade 4 et aucun événement mortel ou événement indésirable grave dans cette analyse provisoire. Les effets indésirables locaux et systémiques sollicités signalés sont présentés dans le tableau 2 et le tableau 3, respectivement.

Tableau 2 – Résumé des effets indésirables locaux sollicités dans les 7 jours suivant l'injection, par grade – 3e dose de rappel : ARNm-1273.815 – Participants âgés de 18 à 64 ans (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée*)

	Groupe SPIKEVAX XBB.1.5 (ARNm-1273.815) 50 mcg N = 50 n (%)
Douleur	
Tout grade	34 (68,0)
Grade 3[a]	0 (0)
Enflure/sensibilité axillaire	
Tout grade	8 (16,0)
Grade 3[b]	0 (0)
Enflure (induration)	
Tout grade	5 (10,0)
Grade 3[c]	0 (0)
Érythème (rougeur)	
Tout grade	2 (4,0)
Grade 3[c]	0 (0)

* Ensemble des analyses de l'innocuité sollicitée : tous les participants ayant reçu une dose et ayant contribué aux données des effets indésirables sollicités.
n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N
N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.
[a] Douleur – Grade 3 : toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes
[b] Enflure/sensibilité axillaire consignée comme effet indésirable local sollicité (c.-à-d. lymphadénopathie : enflure ou sensibilité axillaire localisée, homolatérale au bras utilisé pour la vaccination) – Grade 3 : toute utilisation d'analgésique sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes
[c] Érythème et enflure/induration – Grade 3 : > 100 mm/> 10 cm

Tableau 3 – Résumé des participants présentant des effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant l'injection, par grade – 3e dose de rappel : ARNm-1273.815 – Participants âgés de 18 à 64 ans (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée*)

	Groupe SPIKEVAX XBB.1.5 (ARNm-1273.815) 50 mcg N = 50 n (%)
Fatigue	
Tout grade	22 (44,0)
Grade 3[a]	0 (0)
Myalgie	
Tout grade	19 (38,0)
Grade 3[a]	0 (0)
Céphalées	
Tout grade	17 (34,0)
Grade 3[b]	0 (0)
Arthralgie	
Tout grade	14 (28,0)
Grade 3[a]	0 (0)
Frissons	
Tout grade	7 (14,0)
Grade 3[c]	0 (0)
Nausées/vomissements	
Tout grade	4 (8,0)
Grade 3[d]	0 (0,0)
Fièvre	
Tout grade	3 (6,0)
Grade 3[e]	1 (2,0)

[*] Ensemble des analyses de l'innocuité sollicitée : tous les participants ayant reçu une dose et ayant contribué aux données des effets indésirables sollicités.
n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N
N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.
[a] Fatigue, myalgie, arthralgie de grade 3 : définies comme significatives; empêchant les activités quotidiennes.
[b] Céphalées de grade 3 : définies comme significatives; toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance ou empêchant les activités quotidiennes.
[c] Frissons de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes et nécessitant une intervention médicale.
[d] Nausées/vomissements de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes, nécessitant une hydratation par intraveineuse en soins externes.
[e] Fièvre de grade 3 : définie comme ≥ 39,0 °C – ≤ 40,0 °C/≥ 102,1 °F – ≤ 104,0 °F.

Événements indésirables mentionnés spontanément

Aucun événement indésirable mortel ou grave et aucun événement indésirable d'intérêt particulier n'ont été signalés dans l'étude P205, partie J. Tous les événements indésirables mentionnés spontanément étaient de gravité de grade 1 ou de grade 2; aucun événement indésirable de grade 3 ou plus n'a été signalé.

8.2.2 SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5

8.2.2.1 Participants âgés de 18 ans et plus

8.2.2.1.1 Dose de rappel

Effets indésirables sollicités

L'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4-5 sont évaluées dans le cadre d'une étude ouverte de phase 2/3 en cours menée auprès de participants âgés de 18 ans et plus (ARNm 1273-P205). Dans cette étude, 511 participants ont reçu une deuxième dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 (50 microgrammes) et 376 participants ont reçu une deuxième dose de rappel de SPIKEVAX (original) (50 microgrammes).

SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 avait un profil de réactogénicité semblable à celui de SPIKEVAX (original) administré comme deuxième dose de rappel. La fréquence des effets indésirables après l'immunisation par SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4-5 était également semblable ou inférieure à celle d'une première dose de rappel de SPIKEVAX (original) (50 microgrammes) et à celle de la deuxième dose de la série de primovaccination de SPIKEVAX (original) (100 microgrammes). Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été relevé. L'incidence des effets indésirables sollicités n'a pas semblé avoir augmenté chez les participants ayant déjà été infectés par le SRAS-CoV-2 comparativement aux participants jamais infectés avant l'administration de la dose de rappel.

8.2.3 SPIKEVAX (Original/Omicron BA.1)

8.2.2.1 Participants âgés de 18 ans et plus

8.2.2.1.1 Dose de rappel

Effets indésirables sollicités

L'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) sont évaluées dans le cadre d'une étude ouverte de phase 2/3 en cours menée auprès de participants âgés de 18 ans et plus (ARNm-1273-P205). Dans cette étude, 437 participants ont reçu la dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent de 50 mcg (ARNm-1273.214, contenant 25 mcg d'élasoméran et 25 mcg d'imélasoméran), et 377 participants ont reçu la dose de rappel du vaccin SPIKEVAX original de 50 mcg (ARNm-1273). Les participants ont été suivis pendant une durée médiane de 43 jours et de 57 jours après avoir reçu la dose de rappel de 50 mcg de SPIKEVAX Bivalent et la dose de rappel de 50 mcg de SPIKEVAX, respectivement. Le profil d'innocuité de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) après une période de suivi médiane de 113 jours était semblable au profil d'innocuité de SPIKEVAX (original) après une période de suivi médiane de 127 jours.

Les effets indésirables sollicités ont été recueillis du jour 1 au jour 7 et signalés par les participants dans un journal électronique après chaque dose, ainsi que sur des cahiers d'observation électroniques. La réactogénicité observée dans le cas des effets indésirables locaux et systémiques était semblable dans les deux groupes, 380 (87 %) participants dans le groupe ayant reçu l'ARNm-1273.214 et 301 (85 %) participants dans le groupe ayant reçu l'ARNm-1273 ont présenté au moins un effet indésirable (EI) sollicité. La fréquence des EI de grade 3 était de 8,0 % dans les deux groupes. On n'a rapporté aucun EI sollicité de grade 4 dans l'un ou l'autre des groupes. Les effets indésirables sollicités locaux et systémiques sont présentés dans les tableau 4, le tableau 5, le tableau 6 et le tableau 7 respectivement.

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

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

* Ensemble des analyses de l'innocuité sollicitée : tous les participants ayant reçu une dose et ayant contribué aux données des effets indésirables sollicités.
n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N
N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.
[a] Douleur – Grade 3 : toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes
[b] Érythème et enflure/induration – Grade 3 : > 100 mm/> 10 cm
[c] Enflure/sensibilité axillaire consignée comme effet indésirable local sollicité (c.-à-d. lymphadénopathie : enflure ou sensibilité axillaire localisée, homolatérale au bras utilisé pour la vaccination) – Grade 3 : toute utilisation d'analgésique sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes

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

EI local sollicité	2edose de rappel	
	Groupe SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) (ARNm-1273.214) 50 mcg N = 174 n (%)	**Groupe SPIKEVAX (ARNm-1273) 50 mcg** N = 140 n (%)
Douleur		
Tout grade	107 (61,5)	94 (67,1)
Grade 3 ou 4[a]	2 (1,1)	0 (0)
Érythème		
Tout grade	10 (5,7)	3 (2,1)

EI local sollicité	2[e]dose de rappel	
	Groupe SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) (ARNm-1273.214) **50 mcg** N = 174 n (%)	**Groupe SPIKEVAX (ARNm-1273)** **50 mcg** N = 140 n (%)
Grade 3[b]	2 (1,1)	1 (0,7)
Enflure/induration		
Tout grade	8 (4,6)	8 (5,7)
Grade 3[b]	1 (0,6)	3 (2,1)
Enflure/sensibilité axillaire		
Tout grade	20 (11,5)	15 (10,7)
Grade 3[c]	1 (0,6)	0 (0)

* Ensemble des analyses de l'innocuité sollicitée : tous les participants ayant reçu une dose et ayant contribué aux données des effets indésirables sollicités.
n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N
N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.
[a] Douleur – Grade 3 : toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes
[b] Érythème et enflure/induration – Grade 3 : > 100 mm/> 10 cm
[c] Enflure/sensibilité axillaire consignée comme effet indésirable local sollicité (c.-à-d. lymphadénopathie : enflure ou sensibilité axillaire localisée, homolatérale au bras utilisé pour la vaccination) – Grade 3 : toute utilisation d'analgésique sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes

Tableau 6 – Résumé des participants présentant des effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant l'injection, par grade – 2e dose de rappel : ARNm-1273.214, ARNm-1273 – Participants âgés de 18 à 64 ans (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée*)

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

EI systémique sollicité	2e dose de rappel	
	Groupe recevant SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) (ARNm-1273.214) 50 mcg N = 263 n (%)	**Groupe SPIKEVAX (ARNm-1273) 50 mcg** N = 263 n (%)
Grade 3[d]	0 (0,0)	0 (0,0)
Fièvre		
Tout grade	10 (3,8)	10 (4,7)
Grade 3[e]	1 (0,4)	0 (0)
Utilisation d'antipyrétiques ou d'analgésiques	104 (39,5)	67 (31,8)

[*] Ensemble des analyses de l'innocuité sollicitée : tous les participants ayant reçu une dose et ayant contribué aux données des effets indésirables sollicités.
n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N
N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.
[a] Fatigue, myalgie, arthralgie de grade 3 : définies comme significatives; empêchant les activités quotidiennes.
[b] Céphalées de grade 3 : définies comme significatives; toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance ou empêchant les activités quotidiennes.
[c] Frissons de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes et nécessitant une intervention médicale.
[d] Nausées/vomissements de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes, nécessitant une hydratation par intraveineuse en soins externes.
[e] Fièvre de grade 3 : définie comme ≥ 39,0 °C – ≤ 40,0 °C/≥ 102,1 °F – ≤ 104,0 °F.

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

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

EI systémique sollicité	2e dose de rappel	
	Groupe SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) (ARNm-1273.214) 50 mcg N = 174 n (%)	**Groupe SPIKEVAX (ARNm-1273) 50 mcg** N = 140 n (%)
Fièvre		
Tout grade	9 (5,2)	2 (1,4)
Grade 3e	0 (0,0)	0 (0,0)
Utilisation d'antipyrétiques ou d'analgésiques	46 (26,4)	40 (28,6)

* Ensemble des analyses de l'innocuité sollicitée : tous les participants ayant reçu une dose et ayant contribué aux données des effets indésirables sollicités.
n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N
N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.
[a] Fatigue, myalgie, arthralgie de grade 3 : définies comme significatives; empêchant les activités quotidiennes.
[b] Céphalées de grade 3 : définies comme significatives; toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance ou empêchant les activités quotidiennes.
[c] Frissons de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes et nécessitant une intervention médicale.
[d] Nausées/vomissements de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes, nécessitant une hydratation par intraveineuse en soins externes.
[e] Fièvre de grade 3 : définie comme ≥ 39,0 °C – ≤ 40,0 °C/≥ 102,1 °F – ≤ 104,0 °F.

Tableau 8 – Résumé des participants présentant des effets indésirables sollicités dans les 7 jours suivant l'injection, par grade et par antécédents d'infection au SRAS-CoV-2 – 2e dose de rappel : ARNm-1273.214, ARNm-1273 (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée)

	2e dose de rappel			
	Groupe SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) (ARNm-1273.214) 50 µg		**Groupe SPIKEVAX (ARNm-1273) 50 µg**	
	Antécédents d'infection au SRAS-CoV-2 avant le rappel		**Antécédents d'infection au SRAS-CoV-2 avant le rappel**	
Effet indésirable sollicité Catégorie Grade*	**Négatif (N = 340) n (%)**	**Positif (N = 96) n (%)**	**Négatif (N = 250) n (%)**	**Positif (N = 92) n (%)**
Effets indésirables sollicités – N1	340	96	250	92
Effet indésirable sollicité, tout grade	299 (87,9)	80 (83,3)	217 (86,8)	77 (83,7)
IC à 95 %	84,0, 91,2	74,4, 90,2	82,0, 90,7	74,5, 90,6
Grade 3	29 (8,5)	6 (6,3)	24 (9,6)	4 (4,3)
Effets indésirables locaux sollicités – N1	340	96	250	92
Effets indésirables locaux sollicités, tout grade	272 (80,0)	74 (77,1)	200 (80,0)	73 (79,3)
IC à 95 %	75,3, 84,1	67,4, 85,0	74,5, 84,8	69,6, 87,1
Grade 3	14 (4,1)	1 (1,0)	9 (3,6)	3 (3,3)
Douleur – N1	340	96	250	92
Tout grade	265 (77,9)	72 (75,0)	193 (77,2)	71 (77,2)
Grade 3	4 (1,2)	0	3 (1,2)	1 (1,1)
Érythème (rougeur)[a] – N1	340	96	250	92
Tout grade	27 (7,9)	3 (3,1)	10 (4,0)	3 (3,3)
Grade 3	8 (2,4)	1 (1,0)	1 (0,4)	1 (1,1)
Enflure (induration) – N1	340	96	250	92

	2e dose de rappel			
	Groupe SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) (ARNm-1273.214) 50 µg		Groupe SPIKEVAX (ARNm-1273) 50 µg	
	Antécédents d'infection au SRAS-CoV-2 avant le rappel		Antécédents d'infection au SRAS-CoV-2 avant le rappel	
Effet indésirable sollicité Catégorie Grade*	**Négatif (N = 340) n (%)**	**Positif (N = 96) n (%)**	**Négatif (N = 250) n (%)**	**Positif (N = 92) n (%)**
Tout grade	26 (7,6)	4 (4,2)	19 (7,6)	4 (4,3)
Grade 3	5 (1,5)	0	5 (2,0)	0
Enflure ou sensibilité axillaire – N1	340	96	250	92
Tout grade	58 (17,1)	18 (18,8)	35 (14,0)	18 (19,6)
Grade 3	1 (0,3)	0	3 (1,2)	1 (1,1)
Effets indésirables systémiques sollicités – N1	340	96	250	92
Effets indésirables systémiques sollicités, tout grade	244 (71,8)	63 (65,6)	171 (68,4)	57 (62,0)
IC à 95 %	66,7, 76,5	55,2, 75,0	62,2, 74,1	51,2, 71,9
Grade 3	19 (5,6)	5 (5,2)	15 (6,0)	1 (1,1)
Fièvre[b] – N1	339	96	250	92
Tout grade	16 (4,7)	3 (3,1)	10 (4,0)	2 (2,2)
Grade 3	1 (0,3)	0	0	0
Céphalées – N1	340	96	250	92
Tout grade	154 (45,3)	38 (39,6)	106 (42,4)	37 (40,2)
Grade 3	5 (1,5)	0	2 (0,8)	0
Fatigue – N1	340	96	250	92
Tout grade	194 (57,1)	46 (47,9)	134 (53,6)	42 (45,7)
Grade 3	11 (3,2)	4 (4,2)	10 (4,0)	1 (1,1)
Myalgie – N1	340	96	250	92
Tout grade	137 (40,3)	36 (37,5)	93 (37,2)	40 (43,5)
Grade 3	10 (2,9)	0	13 (5,2)	0
Arthralgie – N1	340	96	250	92
Tout grade	110 (32,4)	26 (27,1)	80 (32,0)	29 (31,5)
Grade 3	4 (1,2)	0	3 (1,2)	0
Nausées/vomissements – N1	340	96	250	92
Tout grade	36 (10,6)	9 (9,4)	25 (10,0)	10 (10,9)
Grade 3	0	1 (1,0)	0	0
Frissons – N1	340	96	250	92
Tout grade	86 (25,3)	18 (18,8)	58 (23,2)	15 (16,3)
Grade 3	1 (0,3)	0	1 (0,4)	0

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

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

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

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

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

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

Événements indésirables mentionnés spontanément

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

Dans les deux groupes, la majorité des événements mentionnés spontanément correspondaient à des événements de réactogénicité. Les effets indésirables mentionnés spontanément rapportés le plus souvent dans les 28 jours suivant l'administration de la dose de rappel de 50 mcg de SPIKEVAX Bivalent, indépendamment du lien de causalité, étaient la fatigue (11/437 [2,5 %]), les céphalées et l'arthralgie (7/437 [1,6 %] chacun). Les effets indésirables mentionnés spontanément rapportés le plus souvent dans les 28 jours suivant l'administration de la dose de rappel de 50 mcg de SPIKEVAX, indépendamment du lien de causalité, étaient la fatigue (12/377 [3,2 %]), l'infection des voies respiratoires supérieures (9/377 [2,4 %]) et l'infection par un coronavirus (c.-à-d. par un autre coronavirus que le SRAS-CoV-2) (8/377 [2,1 %]). Aucun décès n'a été signalé dans les deux groupes de l'étude.

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

8.2.3.2 Participants âgés de 6 mois à 5 ans

8.2.3.2.1 Série de primovaccination

L'innocuité d'une série de primovaccination par SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) est évaluée dans le cadre d'un essai clinique ouvert de phase 3 en cours. Dans cette étude, 179 participants âgés de 6 mois à 5 ans ont reçu au moins une dose du vaccin bivalent (ARNm-1273.214, contenant 12,5 mcg d'élasoméran et 12,5 mcg d'imélasoméran). À la date limite de collecte des données du 5 décembre 2022, la durée médiane du suivi de l'innocuité était de 68 jours après la dose 2.

Effets indésirables sollicités

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

Les effets indésirables locaux et systémiques sollicités chez les participants âgés de 6 à 36 mois après l'administration d'une série de primovaccination par SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) comprenaient de l'irritabilité / des pleurs (55,2 %), une douleur au point d'injection (50,6 %), de la somnolence (43,7 %), une perte d'appétit (36,8 %), de la fièvre (20,7 %), un gonflement / une sensibilité axillaire (ou de l'aine) (6,9 %), un érythème au point d'injection (6,9 %) et une enflure au point d'injection (5,7 %). Les effets indésirables locaux et systémiques sollicités chez les participants âgés de 37 mois à 5 ans après l'administration d'une série de primovaccination par SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) comprenaient une douleur au point d'injection (52,2 %), de la fatigue (41,8 %), une myalgie (22,0 %), des céphalées (17,6 %), de la fièvre (17,4 %), une arthralgie (16,5 %), des frissons (11,0 %), des nausées/vomissements (9,9 %), un gonflement / une sensibilité axillaire (ou de l'aine) (9,8 %) et un érythème au point d'injection (2,2 %).

Le nombre et le pourcentage des effets indésirables locaux et systémiques sollicités, pour chaque dose, chez les participants âgés de 6 à 36 mois sont présentés dans le tableau 9, et pour les participants âgés de 37 mois à 5 ans, dans le tableau 10.

Tableau 9 – Nombre et pourcentage de participants présentant des effets indésirables locaux et systémiques sollicités au cours des 7 jours suivant chaque dose de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) chez les participants âgés de 6 à 36 mois (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée, dose 1 et dose 2)*

	SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) Série de primovaccination	
	Dose 1 (N = 87) n (%)	**Dose 2** (N = 70) n (%)
Effets indésirables locaux		
Douleur	29 (33,3)	28 (40,0)
Enflure/sensibilité axillaire (ou de l'aine)	5 (5,7)	2 (2,9)
Érythème (rougeur) ≥ 5 mm	2 (2,3)	4 (5,7)
Érythème (rougeur), grade 3 : > 50 mm	1 (1,1)	0 (0)
Enflure (induration) ≥ 5 mm	2 (2,3)	3 (4,3)
Enflure (induration), grade 3 : > 50 mm	1 (1,1)	0 (0)
Effets indésirables systémiques		
Irritabilité/pleurs	35 (44,3)	29 (41,4)
Irritabilité/pleurs, grade 3[a]	0 (0)	1 (1,4)
Somnolence	24 (30,4)	22 (31,4)
Perte d'appétit	20 (25,3)	19 (27,1)
Perte d'appétit, grade 3[b]	0 (0)	1 (1,4)
Fièvre > 38,0 °C / > 100,4 °F	8 (9,2)	10 (14,3)
Utilisation d'antipyrétiques ou analgésiques	22 (25,3)	15 (21,4)

* La période de 7 jours comprenait le jour de la vaccination et les 6 jours suivants. Les événements et l'utilisation d'antipyrétiques ou d'analgésiques étaient recueillis dans le journal électronique. L'absence de rangées pour les effets indésirables de grade 3 ou 4 indique qu'aucun événement n'a été signalé.

[a] Irritabilité/pleurs de grade 3 : définis comme durant > 3 heures ou inconsolable.

[b] Perte d'appétit de grade 3 : définie comme > 2 périodes d'allaitement/repas manqués complètement ou refus de la plupart des périodes d'allaitement/repas.

Tableau 10 – Nombre et pourcentage de participants présentant des effets indésirables locaux et systémiques sollicités au cours des 7 jours suivant chaque dose de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) chez les participants âgés de 37 mois à 5 ans (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée, dose 1 et dose 2)*

	SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) Série de primovaccination	
	Dose 1 (N = 92) n (%)	**Dose 2** (N = 71) n (%)
Effets indésirables locaux		
Douleur	32 (34,8)	34 (47,9)
Enflure/sensibilité axillaire (ou de l'aine)	6 (6,5)	3 (4,2)
Érythème (rougeur) ≥ 25 mm	1 (1,1)	1 (1,4)
Effets indésirables systémiques		
Fatigue	23 (25,6)	24 (33,8)
Fatigue, grade 3[a]	1 (1,1)	0
Céphalées	10 (11,1)	8 (11,3)
Fièvre ≥ 38,0 °C	8 (8,7)	9 (12,7)
Fièvre, grade 3 : 39,0 à 40,0 °C	2 (2,2)	2 (2,8)
Myalgie	11 (12,2)	11 (15,5)

	SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) Série de primovaccination	
	Dose 1 (N = 92) n (%)	**Dose 2** (N = 71) n (%)
Frissons	4 (4,4)	6 (8,5)
Nausées/vomissements	5 (5,6)	5 (7,0)
Arthralgie	7 (7,8)	9 (12,7)
Utilisation d'antipyrétiques ou analgésiques	13 (14,1)	22 (31,0)

* La période de 7 jours comprenait le jour de la vaccination et les 6 jours suivants. Les événements et l'utilisation d'antipyrétiques ou d'analgésiques étaient recueillis dans le journal électronique. L'absence de rangées pour les effets indésirables de grade 3 ou 4 indique qu'aucun événement n'a été signalé.

[a] Fatigue de grade 3 : définie comme empêchant les activités quotidiennes

Les effets indésirables locaux et systémiques sollicités signalés après l'administration du vaccin bivalent (Original et Omicron BA.1) avaient une durée médiane de 2 jours chez les participants âgés de 6 mois à 5 ans.

Événements indésirables mentionnés spontanément

Les participants ont été surveillés pour recueillir les événements indésirables mentionnés spontanément pendant une période maximale de 28 jours après chaque dose et le suivi est en cours. Les événements indésirables graves et les événements indésirables nécessitant une intervention médicale seront consignés pendant toute la durée de l'étude. En date du 5 décembre 2022, parmi les participants âgés de 6 mois à 5 ans qui avaient reçu au moins une dose de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) (n = 179), 30,7 % des participants (n = 55) ont signalé spontanément des événements indésirables au cours des 28 jours suivant chaque vaccination. Dans ces analyses, 60,3 % des participants avaient été suivis pendant au moins 28 jours après la dose 2. Aucune nouvelle préoccupation liée à l'innocuité n'a été identifiée.

8.2.4 SPIKEVAX (vaccin original)

8.2.3.1 Participants âgés de 18 ans et plus

8.2.3.1.1 Série de primovaccination

Effets indésirables sollicités

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

Les effets indésirables sollicités ont été recueillis du jour 1 au jour 7 et signalés par les participants dans un journal électronique après chaque dose, ainsi que sur des cahiers d'observation électroniques. Les effets indésirables locaux et systémiques sollicités sont présentés dans le tableau 11, le tableau 12, le tableau 13 et le tableau 14, respectivement.

Tableau 11 – Effets indésirables locaux sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 18 à 64 ans (ensemble d'analyse de l'innocuité*)

EI local sollicité	Dose 1		Dose 2	
	Groupe SPIKEVAX 100 mcg N = 11 406 n (%)	**Groupe placebo** N = 11 407 n (%)	**Groupe SPIKEVAX 100 mcg** N = 10 985 n (%)	**Groupe placebo** N = 10 918 n (%)
Douleur				
Tout grade	9 908 (86,9)	2 177 (19,1)	9 873 (89,9)	2 040 (18,7)
Grade 3 ou 4[a]	366 (3,2)	23 (0,2)	506 (4,6)	22 (0,2)
Érythème				
Tout grade	344 (3,0)	47 (0,4)	982 (8,9)	43 (0,4)
Grade 3 ou 4[b]	34 (0,3)	11 (< 0,1)	210 (1,9)	12 (0,1)
Enflure/induration				
Tout grade	767 (6,7)	34 (0,3)	1 389 (12,6)	36 (0,3)
Grade 3 ou 4[b]	62 (0,5)	3 (< 0,1)	182 (1,7)	4 (< 0,1)
Enflure/sensibilité axillaire				
Tout grade	1 322 (11,6)	567 (5,0)	1 775 (16,2)	470 (4,3)
Grade 3 ou 4[c]	37 (0,3)	13 (0,1)	46 (0,4)	11 (0,1)

* Ensemble des analyses de l'innocuité : tous les participants randomisés ayant reçu ≥ 1 dose du vaccin ou du traitement témoin.
n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N
N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.
[a] Douleur – Grade 3 : toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes; Grade 4 : nécessite une visite aux urgences ou une hospitalisation
[b] Érythème et enflure/induration – Grade 3 : > 100 mm/> 10 cm; Grade 4 : nécrose/dermatite exfoliatrice
[c] Enflure/sensibilité axillaire consignée comme effet indésirable local sollicité (c.-à-d. lymphadénopathie : enflure ou sensibilité axillaire localisée, homolatérale au bras utilisé pour la vaccination) – Grade 3 : toute utilisation d'analgésique sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes; Grade 4 : nécessite une visite aux urgences ou une hospitalisation

Tableau 12 – Effets indésirables locaux sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 65 ans et plus (ensemble d'analyse de l'innocuité*)

EI local sollicité	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg N = 3 762 n (%)	**Groupe recevant le placebo** N = 3 748 n (%)	**Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg** N = 3 692 n (%)	**Groupe recevant le placebo** N = 3 648 n (%)
Douleur				
Tout grade	2 782 (74,0)	481 (12,8)	3 070 (83,2)	437 (12,0)
Grade 3 ou 4[a]	50 (1,3)	32 (0,9)	98 (2,7)	18 (0,5)
Érythème				
Tout grade	86 (2,3)	20 (0,5)	275 (7,5)	13 (0,4)
Grade 3 ou 4[b]	8 (0,2)	2 (< 0,1)	77 (2,1)	3 (< 0,1)
Enflure/induration				

EI local sollicité	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg N = 3 762 n (%)	**Groupe recevant le placebo** N = 3 748 n (%)	**Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg** N = 3 692 n (%)	**Groupe recevant le placebo** N = 3 648 n (%)
Tout grade	165 (4,4)	18 (0,5)	400 (10,8)	13 (0,4)
Grade 3 ou 4[b]	20 (0,5)	3 (<0,1)	72 (2,0)	7 (0,2)
Enflure/sensibilité axillaire				
Tout grade	231 (6,1)	155 (4,1)	315 (8,5)	97 (2,7)
Grade 3 ou 4[c]	12 (0,3)	14 (0,4)	21 (0,6)	8 (0,2)

* Ensemble des analyses de l'innocuité : tous les participants randomisés ayant reçu ≥ 1 dose du vaccin ou du traitement témoin.
n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N
N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.
[a] Douleur - Grade 3 : toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes; Grade 4 : nécessite une visite aux urgences ou une hospitalisation
[b] Érythème et enflure/induration - Grade 3 : > 100 mm/> 10 cm; Grade 4 : nécrose/dermatite exfoliatrice
[c] Enflure/sensibilité axillaire signalée comme effet indésirable local sollicité (c.-à-d. lymphadénopathie : enflure ou sensibilité axillaire localisée, homolatérale au bras utilisé pour la vaccination) - Grade 3 : toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes; Grade 4 : nécessite une visite aux urgences ou une hospitalisation.

Tableau 13 – Effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 18 à 64 ans (ensemble d'analyse de l'innocuité*)

EI systémique sollicité	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg N = 11 406 n (%)	**Groupe recevant le placebo** n (%) N = 11 407 n (%)	**Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg** N = 10 985 n (%)	**Groupe recevant le placebo** N = 10 918 n (%)
Fatigue				
Tout grade	4 384 (38,4)	3 282 (28,8)	7 430 (67,6)	2 687 (24,6)
Grade 3[a]	120 (1,1)	83 (0,7)	1 174 (10,7)	86 (0,8)
Grade 4[b]	1 (< 0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Céphalées				
Tout grade	4 030 (35,3)	3 304 (29,0)	6 898 (62,8)	2 760 (25,3)
Grade 3[c]	219 (1,9)	162 (1,4)	553 (5,0)	129 (1,2)
Myalgie				
Tout grade	2 699 (23,7)	1 628 (14,3)	6 769 (61,6)	1 411 (12,9)
Grade 3[a]	73 (0,6)	38 (0,3)	1 113 (10,1)	42 (0,4)
Arthralgie				

EI systémique sollicité	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg N = 11 406 n (%)	**Groupe recevant le placebo** n (%) N = 11 407 n (%)	**Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg** N = 10 985 n (%)	**Groupe recevant le placebo** N = 10 918 n (%)
Tout grade	1 893 (16,6)	1 327 (11,6)	4 993 (45,5)	1 172 (10,7)
Grade 3[a]	47 (0,4)	29 (0,3)	647 (5,9)	37 (0,3)
Grade 4[b]	1 (< 0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Frissons				
Tout grade	1 051 (9,2)	730 (6,4)	5 341 (48,6)	658 (6,0)
Grade 3[d]	17 (0,1)	8 (< 0,1)	164 (1,5)	15 (0,1)
Nausées/vomissements				
Tout grade	1 068 (9,4)	908 (8,0)	2 348 (21,4)	801 (7,3)
Grade 3[e]	6 (< 0,1)	8 (< 0,1)	10 (< 0,1)	8 (< 0,1)
Fièvre				
Tout grade	105 (0,9)	37 (0,3)	1 908 (17,4)	39 (0,4)
Grade 3[f]	10 (< 0,1)	1 (< 0,1)	184 (1,7)	2 (< 0,1)
Grade 4[g]	4 (< 0,1)	4 (< 0,1)	12 (0,1)	2 (< 0,1)
Utilisation d'antipyrétiques ou d'analgésiques	2 656 (23,3)	1 523 (13,4)	6 292 (57,3)	1 248 (11,4)

* Ensemble des analyses de l'innocuité : tous les participants randomisés ayant reçu ≥ 1 dose du vaccin ou du traitement témoin.
n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N
N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.
[a] Fatigue, myalgie, arthralgie de grade 3 : définies comme significatives; empêchant les activités quotidiennes.
[b] Fatigue, arthralgie de grade 4 : définies comme nécessitant une visite aux urgences ou une hospitalisation.
[c] Céphalées de grade 3 : définies comme significatives; toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance ou empêchant les activités quotidiennes.
[d] Frissons de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes et nécessitant une intervention médicale.
[e] Nausées/vomissements de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes, nécessitant une hydratation par intraveineuse en soins externes.
[f] Fièvre de grade 3 : définie comme ≥ 39,0 °C – ≤ 40,0 °C/≥ 102,1 °F – ≤ 104,0 °F.
[g] Fièvre de grade 4 : définie comme > 40,0 °C/> 104,0 °F.

Tableau 14 – Effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 65 ans et plus (ensemble d'analyse de l'innocuité*)

EI systémique sollicité	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg N = 3 762 n (%)	**Groupe recevant le placebo** N = 3 748 n (%)	**Groupe recevant SPIKEVAX 100 mcg** N = 3 692 n (%)	**Groupe recevant le placebo** N = 3 648 n (%)
Fatigue				
Tout grade	1 251 (33,3)	851 (22,7)	2 152 (58,3)	716 (19,6)
Grade 3[a]	30 (0,8)	22 (0,6)	254 (6,9)	20 (0,5)
Céphalées				
Tout grade	921 (24,5)	723 (19,3)	1 704 (46,2)	650 (17,8)
Grade 3[b]	52 (1,4)	34 (0,9)	106 (2,9)	33 (0,9)
Myalgie				
Tout grade	742 (19,7)	443 (11,8)	1 739 (47,1)	398 (10,9)
Grade 3[a]	17 (0,5)	9 (0,2)	205 (5,6)	10 (0,3)
Arthralgie				
Tout grade	618 (16,4)	456 (12,2)	1 291 (35,0)	397 (10,9)
Grade 3[a]	13 (0,3)	8 (0,2)	123 (3,3)	7 (0,2)
Frissons				
Tout grade	202 (5,4)	148 (4,0)	1 141 (30,9)	151 (4,1)
Grade 3[c]	7 (0,2)	6 (0,2)	27 (0,7)	2 (< 0,1)
Nausées/vomissements				
Tout grade	194 (5,2)	166 (4,4)	437 (11,8)	133 (3,6)
Grade 3[d]	4 (0,1)	4 (0,1)	10 (0,3)	3 (< 0,1)
Grade 4[e]	0 (0)	0 (0)	1 (<0,1)	0 (0)
Fièvre				
Tout grade	10 (0,3)	7 (0,2)	370 (10,0)	4 (0,1)
Grade 3[f]	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)	18 (0,5)	0 (0)
Grade 4[g]	0 (0)	2 (< 0,1)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Utilisation d'antipyrétiques ou d'analgésiques	673 (17,9)	477 (12,7)	1 546 (41,9)	329 (9,0)

* Ensemble des analyses de l'innocuité : tous les participants randomisés ayant reçu ≥ 1 dose du vaccin ou du traitement témoin.
n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N
N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.
[a] Fatigue, myalgie, arthralgie de grade 3 : définies comme significatives; empêchant les activités quotidiennes.

[b] Céphalées de grade 3 : définies comme significatives; toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance ou empêchant les activités quotidiennes.
[c] Frissons de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes et nécessitant une intervention médicale.
[d] Nausées/vomissements de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes, nécessitant une hydratation par intraveineuse en soins externes.
[e] Nausées/vomissements de grade 4 : définis comme nécessitant une visite aux urgences ou une hospitalisation pour un choc hypotensif.
[f] Fièvre de grade 3 : définie comme ≥ 39,0 °C – ≤ 40,0 °C/≥ 102,1 °F – ≤ 104,0 °F.
[g] Fièvre de grade 4 : définie comme > 40,0 °C/> 104,0 °F.

Événements indésirables mentionnés spontanément

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

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

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

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

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

Les événements indésirables mentionnés spontanément chez ≥ 1 % des participants à l'étude ayant reçu SPIKEVAX, et à un taux au moins 1,5 fois plus élevé que chez ceux ayant reçu le placebo, étaient des cas liés à une lymphadénopathie (1,1 % contre 0,6 %) et des réactions retardées signalés > 7 jours après la vaccination au point d'injection (1,2 % contre 0,4 %). Tous les cas de lymphadénopathie sont semblables à l'enflure/sensibilité axillaire du bras recevant l'injection, signalée dans le cadre des événements indésirables sollicités. Les réactions retardées au point d'injection comprenaient une ou plusieurs des

réactions suivantes : érythème, douleur et enflure, et étaient probablement liés à la vaccination. Des cas d'hypersensibilité ont été signalés chez 1,5 % des patients du groupe recevant SPIKEVAX comparativement à 1,1 % des patients du groupe recevant le placebo, mais ce déséquilibre était principalement dû à des cas d'éruption cutanée ou d'érythème/enflure au site d'injection survenus plus souvent dans le groupe recevant SPIKEVAX.

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

8.2.4.1.2 Dose de rappel

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

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

8.2.4.2 Adolescents âgés de 12 à 17 ans

8.2.4.2.1 Série de primovaccination

<u>Effets indésirables sollicités</u>

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

Le nombre et le pourcentage d'effets indésirables locaux et systémiques sollicités signalés chez les participants âgés de 12 à 17 ans, pour chaque dose, sont présentés respectivement dans le tableau 15 et le tableau 16. Les effets indésirables locaux et systémiques sollicités signalés après l'administration de SPIKEVAX avaient une durée médiane de 1 à 3 jours.

Tableau 15 – Effets indésirables locaux sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 12 à 17 ans (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée)

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

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N
N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.
[a] Le placebo était une solution saline.
[b] Enflure/sensibilité axillaire de grade 3 : définie comme nécessitant toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance/empêchant les activités quotidiennes.
[c] Érythème et enflure/induration de grade 3 : définis comme > 100 mm/> 10 cm.

Tableau 16 – Effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 12 à 17 ans (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée)

	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant le vaccin n (%) N = 2 482	**Groupe recevant le placebo[a]** n (%) N = 1 238	**Groupe recevant le vaccin** n (%) N = 2 478	**Groupe recevant le placebo[a]** n (%) N = 1 220
Fatigue				
Tout grade	1 188 (47,9)	453 (36,6)	1 679 (67,8)	353 (28,9)
Grade 3[b]	33 (1,3)	18 (1,5)	188 (7,6)	10 (0,8)
Céphalées				
Tout grade	1 106 (44,6)	477 (38,5)	1 739 (70,2)	370 (30,3)
Grade 3[c]	56 (2,3)	17 (1,4)	112 (4,5)	14 (1,1)
Grade 4[d]	0 (0)	0 (0)	1 (< 0,1)	0 (0)
Myalgie				
Tout grade	668 (26,9)	205 (16,6)	1,154 (46,6)	153 (12,5)
Grade 3[d]	24 (1,0)	10 (0,8)	129 (5,2)	3 (0,2)
Frissons				
Tout grade	456 (18,4)	138 (11,1)	1 066 (43,0)	97 (8,0)
Grade 3[e]	4 (0,2)	1 (< 0,1)	11 (0,4)	0 (0)
Arthralgie				
Tout grade	371 (15,0)	143 (11,6)	716 (28,9)	113 (9,3)
Grade 3[d]	15 (0,6)	5 (0,4)	57 (2,3)	2 (0,2)
Nausées/vomissements				
Tout grade	281 (11,3)	110 (8,9)	591 (23,9)	106 (8,7)
Grade 3[f]	2 (< 0,1)	0 (0)	2 (< 0,1)	0 (0)
Grade 4[g]	0 (0)	0 (0)	1 (< 0,1)	0 (0)
Fièvre				
Tout grade	63 (2,5)	12 (1,0)	302 (12,2)	12 (1,0)
Grade 3 (≥ 39,0° – ≤ 40,0 °C)	9 (0,4)	1 (< 0,1)	46 (1,9)	1 (< 0,1)
Grade 4 (> 40,0 °C)	0 (0)	0 (0)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Utilisation d'antipyrétiques ou d'analgésiques	748 (30,1)	118 (9,5)	1 242 (50,1)	108 (8,9)

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N
N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.
[a] Le placebo était une solution saline.
[b] Fatigue, myalgie, arthralgie de grade 3 : définies comme significatives; empêchant les activités quotidiennes.
[c] Céphalées de grade 3 : définies comme significatives; toute utilisation d'analgésique sur ordonnance ou empêchant les activités quotidiennes.
[d] Céphalées de grade 4 : définies comme nécessitant une visite aux urgences ou une hospitalisation.
[e] Frissons de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes et nécessitant une intervention médicale.
[f] Nausées/vomissements de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes, nécessitant une hydratation par intraveineuse en soins externes.
[g] Nausées/vomissements de grade 4 : définis comme nécessitant une visite aux urgences ou une hospitalisation pour un choc hypotensif.

Événements indésirables mentionnés spontanément

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

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

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

8.2.4.2.2 Dose de rappel

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

Effets indésirables sollicités

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

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

Événements indésirables mentionnés spontanément

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

Événements indésirables graves

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

8.2.4.3 Enfants âgés de 6 à 11 ans

8.2.4.3.1 Primovaccination

Effets indésirables sollicités

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

Le nombre et le pourcentage d'effets indésirables locaux et sollicités systémiques signalés chez les participants âgés de 6 à 11 ans, pour chaque dose, sont présentés respectivement dans le tableau 17 et le tableau 18. La majorité des effets indésirables locaux et systémiques sollicités signalés après l'administration de SPIKEVAX sont survenus dans les 1 à 2 premiers jours après toute dose et ont persisté pendant une durée médiane de 3 jours.

Tableau 17 – Effets indésirables locaux sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 6 à 11 ans dans le cadre de la partie 2 de l'étude P204 (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée)

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

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N
N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.
[a] Le placebo était une solution saline.
[b] Enflure/sensibilité axillaire de grade 3 : définie comme empêchant les activités quotidiennes.
[c] Enflure et érythème de grade 3 : définis comme > 100 mm/> 10 cm.

Tableau 18 – Effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 6 à 11 ans dans le cadre de la partie 2 de l'étude P204 (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée)

	Dose 1		Dose 2		Dose 3
	Groupe recevant le vaccin 50 mcg n (%) N = 3 004	**Groupe recevant le placebo[a]** n (%) N = 993	**Groupe recevant le vaccin 50 mcg** n (%) N = 2 988	**Groupe recevant le placebo[a]** n (%) N = 969	**Groupe recevant le vaccin 25 mcg** n (%) N = 1 280
Fièvre					
Tout grade	99 (3,3)	15 (1,5)	714 (23,9)	19 (2,0)	108 (8,5)
Grade 3 (≥ 39,0 °C – ≤ 40,0 °C)	17 (0,6)	2 (0,2)	113 (3,8)	2 (0,2)	16 (1,3)
Grade 4 (> 40,0 °C)	0	0	0	0	1 (< 0,1)
Céphalées					
Tout grade	938 (31,2)	306 (30,8)	1 622 (54,3)	275 (28,4)	489 (38,2)
Grade 3[b]	18 (0,6)	4 (0,4)	119 (4,0)	8 (0,8)	22 (1,7)
Fatigue					
Tout grade	1 298 (43,2)	334 (33,6)	1 925 (64,5)	335 (34,6)	625 (48,9)
Grade 3[b]	31 (1,0)	8 (0,8)	191 (6,4)	8 (0,8)	47 (3,7)
Myalgie					
Tout grade	438 (14,6)	96 (9,7)	843 (28,2)	105 (10,8)	269 (21,0)
Grade 3[b]	11 (0,4)	1 (0,1)	71 (2,4)	1 (0,1)	19 (1,5)
Arthralgie					
Tout grade	260 (8,7)	75 (7,6)	482 (16,1)	84 (8,7)	160 (12,5)
Grade 3[b]	3 (< 0,1)	1 (0,1)	25 (0,8)	0 (0)	12 (0,9)
Nausées/vomissements					
Tout grade	325 (10,8)	107 (10,8)	716 (24,0)	97 (10,0)	168 (13,1)
Grade 3[c]	5 (0,2)	0 (0)	19 (0,6)	0 (0)	6 (0,5)
Frissons					
Tout grade	309 (10,3)	67 (6,7)	904 (30,3)	74 (7,6)	179 (14,0)
Grade 3[b]	3 (< 0,1)	0 (0)	19 (0,6)	0 (0)	4 (0,3)

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N
N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.
[a] Le placebo était une solution saline.
[b] Céphalées, fatigue, myalgie, arthralgie et frissons de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes.
[c] Nausées/vomissements de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes.

Événements indésirables mentionnés spontanément

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

Les événements indésirables mentionnés spontanément survenus dans les 28 jours suivant chaque vaccination ont été signalés par 29,6 % des participants (n = 3 007) ayant reçu SPIKEVAX et 25,1 % des participants (n = 995) ayant reçu le placebo. Les événements indésirables mentionnés spontanément survenus chez ≥ 1 % des participants à l'étude ayant reçu SPIKEVAX et à un taux au moins 1,5 fois supérieur à celui du placebo étaient l'érythème au point d'injection (3,0 % *vs* 0,1 %) et la lymphadénopathie au point d'injection (1,7 % *vs* 0,4 %). Des événements d'hypersensibilité ont été signalés chez 4,7 % du groupe SPIKEVAX par rapport à 2,5 % du groupe placebo, mais ce déséquilibre était principalement dû à des éruptions cutanées au point d'injection et à de l'urticaire survenant plus souvent dans le groupe SPIKEVAX.

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

8.2.4.3.2. Dose de rappel

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

Effets indésirables sollicités

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

Événements indésirables mentionnés spontanément

Les participants ont été surveillés pour recueillir les événements indésirables mentionnés spontanément pendant une période maximale de 28 jours après la dose de rappel. Les événements indésirables graves et les événements indésirables nécessitant une intervention médicale seront consignés pendant toute la durée de l'étude. En date du 23 mai 2022, parmi les 1 294 participants ayant reçu une dose de rappel, les événements indésirables mentionnés spontanément survenus dans les 28 jours suivant la vaccination ont

été signalés par 13,1 % des participants (n = 169). Dans ces analyses, 55,4 % des participants à l'étude ont été suivis pendant au moins 28 jours après la dose de rappel. Une réaction du type maladie sérique, apparue 10 jours après l'administration d'une dose de rappel, a été signalée chez un participant de 8 ans. Cet événement a été évalué comme étant lié à la vaccination. Après l'instauration d'un traitement à base d'antihistaminiques et de corticoïdes, les symptômes ont disparu dans les 15 jours, à l'exception d'une urticaire intermittente qui était en cours 31 jours après la manifestation de la réaction.

Événements indésirables graves

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

8.2.4.4 Enfants âgés de 6 mois à 5 ans

8.2.4.4.1 Primovaccination

Le profil d'innocuité présenté ci-dessous est fondé sur les données obtenues lors d'une étude clinique de phase 2/3 contrôlée par placebo en cours, incluant des sujets âgés de 6 mois à 5 ans, dans laquelle des cohortes prédéterminées de sujets qui étaient, soit âgés de 6 mois à < 2 ans, soit âgés de 2 à 5 ans (étude P204), ont été incluses. Au moment de l'analyse, l'ensemble de l'analyse de l'innocuité comptait 375 sujets âgés de 6 mois à < 1 an, 1 373 sujets âgés de 1 à < 2 ans, et 3 007 sujets âgés de 2 à 5 ans.

Effets indésirables sollicités

Des données sur les effets indésirables locaux et systémiques sollicités et sur l'utilisation de médicaments antipyrétiques ont été recueillies quotidiennement dans un journal électronique pendant les 7 jours suivant chaque injection (c.-à-d. le jour de la vaccination et les 6 jours suivants) chez les participants pédiatriques âgés de 6 mois à 5 ans recevant SPIKEVAX (n = 4 792) et les participants recevant le placebo (n = 1 596) pour au moins une dose documentée, et 4 561 participants recevant SPIKEVAX et 1 498 participants du groupe placebo avaient reçu la dose 2 de la partie 2 de l'étude P204. Pour les événements qui ont persisté pendant plus de 7 jours, on a demandé à l'aidant de continuer la surveillance jusqu'à la résolution.

Le nombre et le pourcentage signalés d'effets indésirables locaux et systémiques sollicités chez les participants âgés de 6 mois à moins de 2 ans par dose sont présentés respectivement dans le tableau 19 et le tableau 20. La majorité des effets indésirables locaux et systémiques sollicités après l'administration de SPIKEVAX sont survenus dans les 2 premiers jours après toute dose et ont persisté pendant une durée médiane de 2 à 3 jours.

Le nombre et le pourcentage d'effets indésirables locaux sollicités signalés chez les participants âgés de 2 à 5 ans, pour chaque dose, sont présentés dans le tableau 21. Le nombre et le pourcentage d'effets indésirables systémiques sollicités signalés chez les participants âgés de 24 mois à 36 mois et chez les participants âgés de 37 mois à 5 ans, pour chaque dose, sont présentés respectivement dans le tableau 22 et le tableau 23, respectivement. La majorité des effets indésirables locaux et systémiques sollicités signalés après l'administration de SPIKEVAX sont survenus dans les 1 à 2 premiers jours après toute dose et ont persisté pendant une durée médiane de 2 jours.

Tableau 19 – Effets indésirables locaux sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 6 mois à < 24 mois dans la partie 2 de l'étude P204 (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée)

	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant le vaccin 25 µg N = 1 746 n (%)	**Placebo[a]** N = 582 n (%)	**Groupe recevant le vaccin 25 µg** N = 1 596 n (%)	**Placebo[a]** N = 526 n (%)
Douleur				
Tout grade	652 (37,4)	175 (30,1)	738 (46,2)	135 (25,7)
Grade 3[b]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Érythème (rougeur)				
Tout grade	150 (8,6)	24 (4,1)	215 (13,5)	20 (3,8)
Grade 3[c]	5 (0,3)	2 (0,3)	13 (0,8)	0 (0)
Enflure (induration)				
Tout grade	146 (8,4)	15 (2,6)	243 (15,2)	11 (2,1)
Grade 3[d]	5 (0,3)	0 (0)	14 (0,9)	0 (0)
Enflure/sensibilité axillaire (ou de l'aine)				
Tout grade	102 (5,9)	26 (4,5)	148 (9,3)	28 (5,3)
Grade 3[e]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué; les pourcentages sont basés sur le rapport n/N.
N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.
[a] Le placebo était une solution saline.
[b] Enflure/sensibilité axillaire de grade 3 : définie comme empêchant les activités quotidiennes.
[c] Enflure et érythème de grade 3 : définis comme > 50 mm/> 5 cm.

Tableau 20 – Effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 6 mois à < 24 mois dans la partie 2 de l'étude P204 (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée)

	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant le vaccin 25 µg N = 1 746 n (%)	**Placebo[a]** N = 582 n (%)	**Groupe recevant le vaccin 25 µg** N = 1 596 n (%)	**Placebo[a]** N = 526 n (%)
Fièvre				
Tout grade	191 (11,0)	49 (8,4)	232 (14,6)	44 (8,4)
Grade 3 (≥ 39,6 °C – ≤ 40,0 °C)	11 (0,6)	3 (0,5)	7 (0,4)	6 (1,1)
Grade 4	1	1	3	0

	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant le vaccin 25 µg N = 1 746 n (%)	**Placebo[a]** N = 582 n (%)	**Groupe recevant le vaccin 25 µg** N = 1 596 n (%)	**Placebo[a]** N = 526 n (%)
(> 40,0 °C)	(< 0,1)	(0,2)	(0,2)	(0)
Utilisation d'antipyrétiques ou d'analgésiques[c]	482 (27,6)	141 (24,2)	543 (34,0)	111 (21,1)
Irritabilité/pleurs				
Tout grade	1 175 (67,6)	361 (62,1)	1 021 (64,3)	307 (58,5)
Grade 3[b]	24 (1,4)	6 (1,0)	25 (1,6)	5 (1,0)
Somnolence				
Tout grade	645 (37,1)	217 (37,3)	558 (35,1)	175 (33,3)
Grade 3[b]	4 (0,2)	1 (0,2)	1 (< 0,1)	1 (0,2)
Perte d'appétit				
Tout grade	524 (30,2)	152 (26,2)	510 (32,1)	132 (25,1)
Grade 3[b]	10 (0,6)	1 (0,2)	16 (1,0)	2 (0,4)

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué; les pourcentages sont basés sur le rapport n/N.
N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.
[a] Le placebo était une solution saline.
[b] Irritabilité/pleurs, somnolence et perte d'appétit de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes.

Tableau 21 – Effets indésirables locaux sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 2 à 5 ans dans la partie 2 de l'étude P204 (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée)

	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant le vaccin 25 µg N = 2 957 n (%)	**Placebo[a]** N = 970 n (%)	**Groupe recevant le vaccin 25 µg** N = 2 938 n (%)	**Placebo[a]** N = 959 n (%)
Douleur				
Tout grade	1 813 (61,4)	382 (39,4)	2 099 (71,4)	395 (41,2)
Grade 3[b]	4 (0,1)	0 (0)	11 (0,4)	0 (0)
Érythème (rougeur)				
Tout grade	164 (5,5)	14 (1,4)	259 (8,8)	15 (1,6)
Grade 3[c]	12 (0,4)	3 (0,3)	12 (0,4)	0 (0)
Enflure (induration)				
Tout grade	134 (4,5)	17 (1,8)	240 (8,2)	11 (1,1)

	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant le vaccin 25 µg N = 2 957 n (%)	**Placebo[a]** N = 970 n (%)	**Groupe recevant le vaccin 25 µg** N = 2 938 n (%)	**Placebo[a]** N = 959 n (%)
Grade 3[c]	dix (0,3)	2 (0,2)	13 (0,4)	0 (0)
Enflure ou sensibilité axillaire (ou de l'aine)				
Tout grade	205 (6,9)	56 (5,8)	267 (9,1)	31 (3,2)
Grade 3[b]	0 (0)	0 (0)	1 (< 0,1)	0 (0)
Utilisation d'antipyrétiques ou d'analgésiques[d]	498 (16,8)	121 (12,5)	800 (27,2)	105 (10,9)

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué; les pourcentages sont basés sur le rapport n/N.
N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.
[a] Le placebo était une solution saline.
[b] Douleur et enflure/sensibilité axillaire de grade 3 : définies comme empêchant les activités quotidiennes.
[c] Enflure et érythème de grade 3 : définis comme > 100 mm/> 10 cm.
[d] Les événements et l'utilisation d'antipyrétiques ou d'analgésiques étaient recueillis dans le journal électronique.

Tableau 22 – Effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 24 mois à ≤ 36 mois dans la partie 2 de l'étude P204 (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée)

	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant le vaccin 25 µg N = 944 n (%)	**Placebo[a]** N = 320 n (%)	**Groupe recevant le vaccin 25 µg** N = 963 n (%)	**Placebo[a]** N = 330 n (%)
Fièvre				
Tout grade	106 (11,3)	25 (7,8)	182 (18,9)	35 (10,6)
Grade 3 (≥ 39,6 °C – ≤ 40,0 °C)	3 (0,3)	3 (0,3)	12 (1,2)	0 (0)
Grade 4 (> 40,0 °C)	3 (0,3)	1 (0,3)	3 (0,3)	0 (0)
Irritabilité/pleurs				
Tout grade	513 (54,5)	163 (51,1)	523 (54,3)	148 (44,8)
Grade 3[b]	12 (1,3)	6 (1,9)	10 (1,0)	2 (0,6)
Somnolence				
Tout grade	285 (30,3)	92 (28,8)	347 (36,0)	89 (27,0)
Grade 3[b]	2 (0,2)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)
Perte d'appétit				
Tout grade	225	71	294	69

	Dose 1		Dose 2	
	Groupe recevant le vaccin 25 µg N = 944 n (%)	**Placebo[a]** N = 320 n (%)	**Groupe recevant le vaccin 25 µg** N = 963 n (%)	**Placebo[a]** N = 330 n (%)
	(23,9)	(22,3)	(30,5)	(20,9)
Grade 3[b]	7 (0,7)	1 (0,3)	8 (0,8)	0 (0)

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué; les pourcentages sont basés sur le rapport n/N.
N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.
[a] Le placebo était une solution saline.
[b] Irritabilité/pleurs, somnolence et perte d'appétit de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes.

Tableau 23 – Effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade – Participants âgés de 37 mois à 5 ans dans la partie 2 de l'étude P204 (ensemble d'analyse de l'innocuité sollicitée)

	Dose 1		Dose 2	
	ARNm-1273 25 µg N = 2 013 n (%)	**Placebo[a]** N = 650 n (%)	**ARNm-1273 25 µg** (N = 1 975 n (%)	**Placebo[a]** N = 629 n (%)
Fièvre				
Tout grade	155 (7,7)	33 (5,1)	316 (16,0)	28 (4,5)
Grade 3 (≥ 39,0 °C – ≤ 40,0 °C)	23 (1,1)	4 (0,6)	58 (2,9)	2 (0,3)
Grade 4 (> 40,0 °C)	1 (< 0,1)	1 (0,2)	4 (0.2)	0 (0)
Céphalées				
Tout grade	232 (11,5)	78 (12,0)	310 (15,7)	51 (8,1)
Grade 3[b]	5 (0,2)	2 (0,3)	8 (0,4)	1 (0,2)
Fatigue				
Tout grade	807 (40,1)	236 (36,3)	956 (48,4)	185 (29,4)
Grade 3[b]	21 (1,0)	11 (1,7)	45 (2,3)	8 (1,3)
Myalgie				
Tout grade	200 (9,9)	60 (9,2)	310 (15,7)	47 (7,5)
Grade 3[b]	5 (0,2)	2 (0,3)	9 (0,5)	3 (0,5)
Arthralgie				
Tout grade	124 (6,2)	32 (4,9)	168 (8,5)	28 (4,5)
Grade 3[b]	2 (< 0,1)	1 (0,2)	3 (0,2)	0 (0)
Nausées/Vomissements				
Tout grade	137	50	194	30

	Dose 1		Dose 2	
	ARNm-1273 25 µg N = 2 013 n (%)	**Placebo[a]** N = 650 n (%)	**ARNm-1273 25 µg** (N = 1 975 n (%)	**Placebo[a]** N = 629 n (%)
	(6,8)	(7,7)	(9,8)	(4,8)
Grade 3[b]	7 (0,3)	2 (0,3)	6 (0,3)	0 (0)
Frissons				
Tout grade	129 (6,4)	40 (6,2)	245 (12,4)	31 (4,9)
Grade 3[b]	1 (< 0,1)	0 (0)	10 (1,0)	2 (0,6)

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué; les pourcentages sont basés sur le rapport n/N.
N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.
[a] Le placebo était une solution saline.
[b] Céphalées, fatigue, myalgie, arthralgie, nausées/vomissements et frissons de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes.

Événements indésirables mentionnés spontanément

Les participants (âgés de 6 mois à 5 ans) ont été surveillés pour recueillir les événements indésirables mentionnés spontanément jusqu'à 28 jours après chaque dose. Les effets indésirables graves et les effets indésirables nécessitant une intervention médicale seront consignés pendant toute la durée de l'étude. En date du 21 février 2022, parmi les participants âgés de 2 à 5 ans qui avaient reçu au moins une dose de SPIKEVAX (25 mcg) ou de placebo (SPIKEVAX = 3 031; placebo = 1 007), les événements indésirables mentionnés spontanément survenus dans les 28 jours suivant chaque vaccination ont été signalés par 40,0 % des participants (n = 1 212) ayant reçu SPIKEVAX et 37,5 % des participants (n = 378) ayant reçu le placebo. Dans ces analyses, 89,3 % des participants à l'étude âgés de 2 à 5 ans avaient été suivis pendant au moins 28 jours après la dose 2.

Parmi les participants âgés de 6 à 23 mois qui avaient reçu au moins une dose de SPIKEVAX (25 mcg) ou de placebo (SPIKEVAX = 1 761; placebo = 589), les événements indésirables mentionnés spontanément survenus dans les 28 jours suivant chaque vaccination ont été signalés par 49,3 % des participants (n = 869) ayant reçu SPIKEVAX et 48,2 % des participants (n = 284) ayant reçu le placebo. Dans ces analyses, 83,1 % des participants à l'étude âgés de 6 à 23 mois avaient été suivis pendant au moins 28 jours après la dose 2. Parmi les participants âgés de 2 à 5 ans, un événement indésirable mentionné spontanément d'érythème au point d'injection (1,3 % *vs* 0,2 %) est survenu chez ≥ 1 % des participants à l'étude ayant reçu SPIKEVAX et à un taux au moins 1,5 fois supérieur à celui du placebo. Parmi les participants âgés de 6 à 23 mois, les événements indésirables mentionnés spontanément survenus chez ≥ 1 % des participants à l'étude ayant reçu SPIKEVAX et à un taux au moins 1,5 fois supérieur à celui du placebo étaient l'otite moyenne aiguë (1,4 % *vs* 0,7 %), la lymphadénopathie au point d'injection (1,4 % *vs* 0,2 %) et l'érythème au point d'injection (1,1 % *vs* 0,2 %).

En date du 21 février 2022, des événements indésirables graves avaient été signalés par 0,3 % (n = 9) des participants ayant reçu SPIKEVAX et 0,2 % (n = 2) des participants ayant reçu le placebo, âgés de 2 à 5 ans, et par 0,9 % (n = 15) des participants ayant reçu SPIKEVAX et 0,2 % (n = 1) des participants ayant reçu le placebo, âgés de 6 à 23 mois. Dans ces analyses, 89,3 % des participants à l'étude âgés de 2 à 5 ans avaient été suivis pendant au moins 28 jours après la dose 2, et la durée médiane de suivi pour tous les participants était de 71 jours après la dose 2. Dans ces analyses, 83,1 % des participants à l'étude âgés de

6 à 23 mois avaient été suivis pendant au moins 28 jours après la dose 2, et la durée médiane de suivi pour tous les participants était de 68 jours après la dose 2. Chez les participants âgés de 2 à 5 ans qui ont reçu SPIKEVAX, aucun des événements n'a été considéré comme étant liés au vaccin. Chez les participants âgés de 6 à 23 mois qui ont reçu le vaccin, une participante de 1 an a présenté des événements indésirables graves, à savoir une fièvre de grade 3, 6 heures après la dose 1, et des convulsions fébriles 2 jours après la dose 1. Ces événements ont été considérés comme étant liés au vaccin.

8.2.4.4.2 Dose de rappel

Des données d'innocuité pour une dose de rappel de SPIKEVAX (élasoméran) chez des enfants âgés de 6 mois à 5 ans ont été recueillies dans le cadre d'un essai clinique de phase 2/3 en cours comportant plusieurs parties. La partie ouverte de l'étude portant sur la dose de rappel a impliqué 145 participants âgés de 6 mois à 5 ans qui ont reçu une dose de rappel de 10 mcg de SPIKEVAX (élasoméran) au moins 6 mois après la deuxième dose de la série de primovaccination (étude P204). À la date limite de collecte des données du 18 août 2022, la durée médiane du suivi pour l'innocuité était de 99 jours après la dose de rappel.

Effets indésirables sollicités
Les effets indésirables (EI) locaux sollicités les plus fréquemment signalés chez les participants âgés de 17 à 36 mois étaient la douleur (42 %), l'érythème (11 %) et l'enflure (11 %). Les effets indésirables (EI) locaux sollicités les plus fréquemment signalés chez les participants âgés de 37 mois à 5 ans étaient la douleur (56 %), l'enflure (12 %) et l'érythème (4 %). Les EI systémiques sollicités les plus fréquemment chez les participants âgés de 17 à 36 mois étaient l'irritabilité/pleurs (53 %), la somnolence (27 %), la perte d'appétit (23 %) et la fièvre (10 %). Les EI systémiques sollicités les plus fréquemment signalés chez les participants âgés de 37 mois à 5 ans étaient la fatigue (32 %), les céphalées (20 %), la myalgie (12 %), l'arthralgie (8 %), les frissons (8 %) et les nausées (4 %). La durée médiane des effets indésirables locaux et systémiques sollicités était de 3 jours.

Événements indésirables mentionnés spontanément
Les participants ont été surveillés pour recueillir les effets indésirables mentionnés spontanément pendant une période maximale de 28 jours après la dose de rappel. Les événements indésirables graves et les événements indésirables nécessitant une intervention médicale seront consignés pendant toute la durée de l'étude. En date du 18 août 2022, parmi les 145 participants qui avaient reçu une dose de rappel, les événements indésirables mentionnés spontanément survenus dans les 28 jours suivant la vaccination ont été signalés par 24,1 % des participants (n = 35). Dans ces analyses, 99,3 % des participants à l'étude ont été suivis pendant au moins 28 jours après la dose de rappel. Jusqu'à la date limite de collecte des données, aucun événement indésirable mentionné spontanément, autre que les réactions locales et systémiques sollicitées déjà consignées, n'a été considéré comme ayant un lien de causalité avec le vaccin.

Événements indésirables graves
En date du 18 août 2022, après un suivi médian de 99 jours après la dose de rappel, aucun événement indésirable grave n'a été signalé après la dose de rappel.

8.3 Effets indésirables moins fréquents des essais cliniques

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

Troubles du système nerveux : Paralysie faciale périphérique aiguë†

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

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

† Tout au long de la période de suivi de l'innocuité, une paralysie faciale périphérique aiguë a été signalée par trois participants du groupe recevant SPIKEVAX et un participant du groupe recevant le placebo. Chez les participants du groupe recevant le vaccin, la paralysie est apparue 22 jours, 28 jours et 32 jours après la dose 2.
§ Deux événements indésirables graves d'enflure du visage ont été observés chez des personnes recevant le vaccin qui avaient des antécédents d'injection d'agents de restauration du volume dermique. L'apparition de l'enflure a été signalée au jour 1 et au jour 3, respectivement, par rapport au jour de la vaccination.

8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

Troubles du système immunitaire : anaphylaxie, hypersensibilité.

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

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

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

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude sur les interactions n'a été menée.

<u>Autres vaccins</u>
Ne pas mélanger SPIKEVAX XBB.1.5 avec d'autres vaccins/produits dans la même seringue.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

SPIKEVAX XBB.1.5 code pour la forme pré-fusion stabilisée de la protéine du spicule (S) du sous-variant Omicron XBB.1.5 SRAS-CoV-2. Après l'injection intramusculaire, les cellules récupèrent les nanoparticules lipidiques, ce qui permet de transférer efficacement les séquences d'ARNm dans les cellules pour l'expression de l'antigène S du SRAS-CoV-2. L'ARNm administré ne pénètre pas dans le noyau cellulaire ni

n’interagit avec le génome, il ne se réplique pas et est exprimé de façon transitoire. Les protéines subissent des modifications post-traductionnelles et un trafic subcellulaire aboutissant à des protéines de spicule correctement repliées et entièrement fonctionnelles qui s’insèrent dans la membrane cellulaire de la ou des cellules l’exprimant. Les protéines de spicule sont liées à la membrane, imitant la présentation de l’infection naturelle. Le vaccin induit à la fois une réponse des anticorps neutralisants et une réponse immunitaire cellulaire (lymphocytes T et B) à l’antigène du spicule (S), qui peuvent contribuer à la protection contre la COVID-19.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposage avant utilisation

Conformément aux directives figurant sur les étiquettes et les boîtes des flacons
Les flacons multidoses de SPIKEVAX XBB.1.5 doivent être entreposés au congélateur à une température comprise entre -50 °C et -15 °C (-58 °F et 5 °F). Conserver le produit dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière.

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

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

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

Décongeler les flacons avant l'utilisation
Le flacon multidose de SPIKEVAX XBB.1.5 contient une dispersion congelée qui ne contient aucun agent de conservation et doit être décongelée avant l'administration. Retirer le nombre de flacons requis du lieu d'entreposage et décongeler chaque flacon avant l'utilisation.

Présentation	Couleur du capuchon du flacon	Durée de décongélation dans des conditions de réfrigération entre 2 °C et 8 °C (36°F et 46 °F)	Durée de décongélation à température ambiante comprise entre 15 °C et 25 °C (59 °F et 77 °F)
0,10 mg/mL	**Bleu roi**	• 2 heures *Après la décongélation, laisser le flacon à la température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.*	• 45 minutes

Après la décongélation, ne pas recongeler.

Entreposage après utilisation (flacons perforés)

SPIKEVAX XBB.1.5 ne contient aucun agent de conservation. Une fois l'étanchéité du flacon rompue (perforation par l'aiguille), il peut être conservé à la température ambiante ou réfrigéré, mais il doit être jeté après 24 heures. Ne pas recongeler.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

SPIKEVAX XBB.1.5 ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicinaux ni dilué. Toute quantité de vaccin non utilisée ou tout déchet doivent être mis au rebut conformément aux exigences locales.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre : Andusoméran (vaccin ARNm)

Nom chimique : Nanoparticule lipidique (NPL) à ARNm-1273.815 grande échelle (GÉ)

Caractéristiques du produit

SPIKEVAX XBB.1.5 est un complexe lipidique d'ARNm [dispersion de nanoparticules lipidiques (NPL)] contenant de l'andusoméran (ARNm CX-038839) qui code pour la forme pré-fusion stabilisée de la glycoprotéine du spicule du sous-variant Omicron XBB.1.5 du SRAS-CoV-2 (contenant les mutations K982P et V983P), et quatre lipides qui agissent en tant que protecteurs et transporteurs de l'ARNm.

SPIKEVAX XBB.1.5 est offert sous la forme d'une dispersion liquide multidose, et prête à l'administration intramusculaire. La présentation de SPIKEVAX XBB.1.5 à 0,10 mg/mL est fournie en flacons de verre de type 1 transparent 10R.

14 ESSAIS CLINIQUES

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

L'innocuité et l'efficacité d'une série de primovaccination par SPIKEVAX XBB.1.5 (andusoméran) vaccin ARNm pour les enfants âgés de 6 mois à 11 ans sont déduites des études sur l'administration d'une série de primovaccination par SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) chez des enfants âgés de 6 mois à 5 ans et plus. Les données d'innocuité des études ayant évalué la série de primovaccination par SPIKEVAX chez des personnes âgées de 18 ans et plus, de même que les études sur l'administration d'une dose de rappel de SPIKEVAX chez des personnes âgées de 18 ans et plus, et chez des enfants âgés de 6 mois à 5 ans, sont également considérées comme justificatives.

L'innocuité et l'efficacité de SPIKEVAX XBB.1.5 pour les enfants âgés de 6 à 11 ans et les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont déduites des études sur l'administration d'une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original / Omicron BA.1) chez des personnes âgées de 18 ans et plus, ainsi que de données provenant d'études ayant évalué la série de primovaccination et la vaccination de rappel par SPIKEVAX. L'innocuité de SPIKEVAX XBB.1.5 chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans est déduite des données d'innocuité provenant d'études d'une dose de rappel de SPIKEVAX chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans et du profil d'innocuité de SPIKEVAX administré comme dose de rappel chez des enfants âgés de 6 à 11 ans. Les données d'innocuité issues d'études menées chez des personnes âgées de ≥ 18 ans ayant reçu SPIKEVAX Bivalent (50 mcg) sont également considérées comme justificatives.

L'innocuité de SPIKEVAX XBB.1.5 est basée sur les données d'innocuité des essais cliniques qui ont évalué la primovaccination et la vaccination de rappel avec SPIKEVAX (voir les sections ESSAIS CLINIQUES et Effets indésirables observés au cours des essais cliniques) et les données d'innocuité obtenues après la mise en marché. Les données sur l'innocuité accumulées avec SPIKEVAX et SPIKEVAX Bivalent chez les personnes

âgées de ≥ 18 ans sont pertinentes pour le vaccin SPIKEVAX XBB.1.5 chez les personnes âgées de 6 à 17 ans, car ces vaccins sont fabriqués selon le même procédé.

Tableau 24 – Résumé des essais cliniques sur le vaccin SPIKEVAX original, le vaccin SPIKEVAX Bivalent et le vaccin SPIKEVAX XBB.1.5

N° de l'étude	Médicament à l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets de l'étude[a] (n)
P301	SPIKEVAX	Étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée chez des adultes de 18 ans et plus	2 doses de 100 mg, par voie IM, séparées par un intervalle de 29 jours	14 134
P201 Partie B	SPIKEVAX	Étude ouverte à un seul groupe évaluant l'immunogénicité de SPIKEVAX chez des participants âgés de 18 ans et plus	Dose de rappel de 50 mcg, par voie IM, au moins 6 mois après la série de primovaccination	171
P203 Partie 1C-1	SPIKEVAX	Étude ouverte à un seul groupe évaluant l'immunogénicité de SPIKEVAX chez des participants âgés de 12 à 17 ans ou plus	Dose de rappel de 50 mcg, par voie IM, au moins 5 mois après la série de primovaccination	1 346
P204	SPIKEVAX	Étude ouverte à un seul groupe évaluant l'immunogénicité de SPIKEVAX chez des participants âgés de 6 mois à 11 ans ou plus	Dose de rappel de 10 mcg ou 25 mcg, par voie IM	1 439
P205 Partie G	SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1)	Étude ouverte de phase 2/3 évaluant l'immunogénicité et l'innocuité chez des participants âgés de 18 ans et plus	Deuxième dose de rappel de 50 mcg, par voie IM	437
P205 Partie H	SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5	Étude ouverte de phase 2/3 évaluant l'immunogénicité et l'innocuité chez des participants âgés de 18 ans et plus	Deuxième dose de rappel de 50 mcg, par voie IM	511
P205 Partie J	SPIKEVAX XBB.1.5	Étude ouverte de phase 2/3 évaluant l'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité chez des participants âgés de 18 ans et plus	50 mcg administrés comme cinquième dose chez des adultes qui ont déjà reçu une série de primovaccination de 2 doses, une dose de	101

			rappel et une dose de rappel bivalente, par voie IM	
P306 Partie 1	SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1)	Étude ouverte de phase 3 évaluant l'innocuité et l'immunogénicité de la série de primovaccination par le vaccin bivalent en 2 doses chez des participants âgés de 6 mois à 5 ans	25 mcg, par voie IM, 2 doses à 28 jours d'intervalle	142
P306 Partie 2	SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1)	Étude ouverte de phase 3 évaluant l'innocuité et l'immunogénicité d'une dose de rappel chez des participants âgés de 6 mois à 5 ans	Dose de rappel de 10 mcg, par voie IM, au moins 4 mois suivant la série de primovaccination	539

[A] Population totale des sujets vaccinés; ne comprend pas la population recevant le placebo

14.1.1 SPIKEVAX XBB.1.5

14.1.1.1 Participants âgés de 18 ans et plus

L'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité de SPIKEVAX XBB.1.5 ont été évaluées dans le cadre d'une étude ouverte de phase 2/3 en cours menée auprès de participants âgés de 18 ans et plus (étude P205, Partie J). Dans cette étude, 50 participants ont reçu une dose de SPIKEVAX XBB.1.5 de 50 mcg et 51 participants ont reçu une dose d'un vaccin bivalent expérimental (XBB.1.5/Omicron BA.4/5). Dans l'ensemble, 60,0 % des participants du groupe recevant SPIKEVAX XBB.1.5 étaient des femmes, 40,0 % étaient des hommes. L'âge médian était de 51,6 ans (fourchette de 21 à 84 ans) et 22,0 % des participants étaient âgés de 65 ans ou plus. Le délai médian entre la quatrième dose (SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5) et la cinquième dose de SPIKEVAX XBB.1.5 était de 8,2 mois.

14.1.2 SPIKEVAX Bivalent (Original / Omicron BA.1)

14.1.2.1 Participants âgés de 18 ans et plus

14.1.2.1.1 Dose de rappel

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

recevant le vaccin SPIKEVAX original à 50 mcg.

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

14.1.2.2 Participants âgés de 6 mois à 5 ans

14.1.2.2.1 Série de primovaccination

L'innocuité, la réactogénicité et l'efficacité de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) utilisé pour la primovaccination (2 doses de 25 mcg) sont évaluées dans le cadre d'une étude ouverte de phase 3 menée auprès de participants âgés de 6 mois à 5 ans (partie 1 de l'étude P306). SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) a été administré à des enfants non vaccinés comparativement à des receveurs de SPIKEVAX (original) du même groupe dans l'étude P204. Dans cette étude, à la date limite de collecte des données (5 décembre 2022), 142 sujets avaient reçu deux doses de SPIKEVAX Bivalent et 179 sujets avaient reçu au moins une dose. L'ensemble d'immunogénicité selon le protocole consistait en 71 participants qui ont été comparés à 632 sujets qui avaient reçu la série de primovaccination à deux doses de SPIKEVAX (original) dans l'étude P204. Dans l'ensemble du groupe recevant SPIKEVAX Bivalent, 54,7 % étaient des hommes, 45,3 % étaient des femmes, 65,4 % étaient de race blanche, 25,7 % étaient de race noire et 11,7 % étaient des Hispaniques ou des Latino-Américains. L'âge médian était de 3 ans. Au début de l'étude, 63,4 % des sujets recevant SPIKEVAX Bivalent présentaient des signes d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2. Les participants seront suivis pour détecter la maladie COVID-19 et évaluer l'innocuité jusqu'à un an après la dernière dose.

14.1.2.2.2 Dose de rappel

L'innocuité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) sont évaluées dans le cadre d'une étude ouverte de phase 3 en cours menée auprès de participants âgés de 6 mois à 5 ans (étude P306, partie 2). SPIKEVAX Bivalent a été administré en une seule dose de rappel de 10 mcg aux participants qui avaient reçu une série de primovaccination par SPIKEVAX (original) à deux doses au moins 4 mois auparavant. À la date limite de collecte des données (5 décembre 2022), 539 sujets avaient reçu une dose de rappel. Le délai médian entre la dose 2 de la série de primovaccination et la dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent était de 7,85 mois.

14.1.3 <u>SPIKEVAX (Original)</u>

14.1.3.1 Participants âgés de 18 ans et plus

14.1.3.1.1 Série de primovaccination

L'innocuité et l'efficacité de SPIKEVAX (élasoméran) contre la COVID-19 ont été évaluées dans le cadre de l'étude P301, une étude multicentrique de phase 3 randomisée et contrôlée par placebo, menée chez des participants âgés de 18 ans et plus (étude COVE). Un total de 30 351 participants (15 181 participants dans

le groupe recevant SPIKEVAX et N = 15 170 dans le groupe recevant le placebo) ont été randomisés de façon égale pour recevoir 2 doses de SPIKEVAX ou de placebo, à 28 jours d'intervalle. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'âge et du risque de COVID-19 sévère, comme suit : ≥ 65 ans, < 65 ans et à risque accru de complications de la COVID-19, < 65 ans et n'étant pas à risque accru de complications de la COVID-19.

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

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

Tableau 25 – Caractéristiques démographiques – Sujets âgés de ≥ 18 ans sans signe d'infection avant 14 jours après la dose 2 – Population évaluable sur le plan de l'efficacité (données recueillies jusqu'au 21 novembre 2020)

	Groupe recevant SPIKEVAX (N = 14 134) n (%)	**Groupe recevant le placebo** (N = 14 073) n (%)	**Total** (N = 28 207) n (%)
Sexe			
Femme	6 768 (47,9)	6 611 (47,0)	13 379 (47,4)
Homme	7 366 (52,1)	7 462 (53,0)	14 828 (52,6)
Âge (années)			
Moyenne (É.-T.)	51,6 (15,44)	51,6 (15,54)	51,6 (15,49)
Médiane	53,0	52,0	53,0
Min., max.	18, 95	18, 95	18, 95
Âge – Sous-groupes (années)			
18 à < 65 ans	10 551 (74,6)	10 521 (74,8)	21 072 (74,7)
65 ans et plus	3 583 (25,4)	3 552 (25,2)	7 135 (25,3)
Race			
Amérindien ou autochtone de l'Alaska	108 (0,8)	111 (0,8)	219 (0,8)
Asiatique	620 (4,4)	689 (4,9)	1 309 (4,6)
Noir ou Afro-Américain	1 385 (9,8)	1 349 (9,6)	2 734 (9,7)
Autochtone d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique	35 (0,2)	31 (0,2)	66 (0,2)
Blanc	11 253 (79,6)	11 174 (79,4)	22 427 (79,5)
Autre	299 (2,1)	295 (2,1)	594 (2,1)
Origine ethnique			
Hispanique ou latino	2 789 (19,7)	2 780 (19,8)	5 569 (19,7)
Non Hispanique ou latino	11 212 (79,3)	11 165 (79,3)	22 377 (79,3)
Race et origine ethnique			

	Groupe recevant SPIKEVAX (N = 14 134) n (%)	**Groupe recevant le placebo** (N = 14 073) n (%)	**Total** (N = 28 207) n (%)
Blanc non hispanique	9 023 (63,8)	8 916 (63,4)	17 939 (63,6)
Communautés de couleur	5 088 (36,0)	5 132 (36,5)	10 220 (36,2)
Risque professionnel*	11 586 (82,0)	11 590 (82,4)	23 176 (82,2)
Travailleur de la santé	3 593 (25,4)	3 581 (25,4)	7 174 (25,4)
Affection médicale à risque élevé**			
Présence d'une affection médicale à risque élevé	2 616 (18,5)	2 591 (18,4)	5 207 (18,5)
Présence de deux affections médicales à risque élevé ou plus	590 (4,2)	576 (4,1)	1 166 (4,1)
Aucune affection médicale à risque élevé	10 928 (77,3)	10 906 (77,5)	21 834 (77,4)
Âge et risque de santé de présenter une forme sévère de la COVID-19***			
18 à < 65 ans et non à risque	8 189 (57,9)	8 200 (58,3)	16 389 (58,1)
18 à < 65 ans et à risque	2 367 (16,7)	2 324 (16,5)	4 691 (16,6)
≥ 65 ans	3 578 (25,3)	3 549 (25,2)	7 127 (25,3)

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

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

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

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

14.1.3.1.2 Dose de rappel

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

14.1.3.2 Adolescents âgés de 12 à 17 ans

14.1.3.2.1 Série de primovaccination

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

14.1.3.2.2 Dose de rappel

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

14.1.3.3 Enfants âgés de 6 à 11 ans

14.1.3.3.1 Série de primovaccination

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

14.1.3.3.2 Dose de rappel

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

14.1.3.4 Enfants âgés de 6 mois à 5 ans

14.1.3.4.1 Série de primovaccination

Les données sur l'innocuité, l'efficacité et l'immunogénicité de SPIKEVAX (original) chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans ont été recueillies dans le cadre d'un essai clinique de phase 2/3 en deux parties (étude P204), encore en cours. La partie 1 est une phase ouverte de l'essai, portant sur l'innocuité, la sélection de la dose et l'immunogénicité et comprenait 225 participants âgés de 6 à 5 ans ayant reçu au moins une dose (25 mcg) de SPIKEVAX. La partie 2 est la phase contrôlée par placebo, évaluant l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité, et comprenait 6 388 participants âgés de 6 mois à 5 ans ayant reçu au moins une dose de SPIKEVAX (n = 4 792) ou de placebo (n = 1 596). Aucun des participants de la partie 1 n'a participé à la partie 2. Dans l'ensemble, dans le cadre de la partie 2, 50,9 % des participants étaient de sexe masculin et 49,1 % étaient de sexe féminin, 13,9 % étaient des Hispaniques ou des Latinos, 77,4 % étaient des Blancs, 4,0 % étaient des Afro-Américains, 5,6 % étaient des Asiatiques, 0,3 % étaient des Amérindiens ou des Autochtones de l'Alaska, 0,2 % étaient des Autochtones d'Hawaï ou des îles du Pacifique, 1,5 % étaient de race autre et 10,5 % étaient multiraciaux. Les caractéristiques démographiques étaient similaires chez les participants ayant reçu SPIKEVAX et chez ceux ayant reçu le placebo.

14.1.3.4.2 Dose de rappel

Les données d'innocuité pour une dose de rappel de SPIKEVAX (élasoméran) chez des enfants âgés de 6 mois à 5 ans ont été recueillies dans le cadre d'un essai clinique de phase 2/3 en cours comportant plusieurs parties. La partie ouverte de l'étude portant sur la dose de rappel a impliqué 145 participants âgés de 6 mois à 5 ans qui ont reçu une dose de rappel de 10 mcg de SPIKEVAX (élasoméran) au moins 6 mois après la deuxième dose de la série de primovaccination (étude P204). Dans l'ensemble, 55,2 % étaient de sexe masculin et 44,8 % étaient de sexe féminin, 10,3 % étaient des Hispaniques ou des Latinos, 80,0 % étaient des Blancs, 2,8 % étaient des Afro-Américains, 6,2 % étaient des Asiatiques, 0,7 % étaient des Amérindiens ou des Autochtones de l'Alaska, 0,0 % étaient des Autochtones d'Hawaï ou des îles du Pacifique, 2,8 % étaient de race autre et 7,6 % étaient multiraciaux.

14.2 Résultats de l'étude

14.2.1 <u>SPIKEVAX XBB.1.5</u>

14.2.1.1 Participants âgés de 18 ans et plus

L'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité de SPIKEVAX XBB.1.5 ont été évaluées dans le cadre d'une étude ouverte de phase 2/3 en cours, menée auprès de participants âgés de 18 ans et plus (étude P205, Partie J). Dans cette étude, 50 participants ont reçu une dose de SPIKEVAX XBB.1.5 de 50 mcg et 51 participants ont reçu une dose d'un vaccin bivalent expérimental (XBB.1.5/Omicron BA.4/5, 50 mcg).

La partie J de l'étude P205 a évalué l'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité de SPIKEVAX XBB.1.5 lorsqu'il était administré en tant que cinquième dose à des adultes qui avaient déjà reçu deux doses de SPIKEVAX (original) (100 mcg) de la série de primovaccination, une première dose de rappel de SPIKEVAX (original) (50 mcg) et une deuxième dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 (50 mcg). L'évaluation de l'innocuité et de la réactogénicité de SPIKEVAX XBB.1.5 était un objectif principal. De plus, l'évaluation de l'immunogénicité au jour 15 par rapport aux variants contenus dans le vaccin était également un objectif principal. Toutes les analyses étaient descriptives.

Le délai médian de suivi dans l'analyse provisoire était de 20 jours (date limite de collecte des données du 16 mai 2023). SPIKEVAX XBB.1.5 a généré des réponses neutralisantes au jour 15 contre les variants du SRAS-CoV-2 évalués, notamment XBB.1.5, XBB.1.16, BA.4/5, BQ.1.1 et D614G. Lorsqu'il a été évalué par rapport à XBB.1.5, les titres géométriques moyens (TGM) estimés des anticorps neutralisants et les IC à 95 % correspondants étaient de 2 579,0 (1 809,1, 3 676,7) 15 jours après la dose de SPIKEVAX XBB.1.5, et le RMG (IC à 95 %) était de 16,7 (12,8, 21,7). Lorsque SPIKEVAX XBB.1.5 a été évalué par rapport à BA.4/5, les TMG (IC à 95 %) étaient de 9 673,4 (6 965,6, 13 433,8) et le RMG de 6,3 (4,8, 8,2). La réactogénicité était semblable aux doses antérieures du vaccin SPIKEVAX original et de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5.

14.2.2 <u>SPIKEVAX Bivalent Original / Omicron BA.4/5</u>

14.2.2.1 Participants âgés de 18 ans et plus

14.2.2.1.1 Dose de rappel – Immunogénicité

L'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité de la dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 sont évaluées dans le cadre d'une étude ouverte de phase 2/3 en cours, menée auprès de participants âgés de 18 ans et plus (étude P205, Partie H). Dans cette étude, 511 participants ont reçu la dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4-5 à 50 mcg, et 376 participants ont reçu la dose de rappel de SPIKEVAX (original) à 50 mcg.

La partie H de l'étude P205 a évalué l'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 lorsqu'il était administré en tant que deuxième dose de rappel à des adultes qui avaient déjà reçu deux doses de SPIKEVAX (original) (100 mcg) de la série de primovaccination et une première dose de rappel de SPIKEVAX (original) (50 mcg). Dans la partie F de l'étude P205, les participants de l'étude ont reçu SPIKEVAX (original) (50 mcg) en tant que deuxième dose de rappel, et ce groupe (partie F) a ensuite servi de groupe de comparaison non contemporain pour le groupe recevant SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 dans le cadre de l'étude.

L'analyse principale de l'immunogénicité était fondée sur l'ensemble évaluable pour l'immunogénicité principal, comprenant les participants ne présentant aucun signe d'infection par le SRAS-CoV-2 au départ (avant la dose de rappel). Dans l'analyse principale, les titres géométriques moyens (TGM) estimés des anticorps neutralisants contre le virus SRAS-VoV-2 original et les IC à 95 % correspondants étaient de 87,9 (72,2, 107,1) et de 2 324,6 (1 921,2, 2 812,7) 28 jours après l'administration des doses de rappel de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 et de SPIKEVAX (original), respectivement. Le rapport des moyennes géométriques (RMG) au jour 29 pour la dose de rappel de SPIKEVAX Original/Omicron BA.4/-5 de 50 mcg et la dose de rappel de SPIKEVAX (original) de 50 mcg était de 6,29 (5,27, 7,51), répondant au critère de supériorité prédéterminé (limite inférieure de l'IC > 1).

Les TGM estimés des anticorps neutralisants (IC à 95 %) contre les variants Omicron BA.4/BA.5, ajustés pour les titres avant le rappel et le groupe d'âge, étaient de 2 747,3 (2 399,2, 3 145,9) et de 436,7 (389,1, 490,0) 28 jours après les doses de rappel de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 et de SPIKEVAX (original), respectivement, tandis que le RMG (IC à 95 %) était de 6,29 (5,27, 7,51), répondant au critère prédéterminé de non-infériorité (limite inférieure de l'IC > 0,667.

14.2.3 <u>SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1)</u>

14.2.3.1 Participants âgés de 18 ans et plus

14.2.3.1.1 Dose de rappel – Immunogénicité

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

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

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

Les TGM estimés des anticorps neutralisants contre le variant Omicron le jour 29 étaient respectivement de 2 479,9 (IC à 95 % : 2 264,5, 2 715,8) et de 1 421,2 (IC à 95 % : 1 283,0, 1 574,4) dans les groupes de deuxièmes doses de rappel du vaccin SPIKEVAX Bivalent (partie G) et du vaccin SPIKEVAX original (partie F), tandis que le rapport des moyennes géométriques (RMG) était de 1,75 (IC à 97,5 % : 1,49, 2,04). Le taux de réaction sérologique (TRS) au variant Omicron était de 100 % (IC à 95 % : 98,9, 100) et 99,2 % (IC à 95 % : 97,2, 99,9), à 29 jours dans le groupe recevant l'ARNm-1273.214 et le groupe recevant l'ARNm-1273, respectivement, et la différence dans les TRS était de 1,5 % (IC à 97,5 % : -1,1, 4,0). Les résultats sont résumés dans le tableau 26.

Tableau 26 - Titres des anticorps neutralisants (DI_{50}) contre l'ancienne souche du SRAS-CoV-2 (D614G) et Omicron – SPIKEVAX Bivalent (ARNm-1273.214) à 50 µg et SPIKEVAX (ARNm-1273) à 50 µg administrés à titre de deuxièmes doses de rappel

	Variant Omicron		**Ancienne souche du SRAS-CoV-2**	
	P205 (partie G)	**P205 (partie F)**	**P205 (partie G)**	**P205 (partie F)**
Anticorps : Titres des AcN (DI_{50}) à l'ENVPs	**SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) ARNm-1273.214 50 µg (N = 334)**	**SPIKEVAX) ARNm-1273 50 µg (N = 260)**	**SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) ARNm-1273.214 50 µg (N = 334)**	**SPIKEVAX ARNm-1273 50 µg (N = 260)**
Avant la dose de rappel, n	334	260	334	260
TGM observé (IC à 95 %)[a]	298,13 (258,75, 343,49)	332.02 (282,05, 390,85)	1 266,74 (1 120,19, 1 432,47)	1 521,00 (1 352,77, 1 710,15)
Jour 29, n	334	260	334	260
TGM observé (IC à 95 %)[a]	2 372,42 (2 070,63, 2 718,20)	1 473,46 (1 270,85, 1 708,38)	5 977,26 (5 321,90, 6 713,32)	5 649,33 (5 056,85, 6 311,23)
HMMG observée (IC à 95 %)[a]	7,96 (7,18, 8,82)	4.44 (3,97, 4,96)	4,72 (4,36, 5,11)	3,71 (3,42, 4,03)
MGMC [TGM estimé] (IC à 95 %)[b]	2 479,89 (2 264,47, 2 715,80)	1 421,24 (1 282,98, 1 574,41)	6 422,32 (5 990,12, 6 885,71)	5 286,63 (4 887,07, 5 718,86)
RMG (IC à 97,5 %)[b]	**1,75 (1,49, 2,04)**		**1,22 (1,08, 1,37)**	
Réaction sérologique, N1	333	258	334	260

Taux de réaction sérologique, n (%)[c]	333 (100)	256 (99,2)	334 (100)	260 (100)
IC à 95 %[d]	(98,9, 100,0)	(97,2, 99,9)	(98,9, 100,0)	(98,6, 100,0)
Différence dans les taux de réaction sérologique (97,5 %)[e]	**1,5 (-1,1, 4,0)**		**0**	

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

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

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

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

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

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

14.2.3.2 Persistance des anticorps de la dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) à trois mois

Les participants de la partie G de l'étude P205 ont été inscrits séquentiellement pour recevoir 50 microgrammes de SPIKEVAX (original) (n = 376) ou de SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.1 (n = 437) à titre de deuxièmes doses de rappel. Chez les participants qui n'avaient jamais été infectés par le virus SRAS-CoV-2 avant le rappel, SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.1 a induit des titres d'anticorps neutralisants contre le variant Omicron BA.1 (TGM observés) qui étaient significativement plus élevés (964,4 [834,4, 1 114,7]) que ceux notés avec SPIKEVAX (original) (624,2 [533,1, 730,9]) et qui étaient semblables à ceux observés avec les doses de rappel contre l'ancienne souche du SRAS-CoV-2 à trois mois

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

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

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

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

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

14.2.3.3 Enfants âgés de 6 mois à 5 ans

14.2.3.3.1 Série de primovaccination – Efficacité (à la date limite de collecte des données du 5 décembre 2022)

La partie 1 de l'étude P306 est un essai clinique ouvert de phase 3 visant à évaluer l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) chez des enfants âgés de 6 mois à 5 ans. Les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SRAS-CoV-2 dans les 90 jours suivant la vaccination à l'étude ont été exclus de l'étude. Au total, 179 participants ont été inscrits pour recevoir deux doses de SPIKEVAX bivalent (Original/Omicron BA.1) (25 mcg par dose, ARNm-1273.214 [12,5 mcg d'élasoméran et 12,5 mcg d'imélasoméran] à un mois d'intervalle. Parmi les 179 participants, 142 avaient reçu deux doses au moment de la collecte des données, dont 108 ayant été suivis pendant au moins 28 jours après la dose 2.

L'efficacité chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans est fondée sur une comparaison des réponses immunitaires dans ce groupe d'âge dans la partie 1 de l'étude P306, par rapport aux enfants âgés de 6 mois à 5 ans ayant reçu une série de primovaccination par SPIKEVAX (original) (25 mcg par dose) dans l'étude P204.

Dans la partie 1 de l'étude P306, on a évalué les concentrations des anticorps neutralisants dirigés contre un pseudovirus exprimant la protéine du spicule (D614G) du SRAS-CoV-2 original et contre un pseudovirus exprimant la protéine du spicule du variant Omicron BA.1. Les analyses principales de l'immunogénicité ont comparé les rapports des concentrations géométriques moyennes (CGM) des titres du vaccin SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) 28 jours après la dose 2 avec ceux du vaccin SPIKEVAX (original) après la dose 2. Les analyses des rapports des CGM ont montré que ceux-ci satisfaisaient aux critères de réussite prédéfinis pour la supériorité contre la souche Omicron BA.1 et à ceux de non-infériorité contre la souche originale (tableau 27).

Tableau 27 – Résumé des rapports des concentrations géométriques moyennes 28 jours après la dose 2 avec le vaccin SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) ou le vaccin SPIKEVAX (original) chez les participants âgés de 6 mois à 5 ans – Ensemble conforme au protocole d'évaluation de l'immunogénicité*

Essai	Vaccin bivalent (Original et Omicron BA.1) N = 71 CGM[a] (IC à 95 %)	Vaccin de Moderna contre la COVID-19 N = 632 CGM[a] (IC à 95 %)	RMG[a] (vaccin bivalent [Original et Omicron BA.1]/vaccin de Moderna contre la COVID-19) (IC à 97,5 %)	A rempli les critères de réussite
Omicron BA.1	1 889,7 (1 520,4, 2 348,7)	74,3 (68,5, 80,8)	25,4 (20,1, 32,1)	Critère de la limite inférieure de l'IC à 95 % > 1 : Oui[b]
SRAS-CoV-2 original (D614G)	1 432,9 (1 173,4, 1 749,7)	1 732,5 (1 620,9, 1 851,8)	0,8 (0,7, 1,0)	Critère de la limite inférieure de l'IC à 95 % > 0,667 : Oui[c]

* L'ensemble conforme au protocole d'évaluation de l'immunogénicité comprenait tous les sujets ayant reçu les doses prévues du vaccin à l'étude conformément au calendrier, disposant de données sur les anticorps neutralisants au jour 57 et n'ayant commis aucune déviation majeure du protocole influant sur les données clés ou critiques.

[a] Les taux d'anticorps ayant subi une transformation logarithmique sont analysés à l'aide du modèle de covariance ANCOVA, avec la variable groupe (enfants dans l'étude P306 et dans l'étude P204) comme variable fixe, ajustée selon le groupe d'âge (deux groupes d'âge : 6 à 23 mois et 2 à 5 ans) et le statut initial pour l'infection par le SRAS-CoV-2. Les coefficients pour les moyennes des moindres carrés (MC) utilisent les marges par niveau. Les moyennes des MC, la différence des moyennes des MC et l'IC à 95 % qui en résultent sont ramenés à l'échelle originale pour la présentation.

[b] La supériorité est établie si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le rapport des CGM est > 1.

[c] La non-infériorité est établie si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le rapport des CGM est ≥ 0,667.

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

14.2.4 SPIKEVAX (Original)

14.2.4.1 Participants âgés de 18 ans

14.2.4.1.1 Série de primovaccination – Efficacité (à la date limite de collecte des données du 21 novembre 2020)

L'analyse du critère d'efficacité principal dans l'étude COVE (P301) comprenait 28 207 participants âgés de 18 ans et plus (14 134 dans le groupe recevant SPIKEVAX et 14 073 dans le groupe recevant le placebo). Au moment de l'analyse finale du critère d'efficacité principal, les participants avaient été suivis pour détecter la maladie COVID-19 symptomatique pendant une durée médiane de 2 mois après la deuxième dose, ce qui correspond à 3 304,9 personnes-années dans le groupe recevant SPIKEVAX contre la COVID-19 et 3 273,7 personnes-années dans le groupe recevant le placebo.

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

l'analyse du critère d'efficacité principal, il y avait un total de 30 cas sévères de COVID-19 survenus dans le groupe recevant le placebo à partir de 14 jours après la dose 2, selon l'évaluation du comité d'adjudication. Aucun cas sévère de COVID-19 n'a été signalé dans le groupe recevant SPIKEVAX.

14.2.4.1.2 Dose de rappel - Immunogénicité

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

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

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

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

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

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

* L'ensemble conforme au protocole d'évaluation de l'immunogénicité incluait tous les sujets pour lesquels on disposait à la fois d'échantillons d'analyse de l'immunogénicité de référence (ou du jour 1 de la partie B de l'étude P201) et d'échantillons d'analyse de l'immunogénicité post-vaccination, qui ne présentaient pas d'infection par le SRAS-CoV-2 au début de l'étude (ou au jour 1 de la partie B de l'étude P201), qui n'avaient pas de déviation majeure du protocole ayant une influence sur leur réponse immunitaire et pour lesquels une évaluation de l'immunogénicité post-injection avait été réalisée au moment d'évaluation principal (jour 29 pour la partie B de l'étude P201 et jour 57 pour l'étude P301).
[a] Nombre de sujets pour lesquels aucune donnée n'était manquante au moment d'évaluation correspondant.
[b] Le plan d'analyse statistique prévoyait un modèle d'analyse de covariance pour l'estimation de la moyenne géométrique des titres ajustant pour les différences de groupes d'âge (< 65 ans, ≥ 65 ans).
[c] La comparabilité des données d'immunogénicité (« immunobridging ») est établie si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est > 0,67 et si l'estimation ponctuelle du rapport des MGMC est ≥ 1,0.
Remarque : Les titres d'anticorps < à la limite inférieure de quantification (LIQ) sont remplacés par 0,5 × LIQ. Les titres > à la limite supérieure de quantification (LSQ) sont remplacés par la LSQ si aucune valeur réelle n'est disponible.
MGMC = moyenne géométrique par la méthode des moindres carrés
RMG = rapport des moyennes géométriques

14.2.4.2 Adolescents âgés de 12 à 17 ans

14.2.4.2.1 Série de primovaccination – Efficacité (à la date limite de collecte des données du 8 mai 2021)

L'innocuité, l'efficacité et l'immunogénicité du vaccin chez des participants âgés de 12 à 17 ans ont été évaluées dans le cadre de l'étude P203, un essai clinique de phase 2/3 randomisé, à l'insu de l'observateur et contrôlé par placebo encore en cours. Les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SRAS-CoV-2 ont été exclus de l'étude. Un total de 3 732 participants ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir deux doses de SPIKEVAX ou deux doses de solution saline placebo, à 28 jours d'intervalle. Les participants seront suivis pour les évaluations de l'innocuité et de l'efficacité jusqu'à un an après la deuxième dose.

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

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

14.2.4.2.2 Dose de rappel – Immunogénicité

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

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

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

Les analyses principales d'immunogénicité du rapport des CGM et de la différence des taux de réponse sérologique après la dose de rappel dans l'étude P203 par rapport à après la série de primovaccination dans l'étude P301 ont satisfait aux critères de réussite prédéterminés de comparabilité des données d'immunogénicité. La réponse sérologique pour un participant était définie comme l'obtention d'une augmentation ≥ 4 fois la concentration d'anticorps neutralisants par rapport au départ (avant la première dose de la série de primovaccination dans l'étude P301 et l'étude P203). Ces analyses sont résumées dans le tableau 29).

Tableau 29 – Comparaison de la concentration géométrique moyenne et du taux de réponse sérologique contre un pseudovirus exprimant la protéine de spicule du SRAS-CoV-2 28 jours après l'administration d'une dose de rappel dans le cadre de l'étude P203 (participants âgés de 12 à 17 ans) *vs* 28 jours après la fin de la série de primovaccination dans le cadre de l'étude P301 (participants âgés de 18 à 25 ans) – ensembles conformes au protocole d'évaluation de l'immunogénicité

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Une analyse descriptive a évalué les taux de réponse sérologique à l'aide de la concentration d'anticorps neutralisants avant l'administration de la dose de rappel chez les participants de l'étude P203. Le taux de réponse sérologique à la dose de rappel, la réponse sérologique étant définie comme une augmentation d'au moins 4 fois par rapport à la concentration avant le rappel, était de 96,5 %. Dans cette analyse post hoc, la différence entre les taux de réponse sérologique était de -2,8 % (96,5 % dans l'étude P203 – 99,3 % dans l'étude P301) avec un IC à 95 % de (-5,9, -0,6).

14.2.4.3 Enfants âgés de 6 à 11 ans

14.2.4.3.1 Série de primovaccination – Immunogénicité et efficacité (à la date limite de collecte des données du 10 novembre 2021)

L'innocuité, l'efficacité et l'immunogénicité chez les participants âgés de 6 à 11 ans ont été évaluées dans le cadre de la partie 2 de l'étude P204, un essai clinique de phase 2/3 randomisé, à l'insu de l'observateur et contrôlé par placebo encore en cours. Les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SRAS-CoV-2 dans les deux semaines précédant la vaccination de l'étude ont été exclus de l'étude. Un total de 4 016 participants ont été randomisés selon un rapport 3:1 pour recevoir deux doses (0,25 mL, 50 mcg) de SPIKEVAX ou deux doses de placebo, à 28 jours d'intervalle. Les participants seront suivis pour les évaluations de l'innocuité et de l'efficacité jusqu'à un an après la deuxième dose. Dans la partie 2, la durée médiane de suivi à la date limite de collecte des données, le 10 novembre 2021, était de 82 jours après la dose 1 et de 51 jours après la dose 2.

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

Une analyse de comparabilité des données d'immunogénicité évaluant les titres d'anticorps neutralisants 50 % du SRAS-CoV-2 et les taux de réponse sérologique 28 jours après la dose 2 a été réalisée dans un sous-ensemble d'enfants âgés de 6 à 11 ans de l'étude pédiatrique (étude P204; N = 320) et chez les participants âgés de 18 à 25 ans de l'étude d'efficacité de phase 3 (étude P301; N = 295). Les sujets ne présentaient initialement aucun signe immunologique ou virologique d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2. Le RMG des titres d'anticorps neutralisants chez les enfants âgés de 6 à 11 ans à celui des sujets âgés de 18 à 25 ans était de 1 239 (IC à 95 % : 1 072, 1 432). La différence des taux de réponse sérologique était de 0,1 % (IC à 95 % : -1,9, 2,1). Les critères de non-infériorité (limite inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG > 0,67 et limite inférieure de l'IC à 95 % pour la différence des taux de réponse sérologique > -10 %) ont été respectés (voir le tableau 30).

Tableau 30 – Analyse d'immunogénicité, titres géométriques moyens d'anticorps neutralisants (DI_{50}), étude P204 et étude P301 – Comparaison entre les enfants âgés de 6 à < 12 ans et les participants âgés de 18 à 25 ans

	Étude P204 6 ans à < 12 ans SPIKEVAX 50 mcg N = 320	**Étude P301 18 à ≤ 25 ans SPIKEVAX 100 mcg N = 295**
TGM initial	9,250	9,285
TGM observé au jour 57	1 610,203	1 299,855

RMG au jour 57 (étude P204 *vs* P301; basé sur un modèle)(IC à 95 %)[a]	1,239 (1,072, 1,432)	
Participants ayant obtenu une réponse sérologique, %[b] au jour 57	99,1	99,0
Différence des taux de réponse sérologique (étude P204 *vs* P301), % (IC à 95 %)[c]	0,1 (-1,9, 2,1)	

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

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

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

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

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

14.2.4.3.2 Dose de rappel - Immunogénicité

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

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

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

Les analyses principales d'immunogénicité du rapport des CGM et de la différence des taux de réponse sérologique après la dose de rappel dans l'étude P204 par rapport à après la série de primovaccination dans l'étude P301 ont satisfait aux critères de réussite prédéterminés de comparabilité des données d'immunogénicité. La réponse sérologique pour un participant était définie comme l'obtention d'une augmentation ≥ 4 fois la concentration d'anticorps neutralisants par rapport au départ (avant la première dose de la série de primovaccination dans l'étude P204 et l'étude P301). Ces analyses sont résumées dans le tableau 31).

Tableau 31 – Comparaison de la concentration géométrique moyenne et du taux de réponse sérologique contre un pseudovirus exprimant la protéine de spicule du SRAS-CoV-2 28 jours après l'administration d'une dose de rappel dans le cadre de l'étude P204 (participants âgés de 6 à 11 ans) *vs* 28 jours après la fin de la série de primovaccination dans le cadre de l'étude P301 (participants âgés de 18 à 25 ans) – ensembles conformes au protocole d'évaluation de l'immunogénicité

Étude P204* Dose de rappel N[a] = 95	Étude P301† Série de primovaccination N[a] = 294		A rempli les critères de réussite
CGM (IC à 95 %)	**CGM (IC à 95 %)**	**Rapport des CGM (Étude P203/Étude P301)**	
5 848 (5 000, 6 839)	1 400 (1 273, 1 541)	4,2 (3,5, 5,0)	Oui[b]
Réponse sérologique[c] n/N1 (%) (IC à 95 %)[d]	**Réponse sérologique[c] n/N1 (%) (IC à 95 %)[d]**	**Différence des taux de réponse sérologique (Étude P204 – Étude P301) % (IC à 95 %)[e]**	
88/88 (100) (95,9, 100)	292/294 (99,3) (97,6, 99,9)	0,7 (-3,5, 2,4)	Oui[f]

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

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

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

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

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

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

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

[d] L'IC à 95 % est calculé à l'aide de la méthode de Clopper-Pearson.
[e] L'IC à 95 % est calculé à l'aide des limites de confiance de Miettinen-Nurminen (score).
[f] La comparabilité des données d'immunogénicité (« immunobridging ») est établie si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % est ≥ -10 %.
Remarque : Les titres d'anticorps < à la limite inférieure de quantification (LIQ) sont remplacés par 0,5 × LIQ. Les titres > à la limite supérieure de quantification (LSQ) sont remplacés par la LSQ si aucune valeur réelle n'est disponible.

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

14.2.4.4 Enfants âgés de 6 mois à 5 ans

14.2.4.4.1 Série de primovaccination – Immunogénicité et efficacité (à la date limite de collecte des données du 21 février 2022)

L'innocuité, l'efficacité et l'immunogénicité du vaccin chez des participants âgés de 6 mois à 5 ans ont été évaluées dans le cadre de la partie 2 de l'étude P204, un essai clinique de phase 2/3 à répartition aléatoire, à l'insu de l'observateur et contrôlé par placebo encore en cours mené auprès d'enfants en bonne santé âgés de 6 mois à 11 ans. L'étude a inscrit les enfants dans trois groupes d'âge : 6 à 11 ans ; 2 à 5 ans ; et 6 à 23 mois. Les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SRAS-CoV-2 au cours des deux semaines précédant la vaccination à l'étude ont été exclus de l'étude.

Un total de 6 403 participants âgés de 6 mois à 5 ans ont été randomisés selon un rapport de 3:1 pour recevoir 2 doses (25 mcg) de SPIKEVAX (n = 4 802) ou de placebo en solution saline (n = 1 601) à 28 jours d'intervalle. Les participants seront suivis pour les évaluations de l'efficacité et de l'innocuité jusqu'à un an après la deuxième dose. Dans la partie 2, la durée médiane du suivi à la date limite du 21 février 2022 était de 71 jours pour les participants âgés de 2 à 5 ans et de 68 jours pour les participants âgés de 6 à 23 mois.

Immunogénicité

L'efficacité chez les participants de 6 mois à 5 ans est basée principalement sur une comparaison des réponses immunitaires dans ce groupe d'âge avec celles des adultes de 18 à 25 ans. Une analyse de comparabilité des données d'immunogénicité (« immunobridging ») évaluant les titres d'anticorps neutralisant 50 % du SRAS-CoV-2 et les taux de réponse sérologique 28 jours après la dose 2 a été réalisée dans un sous-ensemble aléatoire d'enfants âgés de 6 mois à 5 ans de l'étude pédiatrique P204 et chez les participants âgés de 18 à 25 ans de l'étude d'efficacité de phase 3 P301. Les sujets ne présentaient initialement aucun signe immunologique ou virologique d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 (groupe appelé « ensemble conforme au protocole d'évaluation de l'immunogénicité). Des réponses immunitaires non inférieures évaluées selon la moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisant 50 % et les taux de réponse sérologique ont été démontrés après avoir comparé les enfants âgés de 2 à 5 ans avec les participants âgés de 18 à 25 ans et les enfants âgés de 6 mois à < 2 ans (Tableau 32).

Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, la comparaison des réponses des anticorps neutralisants au jour 57 dans le sous-ensemble conforme au protocole d'évaluation de l'immunogénicité avec celles des adultes âgés de 18 à 25 ans a démontré un RMG de 1,014 (IC à 95 % : 0,881, 1,167), satisfaisant aux critères de réussite prédéfinis de non-infériorité (c.-à-d. limite inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG ≥ 0,67 ; estimation ponctuelle ≥ 0,8). La différence des taux de réponse sérologique (TRS) entre les enfants et les adultes était de 0,4 % (IC à 95 % : 2,7, 1,5), satisfaisant également au critère de réussite prédéfini de non-infériorité (limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence des TRS ≥ -10 %; estimation ponctuelle de la différence des TRS ≥ -5 %).

Pour les nourrissons et les tout-petits âgés de 6 mois à 2 ans, la comparaison des réponses des anticorps neutralisants au jour 57 dans le sous-ensemble conforme au protocole d'évaluation de l'immunogénicité avec celles des adultes âgés de 18 à 25 ans a démontré un RMG de 1,280 (IC à 95 % : 1,115, 1,470), satisfaisant aux critères de réussite prédéfinis de non-infériorité (c.-à-d. limite inférieure de l'IC à 95 % pour le RMG ≥ 0,67 ; estimation ponctuelle ≥ 0,8). La différence des TRS entre les nourrissons/tout-petits et les jeunes adultes était de 0,7 % (IC à 95 % : -1,0, 2,5), satisfaisant également au critère de réussite prédéfini de non-infériorité (limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence des taux de TRS ≥ 10 %).

Tableau 32 – Analyse de l'immunogénicité, concentration géométrique moyenne des anticorps neutralisants, étude P204 et étude P301 – Comparaison des enfants âgés de 6 mois à 5 ans et des participants âgés de 18 à 25 ans

	Étude P204 6 mois à < 2 ans SPIKEVAX 25 mcg N = 230	**Étude P301 2 à 5 ans SPIKEVAX 25 mcg N = 264**	**Étude P301 18 à ≤ 25 ans SPIKEVAX 100 mcg N = 291**
TGM initial	7,9	7,7	11,1
TGM observé au jour 57	1 780,658	1 410,015	1 390,781
RMG au jour 57 (étude P204 *vs* P301; basé sur un modèle)(IC à 95 %)[a]	1,280	1,014	
Participants ayant obtenu une réponse sérologique, %[b] au jour 57	(1,115, 1,470)	(0,881, 1,167)	n/a
Différence des taux de réponse sérologique (étude P204 *vs* P301), % (IC à 95 %)[c]	100	98,9	99,3

Abréviations : IC = intervalle de confiance; RMG = rapport des moyennes géométriques; TGM = titre géométrique moyen (noté comme observé ou basé sur un modèle, qui est estimé par la moyenne géométrique des moindres carrés [MC]).
[a] Les taux d'anticorps ayant subi une transformation logarithmique sont analysés à l'aide d'un modèle ANCOVA avec la variable groupe (enfants dans l'étude P204 et jeunes adultes dans l'étude P301) comme effet fixe. Les moyennes des MC, la différence des moyennes des MC et l'IC à 95 % qui en résultent sont ramenés à l'échelle originale pour la présentation.
[b] Une réponse sérologique positive chez les participants est définie comme une variation produisant une valeur au moins 4 fois supérieure à la LIQ ou une augmentation d'au moins 4 fois si la valeur de départ était égale ou supérieure à la LIQ. Les pourcentages sont basés sur le nombre de participants dont les données n'étaient pas manquantes au départ et au moment d'évaluation correspondant.
[c] L'IC à 95 % est calculé au moyen des limites de confiance de Miettinen-Nurminen (score).

Efficacité

Une analyse descriptive de l'efficacité évaluant les cas confirmés de COVID-19 qui se sont accumulés jusqu'à la date limite de collecte des données du 21 février 2022, a été réalisée chez 5 476 participants ayant reçu deux doses de SPIKEVAX ou de placebo, et dont le statut initial du SRAS-CoV-2 était négatif (groupe appelé « ensemble conforme au protocole d'évaluation de l'efficacité ») (participants âgés de 6 à

23 mois : 1 511 participants dans le groupe recevant le vaccin et 513 dans le groupe placebo; participants âgés de 2 à 5 ans, 2 594 dans le groupe recevant le vaccin, 858 dans le groupe placebo).

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

Les données d'efficacité chez les enfants âgés de 2 à 5 ans et les enfants âgés de 6 à 23 mois sont présentées dans le tableau 33 et le Tableau 34, respectivement. Aucun cas de COVID-19 grave n'a été signalé dans l'étude.

Tableau 33 – Analyse de l'efficacité : COVID-19 et infections par le SRAS-CoV-2 chez les participants âgés de 2 à 5 ans à partir du jour 14 suivant la dose 2 – Ensemble conforme au protocole d'évaluation de l'efficacité

	SPIKEVAX N = 2 594		**Placebo** N = 858		**% d'efficacité du vaccin (IC à 95 %)***
	Cas (n)	**Taux d'incidence de la COVID-19 pour 1 000 personnes-années**	**Cas (n)**	**Taux d'incidence de la COVID-19 pour 1 000 personnes-années**	
Cas de COVID-19 – définition 1[a]	71	103 761	43	193 528	46,4 (19,8, 63,8)
Cas de COVID-19 – définition 2[b]	119	175 023	61	276 980	36,8 (12,5, 54,0)

Voir la fin du tableau 19 pour les notes de bas de page.

Tableau 34 – Analyse de l'efficacité : COVID-19 et infections par le SRAS-CoV-2 chez les participants âgés de 6 à 23 mois à partir du jour 14 suivant la dose 2 – Ensemble conforme au protocole d'évaluation de l'efficacité

	SPIKEVAX N = 1 511		**Placebo** N = 513		**% d'efficacité du vaccin (IC à 95 %)***
	Cas (n)	**Taux d'incidence de la COVID-19 pour 1 000 personnes-années**	**Cas (n)**	**Taux d'incidence de la COVID-19 pour 1 000 personnes-années**	
Cas de COVID-19 – définition 1[a]	37	99 981	18	146 042	31,5 (-27,7, 62,0)
Cas de COVID-19 – définition 2[b]	51	138 239	34	279 822	50,6 (21,4, 68,6)

N = nombre de participants à risque 14 jours après la dose 1 pour un critère d'évaluation particulier de l'efficacité.
* Efficacité du vaccin définie comme 1 - rapport des taux d'incidence (SPIKEVAX p/r au placebo). L'IC à 95 % du rapport est calculé au moyen de la méthode exacte en fonction du nombre total de cas, ajusté en fonction des personnes-années.
[a] Le participant doit avoir éprouvé au moins deux des symptômes systémiques suivants : fièvre (≥ 38 °C/≥ 100,4 °F), frissons, myalgie, céphalées, mal de gorge, apparition nouvelle d'un trouble olfactif ou du goût; ou, le participant a ressenti au moins un des signes/symptômes respiratoires suivants : toux, essoufflement ou difficulté à respirer; ou, signes cliniques ou radiologiques de pneumonie; et le participant a obtenu au moins un écouvillonnage du nasopharynx (NP), un écouvillonnage nasal ou un échantillon de salive (ou un échantillon respiratoire en cas d'hospitalisation) positif pour le SRAS-CoV-2 selon le test RT-PCR.

[b] Présence d'au moins un des symptômes d'une liste de symptômes de la COVID-19 et écouvillonnage du NP ou échantillon de salive positif pour le SRAS-CoV-2 selon le test RT-PCR. Les symptômes figurant sur la liste étaient une fièvre (température > 38 °C/≥ 100,4 °F), ou des frissons, une toux, un essoufflement ou des difficultés respiratoires, de la fatigue, des douleurs musculaires ou corporelles, des céphalées, une récente perte de goût ou d'odorat, un mal de gorge, une congestion ou un écoulement nasal, des nausées, ou des vomissements ou de la diarrhée.

14.2.4.5 Dose de rappel

L'efficacité d'une dose de rappel de 10 mcg de SPIKEVAX chez les participants âgés de 6 mois à 5 ans est fondée sur une comparaison des réponses immunitaires, évaluées selon la concentration des anticorps neutralisants contre un pseudovirus exprimant la protéine de spicule du SRAS-CoV-2 d'un isolat USA_WA1/2020 portant la mutation D614G, après la dose de rappel chez les participants âgés de 6 mois à 5 ans dans l'étude P204 et après la série de primovaccination chez les adultes âgés de 18 à 25 ans dans l'étude pivot P301 menée chez les adultes.

Dans une phase ouverte de l'étude P204, les participants âgés de 6 mois à 5 ans ont reçu une seule dose de rappel de SPIKEVAX (original) (10 microgrammes d'ARNm) au moins 6 mois après la fin d'une série de primovaccination par SPIKEVAX (original) (deux doses à 1 mois d'intervalle). La population de l'analyse de principale de l'immunogénicité comprenait 56 participants recevant la dose de rappel dans l'étude P204 ainsi qu'un sous-ensemble aléatoire de 295 participants âgés de 18 à 25 ans dans l'étude menée chez les adultes qui avaient complété la primovaccination avec deux doses de SPIKEVAX à 1 mois d'intervalle. Les participants des études P301 et P204 inclus dans la population de l'analyse n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'infection par le SRAS-CoV-2 avant la première dose de la série de primovaccination et avant la dose de rappel, respectivement. Chez les 56 participants de la population de l'analyse principale de l'immunogénicité, l'âge médian à la réception de la dose de rappel était de 2,3 ans (plage de 1,4 à 5,6 ans).

Les analyses principales de l'immunogénicité selon le rapport des CGM et la différence des taux de réponse sérologique après la dose de rappel dans l'étude P204 comparativement à la période suivant la série de primovaccination dans l'étude P301 ont satisfait aux critères de réussite prédéfinis de l'immunogénicité (« immunobridging »). La réponse sérologique pour un participant était définie comme l'obtention d'une augmentation ≥ 4 fois de la concentration d'anticorps neutralisants par rapport au départ (avant la première dose de la série de primovaccination dans cette étude et l'étude menée chez les adultes). Ces analyses sont résumées dans le tableau 35.

Tableau 35 – Comparaison de la CGM et du taux de réponse sérologique contre un pseudovirus exprimant la protéine de spicule du SRAS-CoV-2 28 jours après l'administration d'une dose de rappel (enfants âgés de 17 mois à 5 ans) *vs* 28 jours après la fin de la série de primovaccination (participants âgés de 18 à 25 ans) – ensembles conformes au protocole d'évaluation de l'immunogénicité

6 mois – 5 ans* Dose de rappel N[a] = 56 CGM (IC à 95 %)	Étude menée chez les adultes Série de primovaccination N[a] = 294 CGM (IC à 95 %)	Rapport des CGM (6 mois – 5 ans/étude menée chez les adultes)	A rempli les critères de réussite
5 713 (4 604, 7 089)	1 400 (1 275, 1 539)	4,1 (3,2, 5,2)	Oui[b]

6 mois – 5 ans* Dose de rappel Réponse sérologique[c] n/N1 (%) (IC à 95 %)[d]	Étude menée chez les adultes Série de primovaccination Réponse sérologique[c] n/N1 (%) (IC à 95 %)[d]	Différence des taux de réponse sérologique (6 mois – 5 ans/étude menée chez les adultes) % (IC à 95 %)[e]	A rempli les critères de réussite
53/53 (100) (93,3, 100,0)	292/294 (99,3) (97,6, 99,9)	0,7 (-6,1, 2,4)	Oui[f]

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

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

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

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

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

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

n = nombre de participants ayant obtenu une réponse sérologique 28 jours après la dose de rappel pour cette étude ou 28 jours après la dose 2 pour l'étude menée chez les adultes.

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

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

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

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

Dans une analyse descriptive, le taux de réponse sérologique à la dose de rappel chez les participants âgés de 17 mois à 5 ans, la réponse sérologique étant définie comme une augmentation d'au moins 4 fois par rapport à la concentration avant le rappel, était de 94,6 %. La différence dans les taux de réponse sérologique (participants de cette étude moins participants de l'étude menée chez les adultes) dans cette analyse post hoc était de -4,7 % (IC à 95 % : -14,0, -0,9).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce vaccin.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

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

Génotoxicité : Le SM-102, un composant lipidique exclusif de SPIKEVAX, SPIKEVAX Bivalent, SPIKEVAX Bivalent Original/Omicron BA.4/5 et SPIKEVAX XBB.1.5, n'est pas génotoxique dans les tests de mutagénicité sur bactéries et les tests d'aberrations chromosomiques sur les lymphocytes de sang périphérique humain. Deux tests du micronoyau *in vivo* avec exposition par voie intraveineuse ont été effectués avec des traitements à base d'ARNm utilisant la même formulation de nanoparticule lipidique (NPL) que celle de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1). Les résultats équivoques observés à des concentrations systémiques élevées étaient probablement attribuables à la formation de micronoyaux liés à une élévation de la température corporelle induite par une réponse inflammatoire systémique attribuable à la NPL. Le risque génotoxique pour les humains est considéré comme faible en raison d'une exposition systémique minimale à la suite de l'administration intramusculaire, d'une durée d'exposition limitée et de résultats *in vitro* négatifs.

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

SPIKEVAX[MD] XBB.1.5
[Vaccin ARNm contre la COVID-19, monovalent (sous-variant Omicron XBB.1.5)]

Andusoméran Vaccin ARNm, dispersion pour injection intramusculaire

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **SPIKEVAX XBB.1.5**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce vaccin. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SPIKEVAX XBB.1.5**.

Pourquoi SPIKEVAX XBB.1.5 est-il utilisé?
SPIKEVAX XBB.1.5 est un vaccin utilisé pour prévenir la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le virus SRAS-CoV-2. SPIKEVAX peut être administré aux personnes âgées de 6 mois et plus.

L'innocuité et l'efficacité de SPIKEVAX XBB.1.5 vaccin ARNm pour les personnes âgées de 6 mois et plus ont été déduites des études ayant évalué une série de primovaccination et une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original/Omicron BA.1) chez des enfants âgés de 6 mois à 5 ans, des études sur l'administration d'une dose de rappel de SPIKEVAX Bivalent (Original / Omicron BA.1) chez des personnes âgées de 18 ans et plus, ainsi que de données provenant d'études ayant évalué la série de la primovaccination et la vaccination de rappel par SPIKEVAX.

Comment SPIKEVAX XBB.1.5 agit-il?
SPIKEVAX XBB.1.5 agit en incitant l'organisme à produire sa propre protection (anticorps) contre le SRAS-CoV-2, le virus qui cause l'infection COVID-19. SPIKEVAX XBB.1.5 utilise une molécule appelée acide ribonucléique messager (ARNm) pour fournir toutes les instructions dont les cellules du corps ont besoin pour fabriquer des anticorps afin d'aider à combattre le virus qui cause la COVID-19. Le vaccin est administré par injection à l'aide d'une aiguille dans le haut du bras.

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

Comme pour tout vaccin, SPIKEVAX XBB.1.5 peut ne pas protéger complètement tous les individus qui le reçoivent. Même après avoir reçu le vaccin, continuez à suivre les recommandations des représentants locaux de la santé publique pour prévenir la propagation de la COVID-19.

Quels sont les ingrédients dans SPIKEVAX XBB.1.5?
Ingrédients médicinaux : Andusoméran (ARNm)

Ingrédients non médicinaux :
- 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC),
- acide acétique,
- cholestérol,
- PEG2000 DMG (1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000),
- SM-102 (heptadécane-9-yl 8-((2-hydroxyéthyl) (6-oxo-6-(undécyloxy) hexyl) amino) octanoate)

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

SPIKEVAX XBB.1.5 est disponible sous les formes posologiques suivantes :
Une dispersion de couleur blanche à blanc cassé pour injection, fournie dans un flacon multidose.

Ne prenez pas SPIKEVAX XBB.1.5 si :
- vous êtes allergique à la substance active ou à tout autre ingrédient de ce vaccin (voir la section Quels sont les ingrédients dans SPIKEVAX XBB.1.5?);
- vous avez eu une réaction allergique à une dose précédente de SPIKEVAX;
- vous présentez actuellement des symptômes qui pourraient être dus à la COVID-19. Discutez de vos symptômes et d'un test éventuel de dépistage de la COVID-19 avec votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé vous dira quand vous serez en mesure de recevoir le vaccin.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SPIKEVAX XBB.1.5, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :
- vous avez des allergies;
- vous avez eu des problèmes après l'administration de SPIKEVAX, comme une réaction allergique ou des problèmes respiratoires;
- vous avez un système immunitaire affaibli en raison d'une affection médicale ou prenez un médicament qui affecte votre système immunitaire;
- vous avez un problème de saignement, avez facilement des ecchymoses (bleus) ou prenez un médicament qui éclaircit le sang (anticoagulant);
- vous avez une forte fièvre ou une infection grave;
- vous souffrez d'une maladie grave;
- vous avez déjà eu des épisodes de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et/ou de péricardite (inflammation de l'enveloppe entourant le cœur);
- vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.

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

Les données sur l'utilisation de SPIKEVAX XBB.1.5 avec d'autres vaccins sont limitées. Informez votre professionnel de la santé si vous avez récemment reçu un autre vaccin.

Comment prendre SPIKEVAX XBB.1.5 :
- Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière vous injecteront le vaccin dans un muscle (injection intramusculaire) dans le haut du bras.
- Pendant et après chaque injection du vaccin, votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière vous surveilleront pendant environ 15 minutes pour détecter les signes d'une réaction allergique.

Dose habituelle :

- 12 ans et plus : Une (1) dose de SPIKEVAX XBB.1.5 représente 50 microgrammes.
- 5 à 11 ans : Une (1) dose de SPIKEVAX XBB.1.5 représente 25 microgrammes.
- 6 mois à 4 ans :
    - *Si l'enfant n'a pas déjà été vacciné :* Deux (2) doses de SPIKEVAX XBB.1.5 de 25 microgrammes chacune.
    - *Si l'enfant a déjà reçu une ou plusieurs doses d'un vaccin contre la COVID-19* : Une (1) dose de SPIKEVAX XBB.1.5 représente 25 microgrammes.

Surdosage :

En cas de surdose présumée de SPIKEVAX XBB.1.5, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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

Quels effets secondaires peuvent être associés à SPIKEVAX XBB.1.5?
Comme pour tous les vaccins, SPIKEVAX XBB.1.5 peut causer des effets secondaires.

Les effets secondaires suivants sont des effets secondaires courants ou très courants de SPIKEVAX XBB.1.5. La plupart de ces effets secondaires sont légers et ne durent pas longtemps. Informez votre médecin si vous présentez des effets secondaires qui vous gênent :

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

Des réactions allergiques non sévères (p. ex., éruption cutanée, démangeaison, urticaire, gonflement du visage), des réactions allergiques sévères, un érythème polymorphe (des zones rouges de forme ronde sur la peau) et des paralysies faciales ou paralysies de Bell ont été signalées avec l'administration de SPIKEVAX.

Une myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et une péricardite (inflammation de l'enveloppe entourant le cœur) ont été signalées après l'administration de SPIKEVAX. Après la vaccination, vous devez être attentif aux signes de myocardite et de péricardite, tels que l'essoufflement, les palpitations et les douleurs thoraciques, et consulter immédiatement un médecin s'ils surviennent. Ces affections peuvent apparaître quelques jours seulement après la vaccination et

sont survenues principalement dans les 14 jours suivant la vaccination. Elles ont été observées plus souvent chez les jeunes hommes et plus souvent après la deuxième dose qu'après la première. La plupart des cas de myocardite et de péricardite se rétablissent. Certains cas ont nécessité des soins intensifs et des cas mortels ont été observés.

Cette liste ne comprend pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez SPIKEVAX XBB.1.5. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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

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

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

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

Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

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

Si vous souhaitez obtenir des informations sur l'atténuation des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et Moderna Biopharma Canada Corp. ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

Pour les professionnels de la santé : Si un patient ressent un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez remplir le formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) approprié selon votre province ou territoire (https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html) et l'envoyer à votre unité de santé locale.

Entreposage :
Votre médecin ou votre pharmacien sont responsables d'entreposer, de fournir et d'administrer SPIKEVAX XBB.1.5, ainsi que de mettre au rebut tout produit inutilisé.

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

Pour en savoir davantage au sujet de SPIKEVAX XBB.1.5 :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé;

- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est

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

Le présent dépliant a été rédigé par Moderna Biopharma Canada Corp.

Dernière révision 12 mars 2024