

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le médicament est fourni dans un flacon unidose ou multidose avec un couvercle bleu. Ne pas diluer avant utilisation.

Un flacon unidose contient 1 dose de 0,3 mL (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Un flacon multidose (2,25 mL) contient 6 doses de 0,3 mL (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Une dose (0,3 mL) contient 10 microgrammes de raxtozinaméran, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

Le raxtozinaméran est un ARN messenger (ARNm) simple brin à coiffe en 5' produit à l'aide d'une transcription *in vitro* sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes et codant pour la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable.

Le vaccin est une dispersion congelée limpide à légèrement opalescente (pH : 6,9 - 7,9).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose dispersion injectable est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire en une dose unique de 0,3 mL chez les enfants âgés de 5 à 11 ans, indépendamment du statut vaccinal contre la COVID-19 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Chez les personnes qui ont déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Enfants sévèrement immunodéprimés âgés de 5 ans et plus

Des doses supplémentaires peuvent être administrées chez les personnes sévèrement immunodéprimées, conformément aux recommandations nationales (voir rubrique 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose doit être utilisé uniquement chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.

Population pédiatrique

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de ces autres formulations.

La sécurité et l'efficacité du vaccin chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire (voir rubrique 6.6). Ne pas diluer avant utilisation.

Le vaccin doit être administré de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

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

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

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

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

Flacons unidoses

Les flacons unidoses de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contiennent 1 dose de 0,3 mL de vaccin.

- Prélever une dose unique de 0,3 mL de Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Ne pas regrouper les résidus de solution provenant de plusieurs flacons.

Flacons multidoses

Les flacons multidoses de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contiennent 6 doses de 0,3 mL de vaccin. Pour extraire 6 doses d'un flacon unique, des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres. Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique. Indépendamment du type de seringue et d'aiguille :

- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Ne pas regrouper les résidus de solution provenant de plusieurs flacons.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Recommandations générales

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés. Il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné en cas de survenue d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Il est recommandé de surveiller attentivement les sujets vaccinés pendant au moins 15 minutes après la vaccination. Aucune dose supplémentaire du vaccin ne doit être administrée chez les personnes ayant présenté une réaction anaphylactique après une précédente dose de Comirnaty.

Myocardite et péricardite

Il existe un risque accru de myocardite et de péricardite après vaccination par Comirnaty. Ces pathologies peuvent se développer en l'espace de quelques jours seulement après la vaccination et sont survenues principalement dans les 14 jours. Elles ont été observées plus souvent après la seconde vaccination, et plus souvent chez des hommes plus jeunes (voir rubrique 4.8). Les données disponibles indiquent que la plupart des cas se sont résolus. Certains cas ont nécessité un soin médical intensif et des cas d'issue fatale ont été observés.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite. Les sujets vaccinés (parents ou aidants inclus) doivent être informés qu'ils doivent immédiatement consulter un médecin s'ils développent des symptômes révélateurs d'une myocardite ou d'une péricardite, tels que des douleurs thoraciques (aiguës et persistantes), un essoufflement ou des palpitations après la vaccination.

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

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, dont des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress (sensation vertigineuse, palpitations, augmentation de la fréquence cardiaque, modifications de la pression artérielle, paresthésie, hypoesthésie et transpiration, par exemple) peuvent survenir lors de l'acte vaccinal. Les réactions liées au stress sont transitoires et disparaissent spontanément. Les personnes doivent être informées qu'elles doivent consulter le médecin vaccinateur si elles développent de tels symptômes. Il est important que des précautions soient prises afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Affections concomitantes

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

Thrombopénie et troubles de la coagulation

Comme pour les autres injections intramusculaires, le vaccin devra être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation (hémophilie, par exemple) car un saignement ou une ecchymose peut survenir après administration intramusculaire chez ces personnes.

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être diminuée chez les sujets immunodéprimés.

Durée de protection

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

Limites de l'efficacité du vaccin

Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées par Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne soient pas toutes protégées. Un délai de 7 jours après la vaccination peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante de Comirnaty Omicron XBB.1.5 avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pendant la grossesse.

Cependant, un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par le vaccin Comirnaty initialement approuvé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de conséquences néfastes pour la grossesse. Bien que les données sur l'issue des grossesses après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryon-fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Sur la base des données disponibles concernant les autres versions du vaccin, Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pendant l'allaitement.

Cependant, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite au vaccin est négligeable. Les données observationnelles chez les femmes ayant allaité après la vaccination par le vaccin Comirnaty initialement approuvé n'ont pas mis en évidence de risque d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

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

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

Comirnaty Omicron XBB.1.5 n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets indésirables mentionnés dans la rubrique 4.8 peuvent altérer temporairement l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Comirnaty Omicron XBB.1.5 est extrapolée à partir des données de sécurité relatives aux précédents vaccins Comirnaty.

Comirnaty

Enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après 2 doses

Durant l'étude 3, un total de 3 109 enfants âgés de 5 à 11 ans ont reçu au moins 1 dose du vaccin Comirnaty 10 microgrammes initialement approuvé et un total de 1 538 enfants âgés de 5 à 11 ans ont reçu un placebo. Au moment de l'analyse de l'étude 3 de phase 2/3 portant sur les données recueillies jusqu'à la date limite du 20 mai 2022, 2 206 enfants (1 481 vaccinés par Comirnaty 10 microgrammes et 725 ayant reçu le placebo) avaient été suivis pendant ≥ 4 mois après la deuxième dose durant la phase de suivi en aveugle contrôlée contre placebo. L'évaluation de la sécurité dans l'étude 3 est toujours en cours.

Le profil de sécurité global de Comirnaty chez les participants de 5 à 11 ans a été similaire à celui observé chez les participants âgés de 16 ans et plus. Les effets indésirables les plus fréquents chez les enfants âgés de 5 à 11 ans ayant reçu 2 doses étaient une douleur au site d'injection ($> 80\%$), une fatigue ($> 50\%$), des céphalées ($> 30\%$), une rougeur et un gonflement au site d'injection ($\geq 20\%$), des myalgies, des frissons et une diarrhée ($> 10\%$).

Enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après la dose de rappel

Un sous-groupe des participants de l'étude 3, constitué de 401 enfants âgés de 5 à 11 ans, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 10 microgrammes au moins 5 mois (intervalle : 5 à 9 mois) après un schéma de primo-vaccination complet. L'analyse du sous-groupe de l'étude 3 de phase 2/3 porte sur les données recueillies jusqu'à la date limite de prise en compte, le 22 mars 2022 (durée de suivi médiane de 1,3 mois).

Le profil de sécurité global de la dose de rappel a été similaire à celui observé après le schéma de primo-vaccination. Les effets indésirables les plus fréquents chez les enfants âgés de 5 à 11 ans étaient une douleur au site d'injection ($> 70\%$), une fatigue ($> 40\%$), des céphalées ($> 30\%$), des myalgies, des frissons, une rougeur et un gonflement au site d'injection ($> 10\%$).

Adolescents âgés de 12 à 15 ans – après 2 doses

Dans une analyse du suivi à long terme de la sécurité dans l'étude 2, 2 260 adolescents (1 131 vaccinés par Comirnaty et 1 129 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 12 à 15 ans. Parmi ces derniers, 1 559 adolescents (786 vaccinés par Comirnaty et 773 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant ≥ 4 mois après avoir reçu la seconde dose.

Le profil de sécurité global de Comirnaty chez les adolescents de 12 à 15 ans a été similaire à celui observé chez les participants âgés de 16 ans et plus. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les

adolescents de 12 à 15 ans ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection (> 90 %), une fatigue et des céphalées (> 70 %), des myalgies et des frissons (> 40 %), des arthralgies et une fièvre (> 20 %).

Participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

Durant l'étude 2, un total de 22 026 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu au moins 1 dose de Comirnaty 30 microgrammes et un total de 22 021 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu un placebo (dont 138 et 145 adolescents de 16 ou 17 ans, dans les groupes vaccin et placebo respectivement). Un total de 20 519 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu 2 doses de Comirnaty.

Au moment de l'analyse de l'étude 2, à la date du 13 mars 2021 où les données ont cessé d'être prises en compte concernant les participants suivis en double aveugle, contrôlés contre placebo jusqu'à la date de levée de l'aveugle, un total de 25 651 (58,2 %) participants (13 031 vaccinés par Comirnaty et 12 620 ayant reçu le placebo) âgés de 16 ans et plus ont été suivis pendant ≥ 4 mois après la seconde dose. Parmi ces derniers, un total de 15 111 participants (7 704 vaccinés par Comirnaty et 7 407 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 16 à 55 ans et un total de 10 540 (5 327 vaccinés par Comirnaty et 5 213 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 56 ans et plus.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 16 ans et plus ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 50 %), des myalgies (> 40 %) et des frissons (> 30 %), des arthralgies (> 20 %), une fièvre et un gonflement au site d'injection (> 10 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère ou modérée et se sont résolus en quelques jours après la vaccination. Une moindre fréquence de la réactogénicité a été observée chez les sujets les plus âgés.

Le profil de sécurité chez les 545 participants âgés de 16 ans et plus ayant reçu Comirnaty et séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion était identique à celui observé dans le reste de la population.

Participants âgés de 12 ans et plus – après la dose de rappel

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 306 adultes âgés de 18 à 55 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination par Comirnaty, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 6 mois environ (intervalle : 4,8 à 8,0 mois) après la deuxième dose. Globalement, à la date de l'analyse des données (22 novembre 2021), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 8,3 mois (intervalle : 1,1 à 8,5 mois) et 301 participants avaient été suivis pendant ≥ 6 mois après la dose de rappel.

Le profil de sécurité global de la dose de rappel a été similaire à celui observé après les 2 premières doses. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 18 à 55 ans, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 40 %), des myalgies (> 30 %), des frissons et des arthralgies (> 20 %).

Dans l'étude 4, une étude contrôlée contre placebo portant sur la dose de rappel, des participants âgés de 16 ans et plus recrutés dans l'étude 2 ont reçu une dose de rappel de Comirnaty (5 081 participants) ou un placebo (5 044 participants) au moins 6 mois après la deuxième dose de Comirnaty.

Globalement, à la date de l'analyse des données (8 février 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 2,8 mois (intervalle : 0,3 à 7,5 mois) après la dose de rappel pendant la phase de suivi en aveugle contrôlée contre placebo. Parmi ces derniers, 1 281 participants (895 vaccinés par Comirnaty et 386 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant ≥ 4 mois après la dose de rappel. Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 825 adolescents âgés de 12 à 15 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination par Comirnaty, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 11,2 mois environ (intervalle : 6,3 à 20,1 mois) après la deuxième dose. Globalement, d'après les données recueillies jusqu'à la date de l'analyse (3 novembre 2022), la durée

médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 9,5 mois (intervalle : 1,5 à 10,7 mois). Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

Dose de rappel après une primo-vaccination par un autre vaccin autorisé contre la COVID-19

Dans 5 études indépendantes sur l'utilisation d'une dose de rappel de Comirnaty chez des personnes qui avaient reçu une primo-vaccination complète par un autre vaccin autorisé contre la COVID-19 (dose de rappel hétérologue), aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié.

Version de Comirnaty adaptée à Omicron

Enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après une dose de rappel (quatrième dose)

Dans un sous-groupe de l'étude 6 (phase 3), 113 participants âgés de 5 à 11 ans qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes) 2,6 à 8,5 mois après avoir reçu la troisième dose. Pour les participants ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, la durée de suivi médiane a été d'au moins 1,6 mois.

Le profil de sécurité global de la dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty

Original/Omicron BA.4-5 a été similaire à celui observé après 3 doses. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 5 à 11 ans, étaient une douleur au site d'injection (> 60 %), une fatigue (> 40 %), des céphalées (> 20 %) et des myalgies (> 10 %).

Participants âgés de 12 ans et plus – après une dose de rappel de Comirnaty

Original/Omicron BA.4-5 (quatrième dose)

Dans un sous-groupe de l'étude 5 (phase 2/3), 107 participants âgés de 12 à 17 ans, 313 participants âgés de 18 à 55 ans et 306 participants âgés de 56 ans et plus qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammes) 5,4 à 16,9 mois après avoir reçu la troisième dose. Pour les participants ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, la durée de suivi médiane a été d'au moins 1,5 mois.

Le profil de sécurité global de la dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty

Original/Omicron BA.4-5 a été similaire à celui observé après 3 doses. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 12 ans et plus, étaient une douleur au site d'injection (> 60 %), une fatigue (> 50 %), des céphalées (> 40 %), des myalgies (> 20 %), des frissons (> 10 %) et des arthralgies (> 10 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans les études cliniques sur Comirnaty et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans le cadre de la surveillance de Comirnaty après l'autorisation chez les personnes âgées de 5 ans et plus.

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont présentés ci-dessous par catégories de fréquence, définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty et de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans le cadre de la surveillance de Comirnaty après l'autorisation chez les personnes âgées de 5 ans et plus

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Lymphadénopathie ^a
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité (par exemple : rash, prurit, urticaire ^b , angio-œdème ^b)
	Fréquence indéterminée	Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnies
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Sensations vertigineuses ^d ; léthargie
	Rare	Paralysie faciale périphérique aiguë ^c
	Fréquence indéterminée	Paresthésie ^d ; hypoesthésie ^d
Affections cardiaques	Très rare	Myocardite ^d ; péricardite ^d
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée ^d
	Fréquent	Nausées ; vomissements ^d
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Hyperhydrose, sueurs nocturnes
	Fréquence indéterminée	Érythème polymorphe ^d
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgies ; myalgies
	Peu fréquent	Douleur dans les extrémités ^e
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquence indéterminée	Saignements menstruels importants ⁱ
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; fièvre ^f ; gonflement au site d'injection
	Fréquent	Rougeur au site d'injection ^h
	Peu fréquent	Asthénie ; malaise ; prurit au site d'injection
	Fréquence indéterminée	Gonflement étendu d'un membre vacciné ^d ; gonflement du visage ^g

- Chez les participants âgés de 5 ans et plus, une fréquence plus élevée de la lymphadénopathie a été rapportée après la dose de rappel ($\leq 2,8\%$) qu'après les doses de primo-vaccination ($\leq 0,9\%$).
- La fréquence dans laquelle l'urticaire et l'angio-œdème ont été classés est « rare ».
- Sur la période de suivi de la sécurité de l'essai clinique jusqu'au 14 novembre 2020, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) a été rapportée chez quatre participants dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19. La paralysie faciale est apparue le jour 37 après la première dose (ce participant n'a pas reçu la dose 2) et les jours 3, 9 et 48 après la dose 2. Aucun cas de paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) n'a été rapporté dans le groupe placebo.
- Effets indésirables identifiés après l'autorisation.
- Fait référence au bras dans lequel le vaccin a été administré.
- Une fréquence plus élevée de la fièvre a été observée après la seconde dose par comparaison avec la première dose.
- Des cas de gonflement du visage chez les personnes vaccinées ayant reçu des injections de produits de comblement dermique ont été signalés lors de la phase post-commercialisation.
- La rougeur au site d'injection est survenue plus fréquemment (très fréquente) chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.
- La plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire.

Description de certains effets indésirables

Myocardite et péricardite

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

L'excès de risque chez les hommes plus jeunes après la seconde dose de Comirnaty a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré qu'au

cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 0,265 (IC à 95 % : 0,255 - 0,275) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 0,56 (IC à 95 % : 0,37 - 0,74) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées.

Des données limitées semblent indiquer que le risque de myocardite et de péricardite après vaccination par Comirnaty est plus faible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans que chez les adolescents de 12 à 17 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou (site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be).

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

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance, en précisant le numéro de lot, s'il est disponible.

4.9 Surdosage

Des données concernant le surdosage sont disponibles, 52 participants inclus dans l'essai clinique ayant reçu 58 microgrammes de Comirnaty en raison d'une erreur de dilution. Ces participants vaccinés n'ont pas signalé d'augmentation de la réactogénicité ou des effets indésirables.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccins, vaccins viraux, Code ATC : J07BN01

Mécanisme d'action

L'ARN messager à nucléoside modifié contenu dans Comirnaty est formulé dans des nanoparticules lipidiques, permettant de délivrer l'ARN non réplicatif dans les cellules-hôtes et l'expression directe et transitoire de l'antigène S du SARS-CoV-2. L'ARNm code pour la protéine S de pleine longueur, à ancrage membranaire, avec deux mutations ponctuelles au sein de l'hélice centrale. La mutation de ces deux acides aminés en proline permet de stabiliser la protéine S dans sa conformation de préfusion pour une meilleure antigénicité.

Le vaccin induit à la fois la production d'anticorps neutralisants et une immunité cellulaire en réponse à l'antigène Spike (S), pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19.

Efficacité

Version de Comirnaty adaptée à Omicron

Immunogénicité chez les enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après une dose de rappel (quatrième dose)

Dans le cadre de l'analyse d'un sous-groupe de l'étude 6, 103 participants âgés de 5 à 11 ans qui avaient déjà reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination et une dose de rappel de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Les résultats incluent les données d'immunogénicité issues d'un sous-groupe comparateur de participants âgés de 5 à 11 ans qui ont reçu 3 doses de Comirnaty au cours de l'étude 3. Parmi les participants âgés de 5 à 11 ans ayant reçu une quatrième dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et les participants âgés de 5 à 11 ans ayant reçu une troisième dose de Comirnaty, 57,3 % et 58,4 % étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion, respectivement.

La réponse immunitaire, 1 mois après la dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, a généralement engendré des titres d'anticorps neutralisants spécifiques à Omicron BA.4/BA.5 similaires aux titres observés dans le groupe comparateur ayant reçu 3 doses de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a également engendré des titres d'anticorps neutralisants spécifiques à la souche de référence similaires aux titres observés dans le groupe comparateur.

Les résultats relatifs à l'immunogénicité du vaccin après la dose de rappel chez les participants âgés de 5 à 11 ans sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Étude 6 – ratio des moyennes géométriques des titres et moyenne géométrique des titres – participants avec ou sans signe d'infection – âgés de 5 à 11 ans – population évaluable pour l'immunogénicité

Test de neutralisation du SARS-CoV-2	Moment du prélèvement ^a	Groupe de vaccination (selon l'affectation/la randomisation)				
		Étude 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgrammes Dose 4 et 1 mois après la dose 4		Étude 3 Comirnaty 10 microgrammes Dose 3 et 1 mois après la dose 3		Étude 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgrammes
		n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	RMG ^d (IC à 95 % ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^e	Avant la vaccination	102	488,3 (361,9 ; 658,8)	112	248,3 (187,2 ; 329,5)	-
	1 mois	102	2 189,9 (1 742,8 ; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8 ; 1 651,7)	1,12 (0,92 ; 1,37)
Souche de référence - NT50 (titre) ^e	Avant la vaccination	102	2 904,0 (2 372,6 ; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7 ; 1 658,2)	-
	1 mois	102	8 245,9 (7 108,9 ; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5 ; 8 267,8)	-

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; MC = moindres carrés ; fixant la protéine N = fixant la nucléoprotéine du SARS-CoV-2 ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

- Moment défini par le protocole pour le prélèvement de l'échantillon sanguin.
- n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué au moment prévu pour le prélèvement.
- Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times \text{LIQ}$.
- Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant les différences entre les moyennes des MC pour le test et les IC correspondants sur la base de l'analyse des résultats de test log-transformés en utilisant un modèle de régression linéaire avec les titres d'anticorps neutralisants initiaux log-transformés, le statut infectieux post-inclusion et le groupe de vaccination comme covariables.

- e. Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4/BA.5).

Immunogénicité chez les participants âgés de 12 ans et plus – après une dose de rappel (quatrième dose)

Dans le cadre de l'analyse d'un sous-groupe de l'étude 5, 105 participants âgés de 12 à 17 ans, 297 participants âgés de 18 à 55 ans et 286 participants âgés de 56 ans et plus qui avaient déjà reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination et une dose de rappel de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Parmi les participants âgés de 12 à 17 ans, de 18 à 55 ans et de 56 ans et plus, 75,2 %, 71,7 % et 61,5 % étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion, respectivement.

Les analyses des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) dirigés contre Omicron BA.4-5 et contre la souche de référence, chez les participants âgés de 56 ans et plus ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 au cours de l'étude 5, par comparaison avec un sous-groupe de participants de l'étude 4 ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty, ont démontré la supériorité de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 par rapport à Comirnaty sur la base du ratio des moyennes géométriques des titres (RMG) et sa non-infériorité sur la base des taux de réponse sérologique, s'agissant de la réponse contre Omicron BA.4-5, ainsi que la non-infériorité de la réponse immunitaire contre la souche de référence sur la base du RMG (tableau 3).

Les analyses des NT50 dirigés contre Omicron BA.4/BA.5, chez les participants âgés de 18 à 55 ans par comparaison avec les participants âgés de 56 ans et plus ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 au cours de l'étude 5, ont démontré la non-infériorité de la réponse contre Omicron BA.4-5 chez les participants âgés de 18 à 55 ans par rapport aux participants âgés de 56 ans et plus, sur la base du RMG aussi bien que de la différence entre les taux de réponse sérologique (tableau 3).

L'étude a également évalué le niveau de NT50 dirigés contre le variant Omicron BA.4-5 du SARS-CoV-2 et contre les souches de référence avant la vaccination et 1 mois après la vaccination des participants ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) (tableau 4).

Tableau 3. MGT du SARS-CoV-2 (NT50) et différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique 1 mois après la vaccination – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dans l'étude 5 et Comirnaty dans le sous-groupe de l'étude 4 – participants avec ou sans signe d'infection par le SARS-CoV-2 – population évaluable pour l'immunogénicité

MGT du SARS-CoV-2 (NT50) 1 mois après la vaccination								
Test de neutralisation du SARS-CoV-2	Étude 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Sous-groupe de l'étude 4 Comirnaty		Comparaison entre les groupes d'âge	Comparaison entre les groupes de vaccination
	18 à 55 ans		56 ans et plus		56 ans et plus		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 à 55 ans/ ≥ 56 ans	≥ 56 ans Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	n ^a	MGT ^b (IC à 95 % ^b)	n ^a	MGT ^b (IC à 95 % ^b)	RMG ^c (IC à 95 % ^c)	RMG ^c (IC à 95 % ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d	297	4 455,9 (3 851,7 ; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8 ; 4 863,8)	282	938,9 (802,3 ; 1 098,8)	0,98 (0,83 ; 1,16) ^e	2,91 (2,45 ; 3,44) ^f
Souche de référence – NT50 (titre) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7 ; 11 581,8)	-	1,38 (1,22 ; 1,56) ^g
Différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique 1 mois après la vaccination								
Test de neutralisation du SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Sous-groupe de l'étude 4 Comirnaty		Comparaison entre les groupes d'âge	Comparaison entre les groupes de vaccination ≥ 56 ans
	18 à 55 ans		56 ans et plus		56 ans et plus		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 à 55 ans/ ≥ 56 ans	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (IC à 95 % ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC à 95 % ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (IC à 95 % ^j)	Différence ^k (IC à 95 % ^l)	Différence ^k (IC à 95 % ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d	294	180 (61,2) (55,4 ; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8 ; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5 ; 52,6)	-3,03 (-9,68 ; 3,63) ^m	26,77 (19,59 ; 33,95) ⁿ

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; MC = moindres carrés ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

Remarque : La réponse sérologique est établie sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 par rapport à l'inclusion. Si la mesure à l'inclusion est inférieure à la LIQ, une mesure post-vaccination ≥ 4 × LIQ est considérée comme une réponse sérologique.

a. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué au moment prévu pour le prélèvement.

- b. Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times \text{LIQ}$.
- c. Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant les différences entre les moyennes des MC et les IC correspondants sur la base de l'analyse des titres d'anticorps neutralisants log-transformés en utilisant un modèle de régression linéaire avec pour variables le titre d'anticorps neutralisants initial (échelle logarithmique) et le groupe de vaccination ou le groupe d'âge.
- d. Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4/BA.5).
- e. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67.
- f. La supériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 1.
- g. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67 et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,8$.
- h. N = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué avant la vaccination et au moment prévu pour le prélèvement. Cette valeur est le dénominateur utilisé pour le calcul des pourcentages.
- i. n = nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment du prélèvement indiqué.
- j. IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- k. Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage.
- l. IC bilatéral basé sur la méthode de Miettinen et Nurminen, stratifié par niveau de titre d'anticorps neutralisants initial ($<$ médiane ou $\geq$ médiane), pour la différence entre les proportions. La valeur médiane des titres d'anticorps neutralisants initiaux a été calculée sur la base des données groupées issues des 2 groupes comparateurs.
- m. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique est $> -10 \%$.
- n. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique est $> -5 \%$.

Tableau 4. Moyenne géométrique des titres – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, sous-groupes de l'étude 5 – avant et 1 mois après la dose de rappel (quatrième dose) – participants âgés de 12 ans et plus – avec ou sans signe d'infection – population évaluable pour l'immunogénicité

Test de neutralisation du SARS-CoV-2	Moment du prélèvement ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 à 17 ans		18 à 55 ans		56 ans et plus	
		n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d	Avant la vaccination	104	1 105,8 (835,1 ; 1 464,3)	294	569,6 (471,4 ; 688,2)	284	458,2 (365,2 ; 574,8)
	1 mois	105	8 212,8 (6 807,3 ; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7 ; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8 ; 4 863,8)
Souche de référence – NT50 (titre) ^d	Avant la vaccination	105	6 863,3 (5 587,8 ; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7 ; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2 ; 4 419,0)
	1 mois	105	23 641,3 (20 473,1 ; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5 ; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

a. Moment défini par le protocole pour le prélèvement de l'échantillon sanguin.

b. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué au

- moment prévu pour le prélèvement.
- c. Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times \text{LIQ}$.
 - d. Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4-5).

Comirnaty

L'étude 2 est une étude d'efficacité, de sélection du candidat vaccin et de recherche de dose avec observateur en aveugle, multicentrique, internationale, de phase 1/2/3, randomisée, contrôlée contre placebo, menée chez des participants âgés de 12 ans et plus. La randomisation a été stratifiée par groupe d'âge : 12 à 15 ans, 16 à 55 ans ou 56 ans et plus, avec un minimum de 40 % de participants dans le groupe des ≥ 56 ans. Les sujets qui étaient immunodéprimés et ceux pour lesquels un diagnostic clinique ou microbiologique de COVID-19 avait été précédemment établi ont été exclus de l'étude. Les participants présentant une affection préexistante stable, c'est-à-dire ne nécessitant pas de modification significative du traitement ou une hospitalisation pour cause d'aggravation de la maladie dans les 6 semaines précédant le recrutement, ont été inclus, de même que les participants présentant une infection connue et stable par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus de l'hépatite B (VHB).

Efficacité chez les participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

Dans la partie de phase 2/3 de l'étude 2, basée sur les données collectées jusqu'au 14 novembre 2020, environ 44 000 participants ont été randomisés de façon égale, afin de recevoir 2 doses du vaccin à ARNm initialement approuvé contre la COVID-19 ou de placebo. Les analyses de l'efficacité ont inclus les participants ayant reçu leur seconde dose dans les 19 à 42 jours suivant la première dose. La majorité des participants vaccinés (93,1 %) ont reçu la seconde dose 19 à 23 jours après la première dose. Le suivi des participants est prévu sur une durée allant jusqu'à 24 mois après la dose 2, afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du vaccin contre la COVID-19. Dans l'étude clinique, pour l'administration d'un vaccin contre la grippe, il a été demandé aux participants de respecter un intervalle de 14 jours minimum avant ou après l'administration du placebo ou du vaccin à ARNm contre la COVID-19. Dans l'étude clinique, les participants ne devaient pas recevoir de produits sanguins/plasmatiques ou d'immunoglobulines dans un intervalle minimum de 60 jours avant ou après l'administration du placebo ou du vaccin à ARNm contre la COVID-19 et ce jusqu'à la fin de l'étude.

La population pour l'analyse du critère d'évaluation primaire de l'efficacité comprenait 36 621 participants âgés de 12 ans et plus (18 242 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 18 379 dans le groupe placebo) sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 7 jours après la seconde dose. Par ailleurs, 134 participants étaient âgés de 16 ou 17 ans (66 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 68 dans le groupe placebo) et 1 616 participants étaient âgés de 75 ans et plus (804 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 812 dans le groupe placebo).

Au moment de l'analyse du critère primaire d'efficacité, les participants ont été suivis afin de surveiller l'apparition d'une COVID-19 symptomatique sur une durée totale de 2 214 personne-années pour le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et de 2 222 personne-années pour le groupe placebo.

Aucune différence clinique significative n'a été observée pour l'efficacité globale du vaccin chez les participants à risque d'évolution sévère de la COVID-19, notamment ceux présentant 1 ou plusieurs comorbidités augmentant le risque de COVID-19 sévère (par exemple, asthme, indice de masse corporelle [IMC] $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, pneumopathie chronique, diabète, hypertension).

Les informations sur l'efficacité du vaccin sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, par sous-groupe d'âge – participants sans infection antérieure avant le délai de 7 jours après la dose 2 – population évaluable pour l'efficacité (7 jours)

Premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2 chez les participants sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2*			
Sous-groupe	Vaccin à ARNm contre la COVID-19 N^a = 18 198 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)	Efficacité du vaccin % (IC à 95 %)^e
Ensemble des participants	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0 ; 97,9)
16 à 64 ans	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6 ; 98,1)
65 ans et plus	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7 ; 99,9)
65 à 74 ans	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1 ; 99,8)
75 ans et plus	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1 ; 100,0)

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une infection à COVID-19 [* Définition des cas (présence d'au moins 1 symptôme parmi les suivants) : fièvre, toux nouvellement apparue ou amplifiée, essoufflement nouvellement apparu ou amplifié, frissons, douleurs musculaires nouvellement apparues ou amplifiées, perte du goût ou de l'odorat nouvellement apparue, maux de gorge, diarrhée ou vomissements.]

* Les participants ne présentant aucun critère sérologique ou virologique (avant le délai de 7 jours après avoir reçu la dernière dose) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

- a. N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- b. n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- c. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- d. n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- e. L'intervalle de confiance (IC) bilatéral pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance. IC non ajusté pour tenir compte de la multiplicité.

L'efficacité du vaccin à ARNm contre la COVID-19 pour prévenir le premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, comparativement au placebo, a été de 94,6 % (intervalle de confiance à 95 % de 89,6 % à 97,6 %) chez les participants âgés de 16 ans et plus avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2.

Par ailleurs, les analyses par sous-groupes du critère primaire d'efficacité ont montré des valeurs estimées d'efficacité similaires de l'efficacité en fonction du sexe, du groupe ethnique, ainsi que chez les participants présentant des comorbidités associées à un risque élevé de COVID-19 sévère.

Des analyses actualisées de l'efficacité ont été réalisées avec des cas confirmés de COVID-19 supplémentaires qui se sont ajoutés pendant le suivi en aveugle contrôlé par placebo, ce qui représente jusqu'à 6 mois après la dose 2 dans la population de l'étude.

Les informations actualisées sur l'efficacité vaccinale sont présentées au Tableau 6.

Tableau 6. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, par sous-groupe d'âge – participants sans signe d'infection antérieure par le SARS-CoV-2* avant le délai de 7 jours après la dose 2 – population évaluable pour l'efficacité (7 jours) pendant la période de suivi contrôlée par placebo

Sous-groupe	Vaccin à ARNm contre la COVID-19 N^a = 20 998 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)	Efficacité du vaccin % (IC à 95 %^e)
Ensemble des participants ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0 ; 93,2)
16 à 64 ans	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9 ; 92,7)
65 ans et plus	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3 ; 97,8)
65 à 74 ans	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6 ; 97,9)
75 ans et plus	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9 ; 99,9)

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une infection à COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement apparue ou amplifié ; frissons ; douleurs musculaires nouvellement apparues ou amplifiées ; perte du goût ou de l'odorat nouvellement apparue ; maux de gorge ; diarrhée ; vomissements).

* Les participants ne présentant aucun critère d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

- N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- L'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance.
- Comprenant des cas confirmés de participants âgés de 12 à 15 ans : 0 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 ; 16 dans le groupe placebo.

Dans l'analyse actualisée de l'efficacité, l'efficacité du vaccin à ARNm contre la COVID-19 pour prévenir le premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, comparativement au placebo, a été de 91,1 % (intervalle de confiance à 95 % de 88,8 % à 93,0 %) durant la période où la souche originelle de Wuhan et le variant Alpha étaient les principales souches en circulation chez les participants faisant partie de la population d'efficacité évaluable avec ou sans signe d'infection antérieure par le SARS-CoV-2.

Par ailleurs, les analyses par sous-groupes de l'efficacité ont montré des valeurs estimées d'efficacité similaires en fonction du sexe, du groupe ethnique, de la géographie ainsi que chez les participants présentant des comorbidités et une obésité associées à un risque élevé de COVID-19 sévère

Efficacité contre la COVID-19 sévère

Des analyses actualisées des critères d'évaluation secondaires d'efficacité ont étayé le bénéfice du vaccin à ARNm contre la COVID-19 dans la prévention de la COVID-19.

Au 13 mars 2021, l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 sévère est présentée uniquement pour les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 (Tableau 7), car le nombre de cas de COVID-19 chez les participants sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 était le même que celui des participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 dans le groupe ayant reçu le vaccin à ARNm contre la COVID-19 et dans le groupe ayant reçu le placebo.

Tableau 7. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 sévère chez des participants avec ou sans infection antérieure selon la FDA (Food and Drug Administration)* après la dose 1 ou à partir de 7 jours après la dose 2 pendant le suivi contrôlé par placebo

	Vaccin à ARNm contre la COVID-19 Cas n1^a Durée de surveillance (n2^b)	Placebo Cas n1^a Durée de surveillance (n2^b)	Efficacité du vaccin % (IC à 95 %^c)
Après la dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3 ; 99,9)
7 jours après la dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9 ; 99,9)

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une infection à COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement apparue ou amplifié ; frissons ; douleurs musculaires nouvellement apparues ou amplifiées ; perte du goût ou de l'odorat nouvellement apparue ; maux de gorge ; diarrhée ; vomissements.)

* La COVID-19 sévère, comme définie par la FDA, est une COVID-19 confirmée et la présence d'au moins un des symptômes suivants :

- Signes cliniques au repos indiquant une maladie systémique sévère (rythme respiratoire ≥ 30 respirations par minute, rythme cardiaque ≥ 125 battements par minute, saturation en oxygène ≤ 93 % dans l'air ambiant de la pièce au niveau de la mer, ou rapport de la pression partielle de l'oxygène artérielle sur la fraction d'oxygène inspiré < 300 mm HG) ;
- Insuffisance respiratoire (définie comme étant la nécessité d'oxygène à haut débit, d'une ventilation non invasive, d'une ventilation mécanique ou d'une oxygénation extracorporelle [ECMO]) ;
- Signe d'un choc (pression artérielle systolique < 90 mm Hg, pression artérielle diastolique < 60 mm Hg ou nécessité de recourir à des vasopresseurs ;
- Dysfonctionnement rénal, hépatique ou neurologique aigu significatif ;
- Admission en unité de soins intensifs ;
- Décès.

a. n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.

b. n2 = nombre de participants à risque de présenter le critère d'évaluation.

c. L'intervalle de confiance (IC) bilatéral pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance.

d. Efficacité évaluée sur base de l'ensemble de la population d'efficacité disponible (intention de traiter modifiée) ayant reçu la dose 1 comprenant tous les participants randomisés qui avaient reçu au moins 1 dose de vaccin à l'étude.

e. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de la dose 1 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

f. Efficacité évaluée sur base de la population évaluable pour l'efficacité (7 jours) qui incluait l'ensemble des participants randomisés éligibles ayant reçu toutes les doses du vaccin à l'étude, tels que randomisés dans la fenêtre prédéfinie, et n'ayant pas eu d'autres déviations importantes au protocole selon l'avis du médecin.

g. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

Efficacité et immunogénicité chez les adolescents de 12 à 15 ans – après 2 doses

Lors d'une analyse initiale de l'étude 2 portant sur des adolescents âgés de 12 à 15 ans (avec une durée médiane de suivi de > 2 mois après la dose 2) sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas de COVID-19 n'a été rapporté parmi les 1 005 participants ayant reçu le vaccin alors que 16 cas ont été rapportés parmi les 978 ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 75,3 à 100,0). Parmi les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas n'a été rapporté chez les 1 119 participants vaccinés, tandis que 18 cas ont été rapportés chez 1 110 participants ayant reçu le placebo. Ces données indiquent également une efficacité estimée à 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 78,1 à 100,0).

Des analyses actualisées de l'efficacité ont été réalisées avec les cas supplémentaires de COVID-19 confirmés accumulés pendant la phase de suivi en aveugle, contrôlée contre placebo, représentant une période allant jusqu'à 6 mois après la dose 2 dans la population d'évaluation de l'efficacité.

D'après l'analyse actualisée de l'efficacité dans l'étude 2 chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans sans infection antérieure, aucun cas de COVID-19 n'a été rapporté parmi les 1 057 participants ayant reçu le vaccin alors que 28 cas ont été rapportés parmi les 1 030 participants ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 86,8 à 100,0) durant la période où le variant Alpha était la principale souche en circulation. Parmi les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas n'a été rapporté chez les 1 119 participants vaccinés, tandis que 30 cas ont été rapportés chez les 1 109 participants ayant reçu le placebo. Ces données indiquent également une efficacité estimée à 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 87,5 à 100,0).

Dans l'étude 2, une analyse des titres d'anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 a été réalisée 1 mois après la dose 2 dans un sous-groupe de participants randomisés qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2. Les réponses en anticorps neutralisants entre les adolescents âgés de 12 à 15 ans (n = 190) et les participants âgés de 16 à 25 ans (n = 170) ont été comparées.

Le ratio des moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps entre le groupe d'âge des 12 à 15 ans et le groupe d'âge des 16 à 25 ans était de 1,76, avec un IC bilatéral à 95 % de 1,47 à 2,10. Par conséquent, le critère de non-infériorité correspondant à un ratio fixé à 1,5, a été atteint puisque la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le ratio des moyennes géométriques (RMG) était > 0,67.

Efficacité et immunogénicité chez les enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après 2 doses

L'étude 3 est une étude de phase 1/2/3 comprenant une phase de recherche de dose vaccinale en ouvert (phase 1) et une phase d'évaluation de l'efficacité, multicentrique, internationale, randomisée, contrôlée contre placebo (solution saline), avec observateur en aveugle (phase 2/3), dans laquelle des participants âgés de 5 à 11 ans ont été inclus. La majorité (94,4 %) des sujets randomisés ont reçu la deuxième dose 19 jours à 23 jours après la première dose.

Les résultats descriptifs initiaux concernant l'efficacité du vaccin chez les enfants âgés de 5 à 11 ans sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 sont présentés dans le tableau 8. Aucun cas de COVID-19 n'a été observé dans le groupe ayant reçu le vaccin ou dans le groupe ayant reçu le placebo parmi les participants présentant des signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2.

Tableau 8. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2 : participants sans infection antérieure avant le délai de 7 jours après la dose 2 – phase 2/3 – population des enfants de 5 à 11 ans évaluable pour l'efficacité

Premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2 chez les enfants âgés de 5 à 11 ans sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2*			
	Vaccin à ARNm contre la COVID-19 10 microgrammes/dose N^a = 1 305 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)	Placebo N^a = 663 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)	Efficacité du vaccin % (IC à 95 %)
Enfants âgés de 5 à 11 ans	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7 ; 98,3)

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une infection à COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement apparue ou amplifié ; frissons ; douleurs musculaires nouvellement apparues ou amplifiées ; perte du goût ou de l'odorat nouvellement apparue ; maux de gorge ; diarrhée ; vomissements).

* Les participants ne présentant aucun critère d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

- a. N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- b. n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- c. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- d. n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.

Une analyse de l'efficacité basée sur l'hypothèse prédéfinie a été réalisée avec les cas supplémentaires de COVID-19 confirmés accumulés pendant la phase de suivi en aveugle, contrôlée contre placebo, représentant une période allant jusqu'à 6 mois après la dose 2 dans la population d'évaluation de l'efficacité.

D'après l'analyse de l'efficacité dans l'étude 3 chez les enfants âgés de 5 à 11 ans sans infection antérieure, 10 cas de COVID-19 ont été rapportés parmi les 2 703 participants ayant reçu le vaccin et 42 cas ont été rapportés parmi les 1 348 participants ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 88,2 % (intervalle de confiance à 95 % de 76,2 à 94,7) durant la période où le variant Delta était la principale souche en circulation. Parmi les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, 12 cas ont été rapportés chez les 3 018 participants vaccinés et 42 cas ont été rapportés chez les 1 511 participants ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 85,7 % (intervalle de confiance à 95 % de 72,4 à 93,2).

Dans l'étude 3, une analyse des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) contre le SARS-CoV-2 1 mois après la dose 2 dans un sous-groupe de participants sélectionnés de façon aléatoire a démontré l'efficacité par extrapolation (« immunobridging ») des réponses immunitaires en comparant les enfants de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) de la phase 2/3 de l'étude 3 aux participants âgés de 16 à 25 ans de la phase 2/3 de l'étude 2 qui ne présentaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2, remplissant les critères prédéfinis d'immunobridging aussi bien pour le ratio des moyennes géométriques des anticorps (RMG) que pour la différence entre les taux de réponse sérologique, la réponse sérologique étant établie sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 du NT50 contre le SARS-CoV-2 par rapport à l'inclusion (avant la dose 1).

Le RMG du NT50 contre le SARS-CoV-2 1 mois après la dose 2 entre les enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) et les jeunes adultes âgés de 16 à 25 ans a été de 1,04 (IC bilatéral à 95 % : 0,93 ; 1,18). Parmi les participants sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2, 99,2 % des enfants âgés de 5 à 11 ans et 99,2 % des participants âgés de 16 à 25 ans ont présenté une réponse sérologique 1 mois après la dose 2. La différence entre les 2 groupes d'âge (enfants et jeunes adultes) s'agissant des proportions de participants ayant présenté une réponse sérologique a été de 0,0 % (IC bilatéral à 95 % : -2,0 % ; 2,2 %). Cette information est présentée dans le tableau 9.

Tableau 9. Résumé des ratios des moyennes géométriques pour le titre d'anticorps neutralisants à 50 % et différence de pourcentages de participants ayant présenté une réponse sérologique – comparaison entre les enfants âgés de 5 à 11 ans (étude 3) et les participants âgés de 16 à 25 ans (étude 2) – participants sans signe d'infection jusqu'à 1 mois après la dose 2 – sous-groupe d'immunobridging – phase 2/3 – population évaluable pour l'immunogénicité

		Vaccin à ARNm contre la COVID-19		5 à 11 ans/ 16 à 25 ans	
		10 microgrammes/dose 5 à 11 ans N ^a = 264	30 microgrammes/dose 16 à 25 ans N ^a = 253		
	Délai d'évaluation ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	RMG ^d (IC à 95 % ^d)	Objectif d'immunobridging atteint ^e (O/N)
Moyenne géométrique des titres (MGT ^c) d'anticorps neutralisants à 50 % ^f	1 mois après la dose 2	1 197,6 (1 106,1 ; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5 ; 1 257,2)	1,04 (0,93 ; 1,18)	O
	Délai d'évaluation ^b	n ^g (%) (IC à 95 % ^h)	n ^g (%) (IC à 95 % ^h)	Différence % ⁱ (IC à 95 % ^j)	Objectif d'immunobridging atteint ^k (O/N)
Taux de réponse sérologique (%) pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 % ^f	1 mois après la dose 2	262 (99,2) (97,3 ; 99,9)	251 (99,2) (97,2 ; 99,9)	0,0 (-2,0 ; 2,2)	O

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; TAAN = test d'amplification des acides nucléiques ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

Remarque : Les participants ne présentant aucune preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 1 mois après la prise de sang post-dose 2) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite de la dose 1 et 1 mois après la dose 2, et pas de détection du SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites de la dose 1 et de la dose 2 et ayant eu un résultat négatif au test TAAN [prélèvement nasal] lors de toute visite non programmée jusqu'à 1 mois après la prise de sang de la dose 2) et sans antécédents médicaux de COVID-19 ont été inclus dans l'analyse.

Remarque : la réponse sérologique est établie sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 par rapport à l'inclusion (avant la dose 1). Si la mesure à l'inclusion est inférieure à la LIQ, un résultat du dosage post-vaccination $\geq 4 \times$ LIQ est considéré comme une réponse sérologique.

- N = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants avant la vaccination et 1 mois après la dose 2. Ces valeurs sont également les dénominateurs utilisés pour le calcul des taux de réponse sérologique.
- Délai prévu dans le protocole pour le prélèvement des échantillons sanguins.
- Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times$ LIQ.
- Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant la différence moyenne entre les logarithmes des titres (5 à 11 ans moins 16 à 25 ans) et l'IC correspondant (sur la base de la distribution t de Student).
- L'immunobridging basé sur les MGT est déclaré si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67 et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,8$.
- Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés à l'aide du test de microneutralisation du virus SARS-CoV-2 mNeonGreen. Le test utilise un virus rapporteur fluorescent dérivé de la souche USA_WA1/2020 et la neutralisation du virus est évaluée sur des monocouches de cellules Vero. Le NT50 de l'échantillon est défini comme la valeur réciproque de la dilution sérique à laquelle 50 % du virus est neutralisé.
- n = nombre de participants présentant une réponse sérologique sur la base du NT50 1 mois après la dose 2.
- IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage (5 à 11 ans moins 16 à 25 ans).
- IC bilatéral, basé sur la méthode de Miettinen et Nurminen pour la différence entre les proportions, exprimée en pourcentage.
- L'immunobridging basé sur le taux de réponse sérologique est déclaré si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 %, pour la différence de réponse sérologique, est supérieure à -10,0 %.

Immunogénicité chez les enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après la dose de rappel

Une dose de rappel de Comirnaty a été administrée à 401 participants de l'étude 3 sélectionnés de façon aléatoire. L'efficacité de la dose de rappel chez les enfants de 5 à 11 ans est extrapolée à partir des données d'immunogénicité. L'immunogénicité de cette dose a été évaluée sur la base du NT50 contre la souche de référence du SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Les analyses des NT50 1 mois après la dose de rappel comparés à ceux mesurés avant la dose de rappel ont montré une augmentation importante des MGT chez les personnes âgées de 5 à 11 ans qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2 et la dose de rappel. Cette analyse est résumée dans le tableau 10.

Tableau 10. Résumé des moyennes géométriques des titres – NT50 – participants sans signe d'infection – phase 2/3 – groupe d'évaluation de l'immunogénicité – enfants de 5 à 11 ans – population évaluable pour l'immunogénicité

Test	Délai de prélèvement ^a		1 mois après la dose de rappel/ 1 mois après la dose 2
	1 mois après la dose de rappel (n ^b = 67)	1 mois après la dose 2 (n ^b = 96)	
	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	RMG ^d (IC à 95 % ^d)
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 - NT50 (titre)	2 720,9 (2 280,1 ; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0 ; 1 408,9)	2,17 (1,76 ; 2,68)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ;

MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

- Délai prévu dans le protocole pour le prélèvement des échantillons sanguins.
- n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué lors de la dose indiquée/au moment prévu pour le prélèvement.

- c. Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times \text{LIQ}$.
- d. Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant la différence moyenne entre les logarithmes des titres (1 mois après la dose de rappel moins 1 mois après la dose 2) et l'IC correspondant (sur la base de la distribution t de Student).

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Toxicologie générale

Des rats exposés au vaccin Comirnaty par voie intramusculaire (3 injections de la dose humaine, à une semaine d'intervalle, conduisant à des niveaux d'exposition plus élevés chez le rat du fait des différences de poids corporel) ont présenté des œdèmes et érythèmes au site d'injection, des augmentations des globules blancs (notamment des basophiles et éosinophiles) caractéristiques d'une réponse inflammatoire, ainsi qu'une vacuolisation des hépatocytes de la région portale sans signe de lésion hépatique associé. Tous les effets ont été réversibles.

Génotoxicité/cancérogénicité

Aucune étude de génotoxicité ou de cancérogénicité n'a été réalisée. Il n'est pas attendu que les composants du vaccin (lipides et ARNm) présentent un potentiel génotoxique.

Toxicité sur la reproduction

La toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement a été évaluée chez le rat dans une étude de toxicologie combinée sur la fertilité et le développement, durant laquelle des rates ont été exposées au vaccin Comirnaty, par voie intramusculaire, avant l'accouplement et durant la gestation (4 injections de la dose humaine induisant des niveaux d'exposition plus élevés chez le rat du fait des différences de poids corporel, s'étalant depuis le jour 21 avant l'accouplement jusqu'au jour 20 de la gestation). Une réponse en anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2 était présente avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'étude, au jour 21 post-natal, et également chez les fœtus et chez la progéniture au 21^e jour post-natal.

Il n'a pas été observé d'effet lié au vaccin sur la fertilité des femelles, la gestation ou le développement de l'embryon/fœtus ou de la progéniture. Il n'y a pas de donnée disponible concernant le transfert placentaire du vaccin Comirnaty ou son excrétion dans le lait maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315)

2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)

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

Cholestérol

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

Flacon congelé

18 mois en cas de conservation entre -90 °C et -60 °C.

Le vaccin sera reçu congelé entre -90 °C et -60 °C. Lors de sa réception, le vaccin congelé peut être conservé entre -90 °C et -60 °C ou entre 2 °C et 8 °C.

Flacons unidoses

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons unidoses de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 2 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Flacons multidoses

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons multidoses de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 6 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Flacon décongelé

Peut être conservé et transporté pendant 10 semaines entre 2 °C et 8 °C dans la limite des 18 mois de conservation.

- Lorsque le vaccin est placé à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservé, la nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur et le vaccin doit être utilisé avant cette nouvelle date de péremption ou être éliminé. L'ancienne date de péremption doit être barrée.
- Si le vaccin est reçu à une température de 2 °C à 8 °C, il doit être conservé entre 2 °C et 8 °C. La date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur doit alors avoir été mise à jour pour tenir compte de la nouvelle date de péremption correspondant à la conservation au réfrigérateur et l'ancienne date de péremption doit avoir été barrée.

Avant utilisation, les flacons non ouverts peuvent être conservés pendant un maximum de 12 heures entre 8 °C et 30 °C.

Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

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

Gestion des écarts de température pendant la conservation au réfrigérateur :

- Les données de stabilité indiquent que le flacon non ouvert reste stable sur une durée allant jusqu'à 10 semaines lorsqu'il est conservé à des températures de -2 °C à 2 °C, dans la limite des 10 semaines de conservation entre 2° C et 8 °C.
- Les données de stabilité indiquent que le flacon peut être conservé pendant un maximum de 24 heures à des températures de 8 °C à 30 °C, dont un maximum de 12 heures après la première ponction.

Ces informations visent uniquement à orienter les professionnels de santé en cas d'un écart temporaire de température.

Flacon ouvert

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 12 heures entre 2 °C et 30 °C, en tenant compte d'une durée de transport maximale de 6 heures. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture permette d'exclure tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. À défaut d'une utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

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

Durant la conservation, limiter autant que possible l'exposition à l'éclairage intérieur et éviter toute exposition à la lumière directe du soleil et aux rayons ultraviolets.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation et première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La dispersion de Comirnaty Omicron XBB.1.5 est fournie dans un flacon transparent de 2 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc synthétique bromobutyle) et d'un couvercle bleu amovible en plastique avec opercule en aluminium.

Un flacon unidosé contient 1 dose de 0,3 mL (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Un flacon multidose (2,25 mL) contient 6 doses de 0,3 mL (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Présentation des flacons unidoses : 10 flacons.

Présentation des flacons multidoses : 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty Omicron XBB.1.5 doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la solution préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique bleu** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 microgrammes)/dose dispersion injectable** (enfants de 5 à 11 ans).

- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
 - Flacons unidoses : pour une boîte de 10 flacons unidoses, la décongélation pourra prendre 2 heures.
 - Flacons multidoses : pour une boîte de 10 flacons multidoses, la décongélation pourra prendre 6 heures.
- Lorsque les flacons sont placés à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservés, la date de péremption doit être actualisée sur l'emballage.
- Les flacons non ouverts peuvent être **conservés pendant un maximum de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C**, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP).
- Les flacons congelés peuvent également être décongelés individuellement à une température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes.
- Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 12 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C. Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Préparation des doses de 0,3 mL

- Mélanger délicatement en retournant les flacons à 10 reprises avant utilisation. Ne pas secouer.
- Avant le mélange, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Après le mélange, le vaccin doit avoir l'aspect d'une dispersion limpide à légèrement opalescente, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
- Vérifier si le flacon est un flacon unidose ou un flacon multidose et suivre les instructions de manipulation correspondantes ci-dessous :
 - Flacons unidoses
 - Prélever une dose unique de 0,3 mL de vaccin.
 - Jeter le flacon et la solution résiduelle.
 - Flacons multidoses
 - Les flacons multidoses contiennent 6 doses de 0,3 mL chacune.
 - En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
 - Prélever 0,3 mL de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pour les enfants âgés de 5 à 11 ans.

Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 6 doses d'un flacon unique. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres. Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique.

- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Noter la date/l'heure correspondante sur le flacon. Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la première ponction.

Élimination

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

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

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Allemagne
Tél. : +49 6131 9084-0
Fax : +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

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

Flacons unidoses

EU/1/20/1528/022

Flacons multidoses

EU/1/20/1528/023

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

Date de première autorisation : 21 décembre 2020

Date du dernier renouvellement : 10 octobre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

6 décembre 2023

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