

▼ 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 XFG 30 microgrammes/dose dispersion injectable
 Comirnaty XFG 30 microgrammes/dose dispersion injectable en seringue préremplie
 Comirnaty XFG 10 microgrammes/dose dispersion injectable
 Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ne pas diluer avant utilisation.

Tableau 1. Composition qualitative et quantitative de Comirnaty XFG

Présentation du produit	Réceptacle	Dose(s) par réceptacle (voir rubriques 4.2 et 6.6)	Contenu par dose
Comirnaty XFG 30 microgrammes/dose dispersion injectable	Flacon multidose (2,25 mL) (couvercle gris)	6 doses de 0,3 mL	Une dose (0,3 mL) contient 30 microgrammes d'ARNm codant XFG, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).
Comirnaty XFG 30 microgrammes/dose dispersion injectable en seringue préremplie	Seringue préremplie	1 dose de 0,3 mL	
Comirnaty XFG 10 microgrammes/dose dispersion injectable	Flacon unidose (couvercle bleu)	1 dose de 0,3 mL	Une dose (0,3 mL) contient 10 microgrammes d'ARNm codant XFG, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).
	Flacon multidose (2,25 mL) (couvercle bleu)	6 doses de 0,3 mL	

L'ARNm codant XFG est un ARN messager (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 XFG).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable.

Comirnaty XFG 30 microgrammes/dose dispersion injectable est une dispersion de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9).

Comirnaty XFG 10 microgrammes/dose dispersion injectable est une dispersion limpide à légèrement opalescente (pH : 6,9 - 7,9).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comirnaty XFG dispersion injectable est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 mois et plus.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Personnes âgées de 12 ans et plus

Comirnaty XFG 30 microgrammes/dose dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire en une dose unique de 0,3 mL chez les personnes âgées de 12 ans et plus, 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 XFG doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

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

Comirnaty XFG 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 XFG doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 4 ans qui n'ont pas encore reçu de vaccin contre la COVID-19

Comirnaty XFG 10 microgrammes/dose dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire selon un schéma de primo-vaccination en 2 doses. Il est recommandé d'administrer la seconde dose 8 semaines après la première dose (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Si l'enfant atteint l'âge de 5 ans entre les doses du schéma de primo-vaccination, il/elle devra recevoir la même dose de 10 microgrammes pour compléter le schéma de primo-vaccination.

Nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 4 ans qui ont déjà reçu une primo-vaccination complète contre la COVID-19

Comirnaty XFG 10 microgrammes/dose dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire en une dose unique.

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

Nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 4 ans qui ont déjà reçu 1 ou 2 des 3 doses du schéma de primo-vaccination à 3 microgrammes

Des doses supplémentaires de Comirnaty XFG 10 microgrammes/dose peuvent être administrées pour compléter le schéma de primo-vaccination en 3 doses. La seconde dose peut être administrée

3 semaines après la première dose, suivie d'une troisième dose administrée au moins 8 semaines après la seconde dose (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Personnes sévèrement immunodéprimées

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

Interchangeabilité

Pour la primo-vaccination avec Comirnaty XFG 10 microgrammes/dose, il est possible d'utiliser n'importe quelle version, passée ou présente, du vaccin Comirnaty, mais le nombre total de doses nécessaires à la primo-vaccination ne doit pas être dépassé. Le schéma de primo-vaccination ne doit être administré qu'une seule fois.

L'interchangeabilité de Comirnaty avec les vaccins contre la COVID-19 des autres fabricants n'a pas été établie.

Population pédiatrique

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

Population gériatrique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées de ≥ 65 ans.

Mode d'administration

Comirnaty XFG 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 XFG contiennent 1 dose de 0,3 mL de vaccin.

- Prélever une dose unique de 0,3 mL de Comirnaty XFG.
- 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 XFG 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.

Seringues préremplies

- Chaque seringue préremplie unidose de Comirnaty XFG contient 1 dose de 0,3 mL de vaccin.
- Fixer une aiguille adaptée pour l'injection intramusculaire et administrer le volume en totalité.

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 les recommandations 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

La sécurité et l'immunogénicité ont été évaluées chez un nombre limité de personnes immunodéprimées, notamment de personnes sous traitement immunosuppresseur (voir rubriques 4.8 et 5.1). L'efficacité de Comirnaty XFG 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 XFG 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

Comirnaty XFG 30 microgrammes/dose dispersion injectable peut être administré en même temps que le vaccin contre la grippe saisonnière.

Chez les personnes âgées de 18 ans et plus, Comirnaty XFG peut être administré en même temps qu'un vaccin pneumococcique conjugué (VPC).

Chez les personnes âgées de 18 ans et plus, Comirnaty XFG peut être administré en même temps qu'un vaccin recombinant sans adjuvant contre le virus respiratoire syncytial (VRS).

Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, Comirnaty XFG peut être administré en même temps qu'un vaccin recombinant sans adjuvant contre le VRS et qu'un vaccin à haute dose contre la grippe.

Les différents vaccins injectables doivent être administrés à des sites d'injection différents.

L'administration concomitante de Comirnaty XFG 10 microgrammes/dose dispersion injectable 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 XFG pendant la grossesse.

Cependant, il existe des données limitées issues d'études cliniques (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de Comirnaty chez la femme enceinte. 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 embryo-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 XFG peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty XFG 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 XFG 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 XFG 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 XFG est extrapolée à partir des données de sécurité relatives aux précédents vaccins Comirnaty.

Vaccin Comirnaty initialement approuvé

Nourrissons âgés de 6 à 23 mois – après 3 doses de primo-vaccination à 3 microgrammes

Dans une analyse de l'étude 3 (phase 2/3), 2 176 nourrissons (1 458 ayant reçu le vaccin Comirnaty 3 microgrammes initialement approuvé et 718 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 6 à 23 mois.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les nourrissons âgés de 6 à 23 mois ayant reçu une dose quelconque du schéma de primo-vaccination, étaient une irritabilité (> 60 %), une somnolence (> 40 %), une diminution de l'appétit (> 30 %), une sensibilité au site d'injection (> 20 %), une rougeur au site d'injection et une fièvre (> 10 %).

Enfants âgés de 2 à 4 ans – après 3 doses de primo-vaccination à 3 microgrammes

Dans une analyse de l'étude 3 (phase 2/3), 3 541 enfants (2 368 vaccinés par Comirnaty 3 microgrammes et 1 173 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 2 à 4 ans.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les enfants âgés de 2 à 4 ans ayant reçu une dose quelconque du schéma de primo-vaccination, étaient une douleur au site d'injection et une fatigue (> 40 %), une rougeur au site d'injection et une fièvre (> 10 %).

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 2 408 enfants âgés de 5 à 11 ans, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 10 microgrammes au moins 5 mois (intervalle : 5,3 à 19,4 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 28 février 2023 (durée de suivi médiane de 6,4 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 après la dose de rappel étaient une douleur au site d'injection ($> 60\%$), une fatigue ($> 30\%$), des céphalées ($> 20\%$), 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 du vaccin Comirnaty initialement approuvé 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.

Participants âgés de 12 ans et plus – après les doses de rappel ultérieures

La sécurité d'une dose de rappel de Comirnaty chez les participants âgés de 12 ans et plus est extrapolée à partir des données de sécurité issues des études d'une dose de rappel de Comirnaty chez les participants âgés de 18 ans et plus.

Un sous-groupe de 325 adultes âgés de 18 à 55 ans qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty a reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty 90 à 180 jours après avoir reçu la troisième dose. Pour les participants ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty, la durée de suivi médiane a été de 1,4 mois jusqu'à la date limite de prise en compte des données, le 11 mars 2022. Les effets indésirables les plus fréquents chez ces participants étaient une douleur au site d'injection (> 70 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 40 %), des myalgies et des frissons (> 20 %), et des arthralgies (> 10 %).

Dans un sous-groupe de l'étude 4 (phase 3), 305 adultes âgés de plus de 55 ans qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty 5 à 12 mois après avoir reçu la troisième dose. Pour les participants ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty, la durée de suivi médiane a été d'au moins 1,7 mois jusqu'à la date limite de prise en compte des données, le 16 mai 2022. Le profil de sécurité global de la dose de rappel (quatrième dose)

de Comirnaty a été similaire à celui observé après la dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de plus de 55 ans, étaient une douleur au site d'injection (> 60 %), une fatigue (> 40 %), des céphalées (> 20 %), des myalgies et des frissons (> 10 %).

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

Nourrissons âgés de 6 à 23 mois – après 2 doses

Dans 2 groupes de l'étude 6 (phase 2/3, groupes 1 et 2), 604 participants âgés de 6 à 23 mois, jamais vaccinés contre la COVID-19, ont reçu 2 doses de Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes. La durée de suivi médiane des participants a été de 8,5 mois.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 6 mois à moins de 23 mois, étaient une diminution de l'appétit, une somnolence et une irritabilité (> 20 %) et une sensibilité au site d'injection (> 10 %).

Nourrissons âgés de 6 à 23 mois – après au moins 3 doses

Dans 3 groupes de l'étude 6 (phase 1), 95 participants âgés de 6 à 23 mois ont reçu au moins 1 dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 à la dose de 3 microgrammes (n = 33), 6 microgrammes (n = 29) ou 10 microgrammes (n = 33), selon un schéma d'administration à 0, 3 et 11 semaines. La durée de suivi médiane des participants a été de 13 mois après la troisième dose.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants ayant reçu les 3 doses de 10 microgrammes, étaient une irritabilité (> 60 %), une somnolence (> 50 %), une sensibilité au site d'injection et une diminution de l'appétit (> 30 %), une rougeur (> 20 %) et un gonflement (> 10 %).

Enfants âgés de 2 à 4 ans – après une dose unique

Dans 2 groupes de l'étude 6 (phase 2/3, groupes 4 et 5), 688 participants âgés de 2 à 4 ans, jamais vaccinés contre la COVID-19, ont reçu une dose unique de Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes. La durée de suivi médiane des participants a été de 6,3 mois.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 2 à 4 ans, étaient une douleur au site d'injection et une fatigue (> 20 %) et des céphalées (> 10 %).

Enfants âgés de 5 à 11 ans – après une dose unique

Dans un sous-groupe de l'étude 6 (sous-étude E, phase 2/3), 310 participants âgés de 5 à 11 ans, jamais vaccinés contre la COVID-19, ont reçu 1 dose de Comirnaty Omicron XBB.1.5. La durée de suivi médiane des participants a été de 6,4 mois.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les participants étaient une douleur au site d'injection (> 40 %), une fatigue, des céphalées et des myalgies (> 10 %).

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 de 6,3 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 %).

Participants âgés de 12 ans et plus – après une dose de rappel de Comirnaty Omicron XBB.1.5 (quatrième dose ou plus)

Dans un sous-groupe de l'étude 13 (phase 2/3), 412 participants âgés de 12 ans et plus qui avaient déjà reçu au moins 3 doses d'un vaccin à ARNm autorisé contre la COVID-19 ont reçu une dose de rappel (quatrième dose ou plus) de Comirnaty Omicron XBB.1.5 2,0 à 24,1 mois après avoir reçu la troisième dose. Pour les participants ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose ou plus) de Comirnaty Omicron XBB.1.5, la durée de suivi médiane a été de 6,3 mois.

Le profil de sécurité de Comirnaty Omicron XBB.1.5 a été similaire au profil de sécurité global de Comirnaty.

Participants âgés de 12 ans et plus – après une dose unique de Comirnaty Omicron XBB.1.5

Dans un sous-groupe de l'étude 13 (phase 2/3), 311 participants âgés de 12 ans et plus qui étaient considérés comme séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion et jamais vaccinés contre la COVID-19 ont reçu 1 dose de Comirnaty Omicron XBB.1.5. Les participants ont été suivis pendant une durée médiane de 6,4 mois.

Le profil de sécurité de Comirnaty Omicron XBB.1.5 a été similaire au profil de sécurité global de Comirnaty. Les effets indésirables les plus fréquents chez les participants étaient une douleur au site d'injection (> 50 %), une fatigue (> 30 %), des céphalées (> 20 %), des myalgies, une diarrhée, des arthralgies, des frissons et un gonflement au site d'injection (> 10 %).

Participants âgés de 12 ans et plus – après une dose unique de Comirnaty Omicron JN.1

Dans un sous-groupe de l'étude 13 (phase 2/3), 216 participants âgés de 12 ans et plus ont reçu 1 dose de Comirnaty Omicron JN.1 et ont été suivis pendant une durée médiane de 6,3 mois.

Le profil de sécurité de Comirnaty Omicron JN.1 a été similaire au profil de sécurité global de Comirnaty. Les effets indésirables les plus fréquents chez les participants étaient une douleur au site d'injection (> 60 %), une fatigue (> 30 %), des céphalées (> 20 %), des myalgies, des frissons et un gonflement au site d'injection (> 10 %).

Participants âgés de 18 ans et plus – après une dose unique de Comirnaty Omicron KP.2

Dans un sous-groupe de l'étude 13 (phase 2/3), 102 participants âgés de 18 ans et plus ont reçu 1 dose de Comirnaty Omicron KP.2 et ont été suivis pendant une durée médiane de 6,3 mois.

Le profil de sécurité de Comirnaty Omicron KP.2 a été similaire au profil de sécurité global de Comirnaty. Les effets indésirables les plus fréquents chez les participants étaient une douleur au site d'injection (> 50 %), une fatigue (> 40 %), des céphalées et des myalgies (> 20 %).

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

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques et après la mise sur le marché 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 2. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty et dans le cadre de la surveillance de Comirnaty après l'autorisation chez les personnes âgées de 6 mois 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 ^b , prurit, urticaire ^c , angio-œdème ^c)
	Fréquence indéterminée	Anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Diminution de l'appétit ^d
Affections psychiatriques	Très fréquent	Irritabilité ^e
	Peu fréquent	Insomnies
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées ; somnolence ^e
	Peu fréquent	Sensations vertigineuses ^g ; léthargie
	Rare	Paralysie faciale périphérique aiguë ^f
	Fréquence indéterminée	Paresthésie ^g ; hypoesthésie ^g
Affections cardiaques	Très rare	Myocardite ^g ; péricardite ^g
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée ^g
	Fréquent	Nausées ; vomissements ^{g,m}
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Hyperhydrose, sueurs nocturnes
	Fréquence indéterminée	Érythème polymorphe ^g
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgies ; myalgies
	Peu fréquent	Douleur dans les extrémités ⁿ
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquence indéterminée	Saignements menstruels importants ^l
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection ^h ; sensibilité au site d'injection ^e ; fatigue ; frissons ; fièvre ⁱ ; gonflement au site d'injection
	Fréquent	Rougeur au site d'injection ^k
	Peu fréquent	Asthénie ; malaise ; prurit au site d'injection
	Fréquence indéterminée	Gonflement étendu d'un membre vacciné ^g ; gonflement du visage ^j

- 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 le rash a été classé est « fréquent » chez les participants âgés de 6 à 23 mois.
- La fréquence dans laquelle l'urticaire et l'angio-œdème ont été classés est « rare ».
- La fréquence dans laquelle la diminution de l'appétit a été classée est « très fréquent » chez les participants âgés de 6 à 23 mois.
- L'irritabilité, la sensibilité au site d'injection et la somnolence concernent uniquement les participants âgés de 6 à 23 mois.

- f. 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.
- g. Effets indésirables identifiés après l'autorisation.
- h. Fait référence au bras dans lequel le vaccin a été administré.
- i. Une fréquence plus élevée de la fièvre a été observée après la seconde dose par comparaison avec la première dose.
- j. 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.
- k. La rougeur au site d'injection est survenue plus fréquemment (très fréquente) chez les participants âgés de 6 mois à 11 ans, et chez les participants immunodéprimés âgés de 2 ans et plus.
- l. La plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire.
- m. La catégorie de fréquence des vomissements était très fréquente chez les femmes enceintes âgées de 18 ans et plus, et chez les participants immunodéprimés âgés de 2 à 18 ans.

Populations particulières

Nourrissons nés de femmes ayant participé à une étude pendant leur grossesse – après 2 doses de Comirnaty

L'étude de phase II/III contrôlée contre placebo C4591015 (étude 9) a évalué 346 femmes enceintes ayant reçu Comirnaty (n = 173) ou un placebo (n = 173). Les nourrissons (n = 167 pour Comirnaty, n = 168 pour le placebo) ont été évalués sur une durée allant jusqu'à 6 mois. Aucun problème de sécurité attribuable à l'administration de Comirnaty chez la mère n'a été identifié.

Participants immunodéprimés (adultes et enfants)

Dans l'étude C4591024 (étude 10), 124 participants immunodéprimés âgés de 2 ans et plus ont reçu Comirnaty (voir rubrique 5.1).

Sécurité en cas d'administration concomitante d'un autre vaccin

Administration en concomitance avec le vaccin contre la grippe saisonnière

Au cours de l'étude 8, une étude de phase 3, les participants âgés de 18 à 64 ans ayant reçu Comirnaty en concomitance avec un vaccin inactivé contre la grippe saisonnière (VIGS) tétravalent, suivi un mois plus tard d'un placebo, ont été comparés aux participants ayant reçu un vaccin inactivé contre la grippe avec un placebo, suivi un mois plus tard de Comirnaty seul (n = 553 à 564 participants dans chaque groupe).

Administration en concomitance avec un vaccin pneumococcique conjugué

Au cours de l'étude 11 (B7471026), une étude de phase 3, les participants âgés de 65 ans et plus ayant reçu une dose de rappel de Comirnaty en concomitance avec un vaccin pneumococcique conjugué 20-valent (VPC 20) (n = 187) ont été comparés aux participants ayant reçu Comirnaty seul (n = 185).

Administration en concomitance avec un vaccin recombinant sans adjuvant contre le VRS ou avec un vaccin recombinant sans adjuvant contre le VRS et un vaccin à haute dose contre la grippe

Au cours de l'étude 12 (C5481001), une étude de phase 1/2, les participants âgés de 65 ans et plus ayant reçu Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et un vaccin contre le VRS coadministrés dans un bras plus un vaccin quadrivalent à haute dose contre la grippe (n = 158) ou un placebo (n = 157) dans l'autre bras ont été comparés aux participants ayant reçu chaque vaccin individuellement avec un placebo.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9 Surdosage

L'administration de doses de Comirnaty supérieures aux doses recommandées a été rapportée au cours des études cliniques et après la mise sur le marché. En général, les événements indésirables rapportés lors des surdosages correspondaient au profil connu des effets indésirables de Comirnaty.

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 répliatif 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 participants âgés de 6 à 23 mois – après 2 doses de Comirnaty

Omicron XBB.1.5 chez les personnes jamais vaccinées

Dans le cadre de l'analyse d'un sous-groupe de l'étude 6, 367 participants âgés de 6 à 23 mois ayant reçu 2 doses de Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes ont été comparés à 234 participants âgés de 6 à 23 mois ayant reçu trois doses de Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammes. Parmi les participants âgés de 6 à 23 mois ayant reçu 2 doses de Comirnaty 10 microgrammes et les participants âgés de 6 à 23 mois ayant reçu 3 doses de Comirnaty 3 microgrammes, 64,6 % et 64,5 % étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion, respectivement.

Les analyses primaires d'immunobridging ont comparé la moyenne géométrique des titres (en utilisant le RMG) et les taux de réponse sérologique entre les participants ayant reçu deux doses de 10 microgrammes et les participants ayant reçu trois doses de 3 microgrammes. Les critères d'immunobridging ont été remplis aussi bien pour le RMG que pour les taux de réponse sérologique (tableau 3).

Tableau 3. Ratio des moyennes géométriques des titres et différence de pourcentage des participants ayant présenté une réponse sérologique – étude 6, sous-étude A, phase 2/3, participants du groupe 1 (1 mois après la dose 2) et participants du groupe 3 (1 mois après la dose 3) – population évaluable pour l'immunogénicité

	Etude 6, sous-étude A, groupe 1 Âge de 6 à 23 mois Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 microgrammes		Etude 6, sous-étude A, groupe 3 Âge de 6 à 23 mois Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 microgrammes		Etude 6, sous-étude A Âge de 6 à 23 mois Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 microgrammes / 3 microgrammes	
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titre) ^a	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^e)	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^e)	RMG ^d (IC à 95 % ^d)	
Moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (MGT)	367	8 831,8 (7 785,3 ; 10 018,9)	234	6 026,8 (5 192,4 ; 6 995,2)	1,51 (1,25 ; 1,82) ^e	
Taux de réponse sérologique (%) pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 %	N ^f	n ^g (%) (IC à 95 % ^h)	N ^f	n ^g (%) (IC à 95 % ^h)	Différence % ⁱ	(IC à 95 % ^j)
	352	335 (95,2) (92,4 ; 97,2)	224	211 (94,2) (90,3 ; 96,9)	1,28	(-2,69 ; 5,26) ^k

Abréviations : 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.

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 $\geq 4 \times$ LIQ est considérée comme une réponse sérologique.

- a. Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (Omicron, sous-variant XBB.1.5).
- 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 RMG et les IC bilatéraux à 95 % correspondants ont été calculés en exponentialisant les différences entre les moyennes des moindres carrés pour le test (groupe 1 – groupe 3) et les IC correspondants sur la base d'un modèle de régression linéaire en utilisant les titres d'anticorps neutralisants initiaux log-transformés, le statut infectieux post-inclusion et le groupe de vaccination comme covariables.
- e. La non-infériorité basée sur le RMG est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % est $> 0,67$ et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,8$.
- f. 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. Ces valeurs sont les dénominateurs utilisés pour le calcul des pourcentages.
- g. n = nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment du prélèvement indiqué.
- h. IC bilatéral exact à 95 %, basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- i. Différence ajustée entre les proportions, basée sur la méthode de Miettinen et Nurminen, stratifiée par niveau de titre d'anticorps neutralisants initial ($<$ médiane ou $\geq$ médiane), exprimée en pourcentage (groupe 1 - groupe 3). La valeur médiane des titres d'anticorps neutralisants initiaux a été calculée sur la base des données groupées issues des 2 groupes comparateurs comprenant tous les participants.
- j. IC bilatéral à 95 %, basé sur la méthode de Miettinen et Nurminen pour la différence entre les proportions, stratifié par niveau de titre d'anticorps neutralisants initial ($<$ médiane ou $\geq$ médiane), exprimé en pourcentage.
- k. La non-infériorité basée sur la différence de taux de réponse sérologique 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 %.

Immunogénicité chez les participants âgés de 6 à 23 mois – après 3 doses de Comirnaty et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 chez les personnes jamais vaccinées

Dans le cadre d'une analyse de l'étude 6 (phase 1), 57 participants âgés de 6 à 23 mois, au sein de la population évaluable pour l'immunogénicité, ont reçu 3 doses de Comirnaty

Original/Omicron BA.4/BA.5 à la dose de 3 microgrammes ($n = 20$), 6 microgrammes ($n = 19$) ou 10 microgrammes ($n = 18$), selon un schéma d'administration à 0, 3 et 11 semaines. Les données d'immunogénicité obtenues après la primovaccination avec 3 doses dans ces groupes ont fait l'objet d'une comparaison descriptive, pour la souche de référence et le variant Omicron BA.4/BA.5, par rapport à un groupe comparateur historique dans lequel des participants âgés de 6 mois à 4 ans avaient reçu 3 doses de Comirnaty Original, monovalent, 3 microgrammes selon un schéma similaire.

Parmi les participants de la population évaluable pour l'immunogénicité, les MGT observées contre Omicron BA.4/BA.5 et la souche de référence ont été globalement similaires entre les doses de 3 microgrammes, 6 microgrammes et 10 microgrammes lors des mesures effectuées 1 mois post-dose 2 et 1 mois post-dose 3. Les participants ont présenté des taux élevés de réponse sérologique ($\geq 92,9$ % pour Omicron BA.4/BA.5 et la souche de référence) dans tous les groupes (3 microgrammes, 6 microgrammes ou 10 microgrammes). Les taux de réponse sérologique ont augmenté avec la dose. Les taux les plus élevés ont été observés dans les groupes ayant reçu les doses de 6 microgrammes et 10 microgrammes.

Immunogénicité chez les participants âgés de 2 à 4 ans – après une dose unique de Comirnaty Omicron XBB.1.5 chez les personnes jamais vaccinées

Dans le cadre de l'analyse d'un sous-groupe de l'étude 6, 470 participants âgés de 2 à 4 ans ayant reçu une dose unique de 10 microgrammes de Comirnaty Omicron XBB.1.5 ont été comparés à 234 participants âgés de 6 à 23 mois, ne présentant aucun signe d'infection par le SARS-CoV-2, ayant reçu trois doses de 3 microgrammes de Comirnaty Omicron XBB.1.5. Parmi les participants âgés de 2 à 4 ans ayant reçu une dose unique de 10 microgrammes de Comirnaty et les participants âgés de

6 à 23 mois ayant reçu trois doses de 3 microgrammes de Comirnaty, 93,4 % et 64,5 % étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion, respectivement.

Les analyses primaires d'immunobridging ont comparé la moyenne géométrique des titres (en utilisant le RMG) et les taux de réponse sérologique entre les participants âgés de 2 à 4 ans ayant reçu une dose unique de 10 microgrammes et les participants âgés de 6 à 23 mois sans signe d'infection par le SARS-CoV-2 ayant reçu trois doses de 3 microgrammes. Le critère d'immunobridging a été rempli pour le RMG ; en revanche, le critère statistique pour le taux de réponse sérologique (TRS) n'a pas été rempli. La limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de pourcentages des participants présentant une réponse sérologique est < -10 % (-11,92) (tableau 4).

Tableau 4. Ratio des moyennes géométriques des titres et différence de pourcentage des participants ayant présenté une réponse sérologique – étude 6, sous-étude A, phase 2/3, participants du groupe 4 (1 mois après la dose 1) et participants du groupe 3 (1 mois après la dose 3) – population évaluable pour l'immunogénicité

	Étude 6, sous-étude A, groupe 4 Âge de 2 à 4 ans Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 microgrammes		Étude 6, sous-étude A, groupe 3 Âge de 6 à 23 mois Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 microgrammes		Étude 6, sous-étude A 2 à 4 ans Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 microgrammes / 6 mois à 2 ans Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 microgrammes	
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titre) ^a	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	RMG ^d (IC à 95 % ^d)	
Moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (MGT)	470	6 620,0 (5 802,8 ; 7 552,3)	53	5 895,4 (4 671,2 ; 7 440,5)	1,12 (0,86 ; 1,47) ^e	
Taux de réponse sérologique (%) pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 %	N ^f	n ^g (%) (IC à 95 % ^h)	N ^f	n ^g (%) (IC à 95 % ^h)	Différence % ⁱ	(IC à 95 % ^j)
	458	417 (91,0) (88,1 ; 93,5)	53	53 (100,0) (93,3 ; 100,0)	-8.95	(-11,92 ; -2,12) ^k

Abréviations : 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.

Remarque : L'absence de signe d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 3 pour les participants du groupe 3 était établie sur la base d'un résultat négatif au test (sérique) des anticorps fixant la protéine N lors de la visite de la dose 1 et lors de la visite réalisée 1 mois après la dose 3, d'un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors des visites de la dose 1, de la dose 2 et de la dose 3 et de toute visite non programmée jusqu'à 1 mois après la prise de sang post-dose 3, et de l'absence d'antécédents médicaux de COVID-19.

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 $\geq 4 \times$ LIQ est considérée comme une réponse sérologique.

- a. Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (Omicron, sous-variant XBB.1.5).
- 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 RMG et les IC bilatéraux à 95 % correspondants ont été calculés en exponentialisant la différence moyenne des logarithmes des titres (groupe 4 : 2 à 4 ans - groupe 3 : 6 à 23 mois) et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student).
- e. La non-infériorité basée sur le RMG est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % est $> 0,67$ et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,8$.
- f. 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. Ces valeurs sont les dénominateurs utilisés pour le calcul des pourcentages.
- g. n = nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment du prélèvement indiqué.
- h. IC bilatéral exact à 95 %, basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- i. Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage (groupe 4 : 2 à 4 ans - groupe 3 : 6 à 23 mois).
- j. IC bilatéral à 95 %, basé sur la méthode de Miettinen et Nurminen pour la différence entre les proportions, exprimé en pourcentage.
- k. La non-infériorité basée sur la différence de taux de réponse sérologique 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 %.

Immunogénicité chez les participants âgés de 5 à 11 ans – après une dose unique de Comirnaty Omicron XBB.1.5

Dans le cadre de l'analyse d'un sous-groupe de l'étude 6, 302 participants âgés de 5 à 11 ans, jamais vaccinés contre la COVID-19, ayant reçu une dose unique de 10 microgrammes de Comirnaty XBB.1.5 ont été comparés à des participants âgés de 12 à 82 ans, déjà vaccinés contre la COVID-19, ayant reçu une dose unique de 30 microgrammes de Comirnaty XBB.1.5 dans un sous-groupe de l'étude 13, sous-étude A. Parmi les participants âgés de 5 à 11 ans, jamais vaccinés contre la COVID-19, ayant reçu une dose unique de Comirnaty 10 microgrammes et les participants âgés de 12 à 82 ans, déjà vaccinés contre la COVID-19, ayant reçu une dose unique de 30 microgrammes de Comirnaty, 98,9 % et 99,3 % étaient séropositifs au SARS-CoV-2 l'inclusion, respectivement.

Les analyses primaires d'immunobridging ont comparé la moyenne géométrique des titres (en utilisant le RMG) et les taux de réponse sérologique (établie sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 par rapport à l'inclusion) entre les participants jamais vaccinés âgés de 5 à 11 ans et les participants déjà vaccinés âgés de 12 ans et plus. Les critères d'immunobridging ont été remplis aussi bien pour le RMG que pour les taux de réponse sérologique (tableau 5).

Tableau 5. Ratio des moyennes géométriques des titres et différence de pourcentage des participants ayant présenté une réponse sérologique – participants de l'étude 6, sous-étude E et de l'étude 13, sous-étude A, 1 mois après la vaccination dans l'étude – population évaluable pour l'immunogénicité

	Étude 6, sous-étude E Âge de 5 à 11 ans Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 microgrammes		Étude 13, sous-étude A Âge ≥ 12 ans Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 microgrammes		Étude 6, sous-étude E 5 à 11 ans Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 microgrammes / Étude 13, sous-étude A ≥ 12 ans Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 microgrammes	
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titre) ^a	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	RMG ^d (IC à 95 % ^d)	
Moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (MGT)	285	5 930,5 (5 283,8 ; 6 656,4)	302	4 006,4 (3 438,3 ; 4 668,4)	1,81 (1,51 ; 2,16) ^e	
Taux de réponse sérologique (%) pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 %	N ^f	n ^g (%) (IC à 95 % ^h)	N ^f	n ^g (%) (IC à 95 % ^h)	Différence % ⁱ	(IC à 95 % ^j)
	285	253 (88,8) (84,5 ; 92,2)	300	231 (77,0) (71,8 ; 81,6)	8,97	(3,91 ; 14,02) ^k

Abréviations : 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.

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.

- Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (Omicron, sous-variant XBB.1.5).
- 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 × LIQ.
- Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % correspondants ont été calculés en exponentialisant les différences entre les moyennes des moindres carrés pour le test (étude 6, 5 à 11 ans - étude 13, 12 ans et plus) et les IC correspondants sur la base d'un modèle de régression linéaire en utilisant les titres d'anticorps neutralisants initiaux log-transformés, le statut infectieux post-inclusion et le groupe de vaccination comme covariables.
- L'immunobridging 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 ≥ 0,8.
- 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. Ces valeurs sont les dénominateurs utilisés pour le calcul des pourcentages.
- n = nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment du prélèvement indiqué.
- IC bilatéral exact à 95 %, basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- Différence ajustée entre les proportions, basée sur la méthode de Miettinen et Nurminen, stratifiée par niveau de titre d'anticorps neutralisants initial (< médiane ou ≥ médiane), exprimée en pourcentage (étude 6, 5 à 11 ans – étude 13, 12 ans et plus). La valeur médiane des titres d'anticorps neutralisants initiaux a été calculée sur la base des données groupées issues des 2 groupes comparateurs.
- IC bilatéral à 95 %, basé sur la méthode de Miettinen et Nurminen pour la différence entre les proportions, stratifié par niveau de titre d'anticorps neutralisants initial (< médiane ou ≥ médiane), exprimé en

pourcentage.

- k. L'immunobridging est déclaré si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 %, pour la différence ajustée de pourcentage des participants présentant une 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 une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

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 6.

Tableau 6. 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 = corona virus 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 exponentiant 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 × LIQ.

- d. 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 jamais vaccinés âgés de 12 ans et plus – après une dose unique de Comirnaty Omicron XBB.1.5

Dans le cadre de l'analyse d'un sous-groupe de l'étude 13, 302 participants jamais vaccinés âgés de 12 ans et plus qui étaient considérés comme séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion et qui ont reçu 1 dose de Comirnaty Omicron XBB.1.5 ont été comparés aux participants ayant reçu Comirnaty Omicron XBB.1.5 après au moins 3 doses d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19. La population évaluable pour l'immunogénicité qui n'avait jamais été vaccinée avait un âge médian de 36,0 ans et était composée à 62,6 % de participants blancs et à 50,7 % de participants hispaniques/latino-américains. La population évaluable pour l'immunogénicité qui avait déjà été vaccinée (n = 296) avait un âge médian de 55 ans et était composée à 79,4 % de participants blancs et à 18,6 % de participants hispaniques/latino-américains.

Les titres d'anticorps neutralisants dirigés contre Omicron XBB.1.5 ont augmenté 1 mois après la vaccination dans l'étude par rapport à l'inclusion et ils étaient plus élevés chez les participants ayant reçu une dose unique de Comirnaty Omicron XBB.1.5 que chez les participants ayant reçu Comirnaty Omicron XBB.1.5 après au moins 3 doses d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19. Les critères de non-infériorité ont été remplis sur la base du ratio des moyennes géométriques des titres (RMG) pour les titres d'anticorps neutralisants dirigés contre Omicron XBB.1.5 et de la différence de réponse sérologique à la souche XBB.1.5 chez les participants jamais vaccinés par comparaison avec les participants ayant reçu Comirnaty Omicron XBB.1.5 après au moins 3 doses d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (tableau 7).

Tableau 7. Ratio des moyennes géométriques des titres et différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique – participants jamais vaccinés et sous-groupe de participants déjà vaccinés dans l'étude 13 – population évaluable pour l'immunogénicité

		Groupe de vaccination (selon l'affectation)				Comparaison entre les groupes	
		Jamais vaccinés Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammes		Déjà vaccinés Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammes		Jamais vaccinés Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammes / Déjà vaccinés Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammes	
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titre) ^e	Moment du prélèvement ^a	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	RMG ^d (IC à 95 % ^d)	
Moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (MGT)	1 mois	299	4 373,4 (3 757,1 ; 5 090,9)	296	2 915,7 (2 462,4 ; 3 452,5)	1,93 (1,52 ; 2,44) ^f	
	Moment du prélèvement ^a	N ^g	n ^h (%) (IC à 95 % ⁱ)	N ^g	n ^h (%) (IC à 95 % ⁱ)	Différence % ^j	(IC à 95 % ^k)
Taux de réponse sérologique (%) pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 %	1 mois	298	253 (84,9) (80,3 ; 88,8)	295	218 (73,9) (68,5 ; 78,8)	7,31	(1,34 ; 13,28) ^l

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.

- 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 aussi bien avant la vaccination qu'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 % correspondants ont été calculés en exponentialisant les différences entre les moyennes des moindres carrés et les IC correspondants sur la base d'un modèle de régression linéaire en utilisant les résultats de test à l'inclusion (échelle logarithmique), l'âge et le groupe de vaccination comme covariables.
- Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (Omicron, sous-variant XBB.1.5).
- La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67.
- 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.
- n = nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment du prélèvement indiqué.
- IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage.
- IC bilatéral basé sur la méthode de Miettinen et Nurminen, stratifié par niveau de titre d'anticorps neutralisants initial (< médiane, ≥ médiane) et par groupe d'âge (< médiane, ≥ médiane). La valeur médiane des titres d'anticorps neutralisants initiaux et la valeur médiane de l'âge ont été calculées sur la base des données groupées issues des 2 groupes comparateurs.
- 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 %.

Immunogénicité chez les participants âgés de 12 ans et plus – après une dose unique de Comirnaty Omicron JN.1

Dans le cadre de l'analyse d'un sous-groupe de l'étude 13, 212 participants âgés de 12 ans et plus ayant reçu 1 dose de Comirnaty Omicron JN.1 ont été comparés aux 200 participants ayant reçu Comirnaty Omicron XBB.1.5 après au moins 3 doses d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19. La population évaluable pour l'immunogénicité ayant reçu Comirnaty Omicron JN.1 avait un âge médian de 54,5 ans et étaient composée à 69,3 % de participants blancs et à 23,1 % de participants hispaniques/latino-américains ; 87,3 % étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion et 89,2 % avaient déjà reçu un vaccin contre la COVID-19 auparavant.

Les titres d'anticorps neutralisants dirigés contre Omicron JN.1 ou Omicron XBB.1.5 et les taux de réponse sérologique chez les participants ayant reçu Comirnaty Omicron JN.1 ou Comirnaty Omicron XBB.1.5 sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8. Moyenne géométrique des titres et pourcentages de participants présentant une réponse sérologique – Comirnaty JN.1 ou Comirnaty XBB.1.5 – participants âgés de 12 ans et plus – population évaluable pour l'immunogénicité

		Comirnaty Omicron JN.1 30 microgrammes		Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammes	
Moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (MGT)	Moment du prélèvement ^a	n^b	MGT^c (IC à 95 %^e)	n^b	MGT^c (IC à 95 %^e)
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titre) ^d	Avant la vaccination	211	190,4 (153,6 ; 235,9)	198	155,5 (126,6 ; 190,8)
	1 mois	212	2 203,3 (1 855,7 ; 2 616,0)	199	1 133,8 (950,7 ; 1 352,2)
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titre) ^e	Avant la vaccination	212	290,3 (233,0 ; 361,6)	200	219,2 (177,5 ; 270,7)
	1 mois	212	2 364,4 (1 917,4 ; 2 915,6)	200	2 848,1 (2 341,9 ; 3 463,8)
Taux de réponse sérologique pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 %	Moment du prélèvement ^a	N^f	n^g (%) (IC à 95 %^h)	N^b	n^g (%) (IC à 95 %^h)
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titre) ^d	1 mois	211	149 (70,6) (64,0 ; 76,7)	197	129 (65,5) (58,4 ; 72,1)
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titre) ^e	1 mois	212	128 (60,4) (53,5 ; 67,0)	200	164 (82,0) (76,0 ; 87,1)

Abréviations : 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.

- 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 NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (Omicron, sous-variant JN.1).
- Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (Omicron, sous-variant XBB.1.5).
- N = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué aussi bien avant la vaccination qu'au moment prévu pour le prélèvement. Cette valeur est le dénominateur utilisé pour le calcul des pourcentages.
- n = nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment du prélèvement indiqué.
- IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.

Immunogénicité chez les participants âgés de 12 ans et plus – après une dose unique de Comirnaty Omicron KP.2

Dans le cadre de l'analyse d'un sous-groupe de l'étude 13, 100 participants âgés de 18 ans et plus ayant reçu 1 dose de Comirnaty Omicron KP.2 ont été comparés aux 194 participants ayant reçu 1 dose de Comirnaty Omicron JN.1. La population évaluable pour l'immunogénicité ayant reçu Comirnaty Omicron KP.2 avait un âge médian de 55,0 ans et était composée à 75,0 % de participants blancs et à 15,0 % de participants hispaniques/latino-américains ; 91,0 % étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion et 90,0 % avaient déjà reçu un vaccin contre la COVID-19 auparavant.

Les titres d'anticorps neutralisants dirigés contre Omicron KP.2 et Omicron JN.1 et les taux de réponse sérologique chez les participants ayant reçu Comirnaty Omicron KP.2 ou Comirnaty Omicron JN.1 sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9. Moyenne géométrique des titres et pourcentages de participants présentant une réponse sérologique – Comirnaty KP.2 ou Comirnaty JN.1 – participants âgés de 18 ans et plus – population évaluable pour l'immunogénicité

		Comirnaty Omicron KP.2 30 microgrammes		Comirnaty Omicron JN.1 30 microgrammes	
Moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (MGT)	Moment du prélèvement ^a	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^e)	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^e)
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titre) ^d	Avant la vaccination	99	207,6 (150,0 ; 287,4)	194	78,3 (64,2 ; 95,6)
	1 mois	100	2 256,5 (1 660,2 ; 3 067,0)	194	873,3 (706,1 ; 1 080,2)
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titre) ^e	Avant la vaccination	100	492,5 (359,8 ; 674,0)	194	185,1 (148,1 ; 231,4)
	1 mois	100	4 319,5 (3 280,7 ; 5 687,2)	194	2 088,6 (1 743,9 ; 2 501,5)
Taux de réponse sérologique pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 %	Moment du prélèvement ^a	N ^f	n ^g (%) (IC à 95 % ^h)	N ^b	n ^g (%) (IC à 95 % ^h)
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (titre) ^d	1 mois	99	76 (76,8) (67,2 ; 84,7)	194	130 (67,0) (59,9 ; 73,6)
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (titre) ^e	1 mois	100	64 (64,0) (53,8 ; 73,4)	194	137 (70,6) (63,7 ; 76,9)

Abréviations : 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.

- 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 NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (Omicron, sous-variant KP.2).
- Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (Omicron, sous-variant JN.1).
- N = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué aussi bien avant la vaccination qu'au moment prévu pour le prélèvement. Cette valeur est le dénominateur utilisé pour le calcul des pourcentages.
- n = nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment du prélèvement indiqué.
- IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.

Vaccin Comirnaty initialement approuvé

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] ≥ 30 kg/m², pneumopathie chronique, diabète, hypertension).

Les informations sur l'efficacité du vaccin sont présentées dans le tableau 10.

Tableau 10. 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 11.

Tableau 11. 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.

- 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 à 95 % pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance.
- f. 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 12), 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 12. 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	Placebo	
	Cas n1^a	Cas n1^a	
	Durée de surveillance (n2^b)	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 apparu 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 aient 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 13. 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 13. 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 14.

Tableau 14. 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.

a. 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.

- b. Délai prévu dans le protocole pour le prélèvement des échantillons sanguins.
- 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 (5 à 11 ans moins 16 à 25 ans) et l'IC correspondant (sur la base de la distribution t de Student).
- e. 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 $\geq 0,8$.
- f. 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.
- g. n = nombre de participants présentant une réponse sérologique sur la base du NT50 1 mois après la dose 2.
- h. IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- i. Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage (5 à 11 ans moins 16 à 25 ans).
- j. IC bilatéral, basé sur la méthode de Miettinen et Nurminen pour la différence entre les proportions, exprimée en pourcentage.
- k. 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 %.

Efficacité relative du vaccin chez les participants âgés de 16 ans et plus – après la dose de rappel

Une analyse intermédiaire des données d'efficacité de l'étude 4, une étude contrôlée contre placebo portant sur la dose de rappel, menée chez environ 10 000 participants âgés de 16 ans et plus recrutés dans l'étude 2, a évalué le cumul des cas confirmés de COVID-19 survenus entre au moins 7 jours après la dose de rappel et la date de l'analyse des données (5 octobre 2021), soit une durée médiane de suivi de 2,5 mois après la dose de rappel. La dose de rappel a été administrée 5 à 13 mois (médiane : 11 mois) après la deuxième dose. L'efficacité vaccinale de la dose de rappel de Comirnaty après la primo-vaccination a été évaluée par comparaison avec le groupe de rappel placebo ayant reçu uniquement la primo-vaccination.

Les informations concernant l'efficacité relative du vaccin chez les participants âgés de 16 ans et plus sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 sont présentées dans le tableau 15. L'efficacité relative du vaccin chez les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 a été de 94,6 % (intervalle de confiance à 95 % : 88,5 % à 97,9 %), soit une efficacité similaire à celle observée chez les participants sans infection antérieure. Le nombre de cas de premiers épisodes de COVID-19 observés à partir de 7 jours après la dose de rappel a été de 7 dans le groupe Comirnaty et de 124 dans le groupe placebo.

Tableau 15. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose de rappel – participants âgés de 16 ans et plus sans infection antérieure – population évaluable pour l'efficacité

Premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose de rappel chez les participants sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N^a = 4 695 Cas n^{1b} Durée de surveillance^c (n^{2d})	Placebo N^a = 4 671 Cas n^{1b} Durée de surveillance^c (n^{2d})	Efficacité relative du vaccin^e % (IC à 95 %^f)
Premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose de rappel	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5 ; 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 apparu 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 sérologique ou virologique (avant le délai de 7 jours après avoir reçu la dose de rappel) 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 de la visite 1) 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 de rappel 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 indiqués 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 de rappel jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- Efficacité relative du vaccin dans le groupe ayant reçu une dose de rappel de Comirnaty par comparaison avec le groupe placebo (sans dose de rappel).
- L'intervalle de confiance (IC) bilatéral pour l'efficacité relative du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance.

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 16.

Tableau 16. 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

	Délai de prélèvement ^a		
	1 mois après la dose de rappel (n ^b = 67)	1 mois après la dose 2 (n ^b = 96)	1 mois après la dose de rappel/ 1 mois après la dose 2
Test	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.
- 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 exponentiant 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).

Efficacité et immunogénicité d'un schéma de primo-vaccination de 3 doses de 3 microgrammes chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans

L'analyse de l'efficacité dans l'étude 3 a été réalisée sur la population totale des participants âgés de 6 mois à 4 ans, sur la base des cas confirmés parmi les 873 participants du groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et les 381 participants du groupe placebo (ratio de randomisation de 2/1) ayant reçu les 3 doses du vaccin de l'étude, pendant la période de suivi en aveugle et au moment où le variant Omicron du SARS-CoV-2 (BA.2) était le principal variant en circulation (date limitée de prise en compte des données : 17 juin 2022).

Les résultats concernant l'efficacité du vaccin après la troisième dose chez les participants âgés de 6 mois à 4 ans sont présentés dans le tableau 17.

Tableau 17. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 3 – période de suivi en aveugle – participants sans infection antérieure avant le délai de 7 jours après la dose 3 – phase 2/3 – âge de 6 mois à 4 ans – population évaluable pour l'efficacité (3 doses)

Premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 3 chez les participants sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2*			
Sous-groupe	Vaccin à ARNm contre la COVID-19 3 microgrammes/dose N^a = 873 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)	Placebo N^a = 381 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)	Efficacité du vaccin % (IC à 95 %^e)
6 mois à 4 ans ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8 ; 87,6)
2 à 4 ans	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6 ; 89,4)
6 mois à 23 mois	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7 ; 94,7)

Abréviations : TAAN = test d'amplification des acides nucléiques ; fixant la protéine N = fixant la nucléoprotéine du SARS-CoV-2 ; SARS-CoV-2 = corona virus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère ; EV = efficacité du vaccin.

* Les participants ne présentant aucun critère sérologique ou virologique (avant le délai de 7 jours après avoir reçu la dose 3) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors des visites de la dose 1, 1 mois après la dose 2 (si disponible) et de la dose 3 (si disponible), sans détection de SARS-CoV-2 par le test NAAT [prélèvement nasal] lors des visites d'étude de la dose 1, de la dose 2 et de la dose 3, et ayant eu un résultat négatif au test NAAT [prélèvement nasal] lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 3) et sans antécédents médicaux de COVID-19 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 3 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 à 95 % pour l'EV est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance.

Chez les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, l'efficacité du vaccin a été similaire à celle observée chez les participants sans infection antérieure par le SARS-CoV-2.

Les critères d'une COVID-19 sévère (tels que décrits dans le protocole, d'après la définition de la FDA, adaptée pour les enfants) ont été remplis dans 12 cas (8 ayant reçu le vaccin à ARNm contre la

COVID-19 et 4 ayant reçu le placebo) parmi les participants âgés de 6 mois à 4 ans. Parmi les participants âgés de 6 mois à 23 mois, les critères d'une COVID-19 sévère ont été remplis dans 3 cas (2 ayant reçu le vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 1 ayant reçu le placebo).

Les analyses de l'immunogénicité ont été réalisées dans le sous-groupe d'immunobridging constitué de 82 participants à l'étude 3 âgés de 6 à 23 mois et de 143 participants à l'étude 3 âgés de 2 à 4 ans, sans signe d'infection jusqu'à 1 mois après la dose 3, sur la base des données recueillies jusqu'à la date limite du 29 avril 2022.

Les titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) contre le SARS-CoV-2 ont été comparés entre un sous-groupe d'évaluation de l'immunogénicité, constitué de participants à l'étude 3 de phase 2/3 âgés de 6 à 23 mois et de 2 à 4 ans évalués 1 mois après les 3 doses du schéma de primo-vaccination, et un sous-groupe sélectionné de façon aléatoire dans l'étude 2 de phase 2/3 parmi les participants âgés de 16 à 25 ans évalués 1 mois après les 2 doses du schéma de primo-vaccination, en utilisant un test de microneutralisation contre la souche de référence (USA_WA1/2020).

Les analyses primaires d'immunobridging ont comparé la moyenne géométrique des titres (en utilisant le ratio des moyennes géométriques des titres [RMG]) et les taux de réponse sérologique (établie sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 du NT50 contre le SARS-CoV-2 comparé à avant la dose 1) au sein de la population des participants évaluable pour l'immunogénicité sans signe d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 3 chez les participants âgés de 6 à 23 mois et de 2 à 4 ans, et jusqu'à 1 mois après la dose 2 chez les participants âgés de 16 à 25 ans. Les critères prédéfinis d'immunobridging ont été remplis, aussi bien pour le RMG que pour la différence entre les taux de réponse sérologique, dans les deux groupes d'âge (tableau 18).

Tableau 18. MGT (NT50) contre le SARS-CoV-2 et différence de pourcentages des participants ayant présenté une réponse sérologique 1 mois après le schéma de vaccination – sous-groupe d'immunobridging - participants âgés de 6 mois à 4 ans (étude 3) 1 mois après la dose 3 et participants âgés de 16 à 25 ans (étude 2) 1 mois après la dose 2 – sans signe d'infection par le SARS-CoV-2 – population évaluable pour l'immunogénicité

MGT (NT50) contre le SARS-CoV-2, 1 mois après le schéma de vaccination							
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 - NT50 (titre) ^c							
Âge	N ^a	MGT ^b (IC à 95 % ^b) (1 mois après la dose 3)	Âge	N ^a	MGT ^b (IC à 95 % ^b) (1 mois après la dose 2)	Âge	RMG ^{c,d} (IC à 95 %)
2 à 4 ans	143	1 535,2 (1 388,2 ; 1 697,8)	16 à 25 ans	170	1 180,0 (1 066,6 ; 1 305,4)	2 à 4 ans/16 à 25 ans	1,30 (1,13 ; 1,50)
6 à 23 mois	82	1 406,5 (1 211,3 ; 1 633,1)	16 à 25 ans	170	1 180,0 (1 066,6 ; 1 305,4)	6 à 23 mois/16 à 25 ans	1,19 (1,00 ; 1,42)
Différence de pourcentages de participants ayant présenté une réponse sérologique 1 mois après le schéma de vaccination							
Test de neutralisation du SARS-CoV-2 - NT50 (titre) ^c							
Âge	N ^a	n ^f (%) (IC à 95 % ^g) (1 mois après la dose 3)	Âge	N ^a	n ^f (%) (IC à 95 % ^g) (1 mois après la dose 2)	Âge	Différence entre les taux de réponse sérologique % ^h (IC à 95 % ^{i,j})
2 à 4 ans	141	141 (100,0) (97,4 ; 100,0)	16 à 25 ans	170	168 (98,8) (95,8 ; 99,9)	2 à 4 ans/16 à 25 ans	1,2 (1,5 ; 4,2)
6 à 23 mois	80	80 (100,0) (95,5 ; 100,0)	16 à 25 ans	170	168 (98,8) (95,8 ; 99,9)	6 à 23 mois/16 à 25 ans	1,2 (3,4 ; 4,2)

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 ; 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.

Remarque : les participants ne présentant aucun critère sérologique ou virologique (jusqu'à 1 mois après la prise de sang post-dose 2 [étude 2] ou jusqu'à 1 mois après la prise de sang post-dose 3 [étude 3]) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors des visites de la dose 1, de la dose 3 [étude 3] et 1 mois après la dose 2 [étude 2] ou 1 mois après la dose 3 [étude 3], sans détection de SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites d'étude de la dose 1, de la dose 2 et de la dose 3 [étude 3], et ayant eu un résultat négatif au test TAAN [prélèvement nasal] lors de toute visite non programmée jusqu'à 1 mois après la dose 2 [étude 2] ou 1 mois après la dose 3 [étude 3] avec prise de sang) 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.

- a. N = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué lors de la dose indiquée/du moment de prélèvement indiqué pour les MGT et nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué aussi bien à l'inclusion que lors de la dose indiquée/du moment de prélèvement indiqué pour les taux de réponse sérologique.
- 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 $0,5 \times$ LIQ.
- c. Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant la différence moyenne entre les logarithmes des titres (groupe des plus jeunes moins les 16 à 25 ans) et l'IC correspondant (sur la base de la distribution t de Student).
- d. Pour chacun des deux groupes de participants plus jeunes (2 à 4 ans, 6 à 23 mois), l'immunobridging basé sur le RMG 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 $\geq 0,8$.
- e. 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.
- f. n = nombre de participants présentant une réponse sérologique pour le test indiqué lors de la dose indiquée/du moment de prélèvement indiqué.
- g. IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- h. Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage (groupe des plus jeunes moins les 16 à 25 ans).
- i. IC bilatéral, basé sur la méthode de Miettinen et Nurminen pour la différence entre les proportions, exprimée en pourcentage.
- j. Pour chacun des deux groupes de participants plus jeunes (2 à 4 ans, 6 à 23 mois), l'immunobridging basé sur la réponse sérologique est déclaré si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence entre les proportions est supérieure à -10,0 %, sous réserve que les critères d'immunobridging basés sur le RMG soient remplis.

Immunogénicité d'une dose de rappel après une primo-vaccination par un autre vaccin autorisé contre la COVID-19

L'efficacité d'une dose de rappel de Comirnaty (30 microgrammes) chez les personnes ayant reçu une primo-vaccination complète par un autre vaccin autorisé contre la COVID-19 (dose de rappel hétérologue) est extrapolée à partir des données d'immunogénicité issues d'une étude clinique indépendante de phase 1/2 menée en ouvert aux États-Unis par le National Institutes of Health (NIH) (étude NCT04889209). Dans cette étude, des adultes (âgés de 19 à 80 ans) qui avaient reçu une primo-vaccination complète constituée de 2 doses de 100 microgrammes de Moderna (N = 51, âge moyen : 54 ± 17 ans), d'une dose unique de Janssen (N = 53, âge moyen : 48 ± 14 ans) ou de 2 doses de 30 microgrammes de Comirnaty (N = 50, âge moyen : 50 ± 18 ans) au moins 12 semaines avant l'inclusion et qui n'avaient rapporté aucun antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 ont reçu une dose de rappel de Comirnaty (30 microgrammes). La dose de rappel de Comirnaty a induit une augmentation d'un facteur 36, 12 et 20 du RMG des titres d'anticorps neutralisants après les doses de primo-vaccination par Janssen, Moderna et Comirnaty, respectivement.

Le rappel de vaccination hétérologue par Comirnaty a également été évalué dans l'étude CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), une étude de phase 2, multicentrique, randomisée, contrôlée, portant sur une troisième dose (dose de rappel) de vaccination contre la COVID-19, au cours de laquelle 107 participants adultes (âge médian : 71 ans, écart interquartile : 54 à 77 ans) ont été randomisés au moins 70 jours après avoir reçu 2 doses du vaccin AstraZeneca contre la COVID-19. Après la primo-vaccination par le vaccin AstraZeneca contre la COVID-19, le RMG des NT50 des anticorps neutralisants dirigés contre le pseudovirus (type sauvage) a augmenté d'un facteur 21,6 lors du rappel de vaccination hétérologue par Comirnaty (n = 95).

Immunogénicité chez les participantes enceintes et les nourrissons nés de femmes ayant participé à une étude pendant leur grossesse – après 2 doses de Comirnaty

L'étude 9, une étude internationale de phase II/III, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, a inclus des femmes enceintes âgées de 18 ans et plus, qui ont reçu 2 doses de Comirnaty (n = 173) ou de placebo (n = 173). Les participantes enceintes ont reçu la dose 1 de Comirnaty à 24 à 34 semaines de grossesse, et la majorité d'entre elles (90,2 %) ont reçu la seconde dose 19 à 23 jours après la dose 1.

Une analyse descriptive de l'immunogénicité a été réalisée chez les participantes enceintes ayant reçu Comirnaty dans l'étude 9, en comparaison avec un sous-groupe comparateur constitué de participantes non enceintes issues de l'étude 2. Cette analyse a évalué le ratio des MGT d'anticorps neutralisants (RMG) un mois après la dose 2. La population évaluable pour l'immunogénicité ayant reçu Comirnaty se composait de participantes enceintes issues de l'étude 9 (n = 111) et de participantes non enceintes issues de l'étude 2 (n = 114) ; l'âge médian était de 30 ans (intervalle : 18 à 44 ans), et respectivement 37,8 % et 3,5 % des participantes présentaient un statut SARS-CoV-2 positif à l'inclusion.

Chez les participantes sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après la dose 2, la MGT d'anticorps neutralisants à 50 % contre le SARS-CoV-2 observée un mois après la dose 2 était plus faible chez les participantes enceintes (étude 9) que chez les participantes non enceintes (étude 2) (ratio des MGT [RMG] de 0,67 [IC à 95 % : 0,50-0,90]).

Chez les participantes avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après la dose 2, la MGT ajustée sur le modèle un mois après la dose 2 était comparable chez les participantes enceintes et les participantes non enceintes (ratio des MGT ajustées sur le modèle [RMG] de 0,95 ; IC à 95 % : 0,69-1,30). Les MGT ajustées sur le modèle et le RMG ont été calculés à l'aide d'un modèle de régression avec ajustement sur l'âge et sur les titres d'anticorps neutralisants à l'inclusion.

Immunogénicité chez les participants immunodéprimés (adultes et enfants)

L'étude 10, une étude de phase IIb en ouvert (n = 124), a inclus des patients immunodéprimés âgés de 2 à moins de 18 ans qui recevaient un traitement immunomodulateur, ou qui avaient reçu une greffe d'organe solide (dans les 3 mois précédents) et recevaient un traitement immunosuppresseur, ou qui avaient reçu une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches au moins 6 mois avant l'inclusion, et des patients immunodéprimés âgés de 18 ans et plus qui étaient traités pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ou pour une leucémie lymphoïde chronique (LLC), qui étaient sous hémodialyse en raison d'une insuffisance rénale terminale, ou qui recevaient un traitement immunomodulateur pour une maladie auto-immune inflammatoire. Les participants ont reçu 4 doses de Comirnaty adaptées à leur âge (3 microgrammes, 10 microgrammes ou 30 microgrammes). Les 2 premières doses étaient espacées de 21 jours, la dose 3 était administrée 28 jours après la dose 2, et la dose 4 était administrée 3 à 6 mois après la dose 3.

L'analyse des données d'immunogénicité à 1 mois après la dose 3 (26 participants âgés de 2 à moins de 5 ans, 56 participants âgés de 5 à moins de 12 ans, 11 participants âgés de 12 à moins de 18 ans, et 4 participants âgés de 18 ans et plus) et à 1 mois après la dose 4 (16 participants âgés de 2 à moins de 5 ans, 31 participants âgés de 5 à moins de 12 ans, 6 participants âgés de 12 à moins de 18 ans, et 4 participants âgés de 18 ans et plus) dans la population évaluable pour l'immunogénicité sans infection antérieure, a mis en évidence une réponse immunitaire induite par le vaccin. Les MGT

avaient fortement augmenté 1 mois après la dose 3, étaient encore plus élevées 1 mois après la dose 4 et restaient élevées 6 mois après la dose 4, en comparaison avec les niveaux observés avant la vaccination dans le cadre de l'étude, dans tous les groupes d'âge et sous-groupes de maladies.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Comirnaty dans un ou plusieurs sous-groupes de 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

Flacons non ouverts

Différentes durées et conditions de conservation s'appliquent pour les flacons congelés non ouverts et pour les flacons conservés uniquement au réfrigérateur :

- L'étiquette des flacons congelés porte la mention EXP entre -90 °C et -60 °C.
- L'étiquette des flacons conservés uniquement au réfrigérateur porte la mention EXP entre 2 °C et 8 °C.

Confirmer la durée et les conditions de conservation applicables.

Flacons congelés

Flacons unidoses et flacons multidoses

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.

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

Dans la limite de leur durée de conservation de 18 mois, les flacons décongelés (précédemment congelés) peuvent être conservés entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 10 semaines.

Procédure de décongélation

• *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.

Flacons décongelés (précédemment congelés)

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 pour les flacons précédemment congelés :

- 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.

Flacons conservés uniquement au réfrigérateur

Flacons multidoses

Le vaccin sera reçu et conservé entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur uniquement).

12 mois en cas de conservation entre 2 °C et 8 °C.

Flacons ouverts

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.

Seringues préremplies en verre

Le vaccin sera reçu et conservé entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur uniquement).

12 mois en cas de conservation entre 2 °C et 8 °C.

Avant utilisation, les seringues préremplies peuvent être conservées pendant un maximum de 12 heures entre 8 °C et 30 °C et peuvent être manipulées dans des conditions d'éclairage intérieur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacons congelés

Conserver les flacons unidoses congelés et les flacons multidoses congelés au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

Flacons conservés uniquement au réfrigérateur et seringues préremplies en verre

Conserver les flacons conservés uniquement au réfrigérateur et les seringues préremplies en verre entre 2 °C et 8 °C. NE PAS CONGELER.

Flacons et seringues préremplies

Conserver le vaccin 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

Tableau 19. Nature et contenu de l'emballage extérieur de Comirnaty XFG

Présentation du produit	Contenu	Récipient	Dose(s) par récipient (voir rubrique 4.2 et 6.6)	Présentations
Comirnaty XFG 30 microgrammes/dose dispersion injectable	Fourni dans un flacon transparent de 2 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc synthétique bromobutyle) et d'un couvercle gris amovible en plastique avec opercule en aluminium.	Flacon multidose (2,25 mL) (couvercle gris)	6 doses de 0,3 mL	10 flacons
Comirnaty XFG 30 microgrammes/dose dispersion injectable en seringue préremplie	Fourni dans une seringue préremplie unidose munie d'un bouchon-piston (caoutchouc synthétique bromobutyle) et d'un capuchon d'embout (caoutchouc synthétique bromobutyle) sans aiguille.	Seringue en verre de type I	1 dose de 0,3 mL	1 seringue préremplie ou 10 seringues préremplies
Comirnaty XFG 10 microgrammes/dose dispersion injectable	Fourni dans un flacon transparent de 2 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc synthétique bromobutyle) et d'un	Flacon unidose (couvercle bleu)	1 dose de 0,3 mL	10 flacons

	couvercle bleu amovible en plastique avec opercule en aluminium.	Flacon multidose (2,25 mL) (couvercle bleu)	6 doses de 0,3 mL	10 flacons
--	--	---	-------------------	------------

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions de manipulation avant utilisation

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

Instructions relatives aux flacons unidoses et multidoses

- **Vérifier** que le flacon est muni :
 - soit d'un **couvercle en plastique gris** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty XFG 30 microgrammes/dose dispersion injectable** (adultes et adolescents de 12 ans et plus)
 - soit d'un **couvercle en plastique bleu** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty XFG 10 microgrammes/dose dispersion injectable** (enfants de 6 mois 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.

Flacons congelés

- 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.

Flacons conservés uniquement au réfrigérateur

- Les flacons non ouverts doivent être conservés entre 2 °C et 8 °C, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP).
- Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 12 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C et peut être manipulé 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 peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Après le mélange, le vaccin doit avoir l'aspect :
 - **Couvercle gris** : d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempte de particules visibles.
 - **Couvercle bleu** : 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 XFG.
 - **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 multidose. Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la première ponction.

Instructions relatives aux seringues préremplies en verre

- Avant utilisation, les seringues préremplies peuvent être conservées pendant un maximum de 12 heures entre 8 °C et 30 °C et peuvent être manipulées dans des conditions d'éclairage intérieur.
- Retirer le capuchon d'embout en le faisant tourner lentement dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Ne pas secouer. Fixer une aiguille adaptée pour l'injection intramusculaire et administrer le volume en totalité.

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

Tableau 20. Numéros d'autorisation de mise sur le marché de Comirnaty XFG

Présentation du produit	Réceptacle	Numéro d'autorisation de mise sur le marché
Comirnaty XFG 30 microgrammes/dose dispersion injectable	Flacons multidoses (congelés)	EU/1/20/1528/052
	Flacons multidoses (conservés uniquement au réfrigérateur)	EU/1/20/1528/053
Comirnaty XFG 30 microgrammes/dose dispersion injectable en seringue préremplie	1 seringue préremplie en verre	EU/1/20/1528/054
	10 seringues préremplies en verre	EU/1/20/1528/055
Comirnaty XFG 10 microgrammes/dose dispersion injectable	Flacons unidoses	EU/1/20/1528/056
	Flacons multidoses	EU/1/20/1528/057

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

07/2026

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