

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ 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 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le médicament est fourni dans un flacon multidose avec un couvercle violet et doit être dilué avant utilisation.

Un flacon (0,45 mL) contient 6 doses de 0,3 mL après dilution (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Une dose (0,3 mL) contient 30 microgrammes de tozinaméran, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion à diluer pour dispersion injectable (stérile).

Le vaccin est une dispersion congelée de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour 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 12 ans 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 doit être administré par voie intramusculaire, après dilution, 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 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Personnes sévèrement immunodéprimées âgées de 12 ans et plus

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

Population pédiatrique

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus et les enfants âgés de moins de 12 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de ces autres formulations.

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

Population gériatrique

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

Mode d'administration

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire après dilution (voir rubrique 6.6).

Après dilution, les flacons de Comirnaty 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.

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.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Recommandations générales

Hypersensibilité et anaphylaxie

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

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

Myocardite et péricardite

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

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

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

Réactions liées à l'anxiété

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

Affections concomitantes

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

Thrombopénie et troubles de la coagulation

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

Personnes immunodéprimées

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

Excipients

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par Comirnaty 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). Comirnaty peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite à Comirnaty est négligeable. Les données observationnelles chez les femmes ayant allaité après la vaccination n'ont pas mis en évidence de risque d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Comirnaty 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 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

Participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

Durant l'étude 2, un total de 22 026 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu au moins 1 dose de Comirnaty 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.

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 de Comirnaty.

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 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 (voir rubrique 5.1).

Tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans les études cliniques et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus.

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

Tableau 1. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus

| Classe de système d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|---|------------------------|---|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Fréquent | Lymphadénopathie ^a |
| Affections du système immunitaire | Peu fréquent | Réactions d'hypersensibilité (par exemple : rash, prurit, urticaire ^b , angio-œdème ^b) |
| | Fréquence indéterminée | Anaphylaxie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Peu fréquent | Diminution de l'appétit |
| Affections psychiatriques | Peu fréquent | Insomnies |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Céphalées |
| | Peu fréquent | Sensations vertigineuses ^d ; léthargie |

| | | |
|---|------------------------|---|
| | Rare | Paralysie faciale périphérique aiguë ^c |
| | Fréquence indéterminée | Paresthésie ^d ; hypoesthésie ^d |
| Affections cardiaques | Très rare | Myocardite ^d ; péricardite ^d |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée ^d |
| | Fréquent | Nausées ; vomissements ^d |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent | Hyperhydrose, sueurs nocturnes |
| | Fréquence indéterminée | Érythème polymorphe ^d |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Très fréquent | Arthralgies ; myalgies |
| | Peu fréquent | Douleur dans les extrémités ^e |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Fréquence indéterminée | Saignements menstruels importants ^h |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; fièvre ^f ; gonflement au site d'injection |
| | Fréquent | Rougeur au site d'injection |
| | Peu fréquent | Asthénie ; malaise ; prurit au site d'injection |
| | Fréquence indéterminée | Gonflement étendu d'un membre vacciné ^d ; gonflement du visage ^g |

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

Description de certains effets indésirables

Myocardite et péricardite

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

L'excès de risque chez les hommes plus jeunes après la seconde dose de Comirnaty a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré qu'au cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 0,265 (IC à 95 % : 0,255 - 0,275) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 0,56 (IC à 95 % : 0,37 - 0,74) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V, en précisant le numéro de lot, s'il est disponible.

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'ARN messager à nucléoside modifié contenu dans Comirnaty est formulé dans des nanoparticules lipidiques, permettant de délivrer l'ARN non 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

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 de vaccin à ARNm 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 2.

Tableau 2. 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 n^{1b} Durée de surveillance^c (n^{2d}) | Placebo N^a = 18 325 Cas n^{1b} Durée de surveillance^c (n^{2d}) | 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.

- N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- L'intervalle de confiance (IC) bilatéral 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 3.

Tableau 3. 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 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 d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

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

- 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 4), 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 4. 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 | Efficacité du vaccin % |
|--------------------------------------|---|---|-----------------------------------|
| | Cas n1^a | Cas n1^a | (IC à 95 %^c) |
| | Durée de surveillance (n2^b) | Durée de surveillance (n2^b) | |
| 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. n_2 = nombre de participants à risque de présenter le critère d'évaluation.
- c. L'intervalle de confiance (IC) bilatéral pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance.
- d. Efficacité évaluée sur base de l'ensemble de la population d'efficacité disponible (intention de traiter modifiée) ayant reçu la dose 1 comprenant tous les participants randomisés qui avaient reçu au moins 1 dose de vaccin à l'étude.
- e. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de la dose 1 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- f. Efficacité évaluée sur base de la population évaluable pour l'efficacité (7 jours) qui incluait l'ensemble des participants randomisés éligibles ayant reçu toutes les doses du vaccin à l'étude, tels que randomisés dans la fenêtre prédéfinie, et n'ayant pas eu d'autres déviations importantes au protocole selon l'avis du médecin.
- g. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

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

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

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

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

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

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

Immunogénicité chez les participants âgés de 18 ans et plus – après la dose de rappel

L'efficacité d'une dose de rappel de Comirnaty a été évaluée sur la base des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) contre le SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) dans l'étude 2. Au cours de cette étude, la dose de rappel a été administrée 5 à 8 mois (médiane : 7 mois) après la deuxième dose. Dans l'étude 2, les analyses des NT50 1 mois après la dose de rappel comparés aux NT50 mesurés 1 mois après le schéma de primo-vaccination, chez les personnes âgées de 18 à 55 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 de rappel, ont montré une non-infériorité aussi bien pour le ratio des moyennes géométriques des titres (RMG) que pour la différence entre les taux de réponse sérologique. La réponse sérologique était établie chez un participant sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 du NT50 par rapport à l'inclusion (avant la primo-vaccination). Ces analyses sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5. Test de neutralisation du SARS-CoV-2 - NT50 (titre)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – comparaison des MGT et des taux de réponse sérologique entre 1 mois après la dose de rappel et 1 mois après la primo-vaccination – participants âgés de 18 à 55 ans sans signe d'infection jusqu'à 1 mois après la dose de rappel* – population évaluable pour l'immunogénicité de la dose de rappel[±]

| | N | 1 mois après la dose de rappel (IC à 95 %) | 1 mois après la primo-vaccination (IC à 95 %) | 1 mois après la dose de rappel - 1 mois après la primo-vaccination (IC à 97,5 %) | Critère de non-infériorité rempli (O/N) |
|---|------------------|--|---|--|---|
| Moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (MGT^b) | 212 ^a | 2 466,0 ^b (2 202,6 ; 2 760,8) | 755,7 ^b (663,1 ; 861,2) | 3,26 ^c (2,76 ; 3,86) | O ^d |
| Taux de réponse sérologique (%) pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 %[†] | 200 ^e | 199 ^f 99,5 % (97,2 % ; 100,0 %) | 190 ^f 95,0 % (91,0 % ; 97,6 %) | 4,5 % ^g (1,0 % ; 7,9 % ^h) | O ⁱ |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; fixant la protéine N = fixant la nucléoprotéine du SARS-CoV-2 ; 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 ; O/N = oui/non.

[†] 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.

* Les participants ne présentant aucune preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 1 mois après l'administration de la dose de rappel de Comirnaty) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N et pas de détection du SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal]) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée jusqu'à 1 mois après la dose de rappel ont été inclus dans l'analyse.

[±] Tous les participants éligibles ayant reçu 2 doses de Comirnaty conformément à la randomisation initiale, avec administration de la deuxième dose dans les délais prédéfinis (dans les 19 à 42 jours après la première dose), ayant reçu une dose de rappel de Comirnaty, disposant d'au moins 1 résultat de test d'immunogénicité valide et déterminant après la dose de rappel issu d'un prélèvement sanguin réalisé dans les délais appropriés (dans les 28 à 42 jours après la dose de rappel), et n'ayant présenté aucune autre déviation importante au protocole selon l'avis du médecin.

a. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour les deux points de prélèvements prévus dans la fenêtre temporelle définie.

b. 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 $0,5 \times LIQ$.

c. Les RMG et les IC bilatéraux à 97,5 % ont été calculés en exponentiant les différences moyennes entre les logarithmes du test ainsi que les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student).

d. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 97,5 % pour le RMG est $> 0,67$ et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,80$.

e. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour les tests prévus à l'inclusion, 1 mois après la deuxième dose et 1 mois après la dose de rappel, dans la fenêtre temporelle définie. Ces valeurs sont les dénominateurs utilisés pour le calcul des pourcentages.

- f. Nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment de la dose /du prélèvement indiqué(e). IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- g. Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage (1 mois après la dose de rappel – 1 mois après la deuxième dose).
- h. IC bilatéraux de Wald ajustés pour la différence entre les proportions, exprimée en pourcentage.
- i. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 97,5 % pour le pourcentage de différence est > -10 %.

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 6. 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 6. 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 n1^b Durée de surveillance^c (n2^d) | Placebo N^a = 4 671 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d) | 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.

- 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 de rappel jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- d. n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- e. 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).

- f. 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 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 participants âgés de plus de 55 ans – après une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty (30 microgrammes)

Dans le cadre de l'analyse intermédiaire d'un sous-groupe de l'étude 4 (sous-étude E), 305 participants âgés de plus de 55 ans qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty (30 microgrammes) 5 à 12 mois après avoir reçu la troisième dose. Pour les données du sous-groupe d'évaluation de l'immunogénicité, voir le tableau 7.

Immunogénicité chez les participants âgés de 18 à 55 ans – après une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty (30 microgrammes)

Dans la sous-étude D [un sous-groupe de l'étude 2 (phase 3) et de l'étude 4 (phase 3)], 325 participants âgés de 18 à 55 ans qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty (30 microgrammes) 90 à 180 jours après avoir reçu la troisième dose. Pour les données du sous-groupe d'évaluation de l'immunogénicité, voir le tableau 7.

Tableau 7. Résumé des données d'immunogénicité issues des participants à la sous-étude D C4591031 (groupe complet étendu de la cohorte 2) et à la sous-étude E (sous-groupe d'évaluation de l'immunogénicité de la cohorte étendue) qui ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty (30 microgrammes) – participants sans signe d'infection jusqu'à 1 mois après la dose de rappel – population évaluable pour l'immunogénicité

| MGT | Dose/ moment de prélèvement ^a | Sous-étude D (18 à 55 ans) | | Sous-étude E (plus de 55 ans) | |
|---|--|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | | Comirnaty 30 microgrammes | | Comirnaty 30 microgrammes | |
| | | N ^b | MGT (IC à 95 % ^d) | N ^b | MGT (IC à 95 % ^d) |
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 - Omicron BA.1 - NT50 (titre) | 1/Avant la vaccination | 226 | 315,0 (269,0 ; 368,9) | 167 | 67,5 (52,9 ; 86,3) |
| | 1/1 mois | 228 | 1 063,2 (935,8 ; 1 207,9) | 163 | 455,8 (365,9 ; 567,6) |

| | | | | | |
|---|------------------------|----------------------|--|----------------------|--|
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 – souche de référence - NT50 (titre) | 1/Avant la vaccination | 226 | 3 999,0 (3 529,5 ; 4 531,0) | 179 | 1 389,1 (1 142,1 ; 1 689,5) |
| | 1/1 mois | 227 | 12 009,9 (10 744,3 ; 13 424,6) | 182 | 5 998,1 (5 223,6 ; 6 887,4) |
| Taux de réponse sérologique à 1 mois après la dose 4 | | N^c | n^e (%) (IC à 95 %^f) | N^c | n^e (%) (IC à 95 %^f) |
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 - Omicron BA.1 - NT50 (titre) | 1/1 mois | 226 | 91 (40,3 %) (33,8 ; 47,0) | 149 | 85 (57,0 %) (48,7 ; 65,1) |
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 – souche de référence - NT50 (titre) | 1/1 mois | 225 | 76 (33,8 %) (27,6 ; 40,4) | 179 | 88 (49,2 %) (41,6 ; 56,7) |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; fixant la protéine N = fixant la nucléoprotéine du SARS-CoV-2 ; 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 : La durée médiane de la dose 3 à la dose 4 de Comirnaty 30 microgrammes est de 4,0 mois pour la cohorte 2 de la sous-étude D et de 6,3 mois pour la cohorte étendue de la sous-étude E.

Remarque : Groupe complet étendu de la sous-étude D = cohorte 2, à l'exception du groupe sentinelle ; sous-groupe d'évaluation de l'immunogénicité de la sous-étude E = échantillon aléatoire de 230 participants dans chaque groupe de vaccination sélectionnés au sein de la cohorte étendue.

Remarque : Les participants ne présentant aucun critère sérologique ou virologique (avant le prélèvement de l'échantillon sanguin recueilli 1 mois après la vaccination dans l'étude) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la vaccination dans l'étude et lors des visites post-vaccination à 1 mois, résultat négatif au test TAAN [prélèvement nasal] lors de la visite de vaccination dans l'étude et lors de toute visite non programmée avant le prélèvement de l'échantillon sanguin recueilli 1 mois après la vaccination dans l'étude) et n'ayant aucun antécédent médical 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 vaccination dans l'étude). 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.

- 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 au moment prévu pour le prélèvement.
- 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.
- 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.
- n = nombre de participants présentant une réponse sérologique pour le test indiqué au moment prévu pour le prélèvement.
- IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Toxicologie générale

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

Génotoxicité/cancérogénicité

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

Toxicité sur la reproduction

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

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

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

Cholestérol

Chlorure de potassium

Phosphate monopotassique

Chlorure de sodium

Phosphate disodique dihydraté

Saccharose

Eau pour préparations injectables

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

Flacon congelé

2 ans en cas de conservation entre -90 °C et -60 °C.

Au cours des 2 ans de conservation, les flacons non ouverts peuvent être conservés et transportés entre -25 °C et -15 °C pendant une période unique d'un maximum de 2 semaines, puis être replacés à une température de -90 °C à -60 °C.

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 195 flacons de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 3 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Flacon décongelé

1 mois entre 2 °C et 8 °C dans la limite des 2 ans de conservation.

Durant la période de conservation de 1 mois entre 2 °C et 8 °C, il peut être transporté pendant un maximum de 48 heures.

Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 2 heures à des températures allant jusqu'à 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 après la sortie du congélateur

Les données de stabilité indiquent que le flacon non ouvert reste stable sur une durée allant jusqu'à :

- 24 heures lorsqu'il est conservé à des températures de -3 °C à 2 °C
- un total de 4 heures lorsqu'il est conservé à des températures de 8 °C à 30 °C ; ce délai inclut les 2 heures indiquées ci-dessus à une température allant jusqu'à 30 °C

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

Transfert des flacons congelés conservés à ultra-basse température (< -60 °C)

- Les plateaux porte-flacons contenant 195 flacons avec un couvercle fermé peuvent être sortis du congélateur à ultra-basse température (< -60 °C) et rester à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 5 minutes.
- Les plateaux porte-flacons dont le couvercle a été ouvert, ou les plateaux porte-flacons contenant moins de 195 flacons, peuvent être sortis du congélateur à ultra-basse température (< -60 °C) et rester à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 3 minutes.
- Lorsque les plateaux porte-flacons sont remis au congélateur après avoir été exposés à une température allant jusqu'à 25 °C, ils doivent rester au congélateur pendant au moins 2 heures avant de pouvoir en être de nouveau sortis.

Transfert des flacons congelés conservés entre -25 °C et -15 °C

- Les plateaux porte-flacons contenant 195 flacons avec un couvercle fermé peuvent être sortis du congélateur (-25 °C à -15 °C) et rester à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 3 minutes.
- Les plateaux porte-flacons dont le couvercle a été ouvert, ou les plateaux porte-flacons contenant moins de 195 flacons, peuvent être sortis du congélateur (-25 °C à -15 °C) et rester à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 1 minute.

Une fois qu'un flacon est extrait du plateau porte-flacon, il doit être décongelé pour être utilisé.

Médicament dilué

Après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation, y compris durant le transport, a été démontrée pendant 6 heures entre 2 °C et 30 °C. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de dilution permette d'exclure tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. À défaut d'une utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,45 mL de dispersion à diluer dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc synthétique bromobutyle) et d'un couvercle amovible en plastique violet avec opercule en aluminium. Chaque flacon contient 6 doses (voir rubrique 6.6).

Présentation : 195 flacons

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions de manipulation avant utilisation

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

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique violet** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable** (12 ans et plus).
- 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.
- Le flacon doit être conservé congelé et être décongelé avant dilution. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 195 flacons, la décongélation pourra prendre 3 heures. Les flacons congelés peuvent également être décongelés à une température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes pour une utilisation immédiate.
- Le flacon non ouvert peut être **conservé jusqu'à 1 mois entre 2 °C et 8 °C**, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP). Durant la période de conservation de 1 mois entre 2 °C et 8 °C, il peut être transporté pendant un maximum de 48 heures.
- Laisser le flacon décongelé atteindre la température ambiante. Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 2 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C. Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Dilution

- Retourner délicatement le flacon à 10 reprises avant dilution. Ne pas secouer.
- Avant dilution, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Le vaccin décongelé doit être dilué dans son flacon d'origine à l'aide de **1,8 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)**, en utilisant une aiguille de calibre 21 G

- (gauge) ou plus fine et en respectant les règles d'asepsie.
- Avant de retirer l'aiguille du bouchon du flacon, équilibrer la pression du flacon en aspirant 1,8 mL d'air dans la seringue de diluant vide.
 - Retourner délicatement la solution diluée à 10 reprises. Ne pas secouer.
 - Le vaccin dilué doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin dilué si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
 - **La date et l'heure de l'expiration** de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons dilués.
 - **Après dilution**, le produit doit être conservé entre 2 °C et 30 °C et être utilisé dans les **6 heures**, temps de transport inclus.
 - Ne pas congeler ni secouer la solution diluée. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

Préparation des doses de 0,3 mL

- Après dilution, le flacon contient 2,25 mL, ce qui permet d'extraire 6 doses de 0,3 mL.
- 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.
- **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.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 6 heures suivant la dilution.

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

EU/1/20/1528/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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

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

▼ 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 30 microgrammes/dose dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

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

Une dose (0,3 mL) contient 30 microgrammes de tozinaméran, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

Le tozinaméran 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.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable.

Le vaccin est une dispersion congelée de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans 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 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 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Personnes sévèrement immunodéprimées âgées de 12 ans et plus

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

Population pédiatrique

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus et les enfants âgés de moins de 12 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de ces autres formulations.

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

Population gériatrique

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

Mode d'administration

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire (voir rubrique 6.6). Ne pas diluer avant utilisation.

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

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

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

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

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

Flacons unidoses

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

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Recommandations générales

Hypersensibilité et anaphylaxie

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

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

Myocardite et péricardite

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

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

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

Réactions liées à l'anxiété

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

Affections concomitantes

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

Thrombopénie et troubles de la coagulation

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

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Comirnaty 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 ne soient pas toutes protégées. Un délai de 7 jours après la vaccination peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par Comirnaty 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). Comirnaty peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite à Comirnaty est négligeable. Les données observationnelles chez les femmes ayant allaité après la vaccination n'ont pas mis en évidence de risque d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Comirnaty 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 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

Participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

Durant l'étude 2, un total de 22 026 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu au moins 1 dose de Comirnaty 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.

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 de Comirnaty.

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 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.

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 %).

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 825 adolescents âgés de 12 à 15 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination par Comirnaty, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 11,2 mois environ (intervalle : 6,3 à 20,1 mois) après la deuxième dose. Globalement, d'après les données recueillies jusqu'à la date de l'analyse (3 novembre 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 9,5 mois (intervalle : 1,5 à 10,7 mois). Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

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

Dans 5 études indépendantes sur l'utilisation d'une dose de rappel de Comirnaty chez des personnes qui avaient reçu une primo-vaccination complète par un autre vaccin autorisé contre la COVID-19 (dose de rappel hétérologue), aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié (voir rubrique 5.1).

Tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans les études cliniques et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus.

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont présentés ci-dessous par catégories de fréquence, définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus

| Classe de système d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|---|------------------------|---|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Fréquent | Lymphadénopathie ^a |
| Affections du système immunitaire | Peu fréquent | Réactions d'hypersensibilité (par exemple : rash, prurit, urticaire ^b , angio-œdème ^b) |
| | Fréquence indéterminée | Anaphylaxie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Peu fréquent | Diminution de l'appétit |
| Affections psychiatriques | Peu fréquent | Insomnies |

| | | |
|---|------------------------|---|
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Céphalées |
| | Peu fréquent | Sensations vertigineuses ^d ; léthargie |
| | Rare | Paralysie faciale périphérique aiguë ^c |
| | Fréquence indéterminée | Paresthésie ^d ; hypoesthésie ^d |
| Affections cardiaques | Très rare | Myocardite ^d ; péricardite ^d |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée ^d |
| | Fréquent | Nausées ; vomissements ^d |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent | Hyperhydrose, sueurs nocturnes |
| | Fréquence indéterminée | Érythème polymorphe ^d |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Très fréquent | Arthralgies ; myalgies |
| | Peu fréquent | Douleur dans les extrémités ^e |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Fréquence indéterminée | Saignements menstruels importants ^h |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; fièvre ^f ; gonflement au site d'injection |
| | Fréquent | Rougeur au site d'injection |
| | Peu fréquent | Asthénie ; malaise ; prurit au site d'injection |
| | Fréquence indéterminée | Gonflement étendu d'un membre vacciné ^d ; gonflement du visage ^g |

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

Description de certains effets indésirables

Myocardite et péricardite

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

L'excès de risque chez les hommes plus jeunes après la seconde dose de Comirnaty a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré qu'au cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 0,265 (IC à 95 % : 0,255 - 0,275) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 0,56 (IC à 95 % : 0,37 - 0,74) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V, en précisant le numéro de lot, s'il est disponible.

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'ARN messager à nucléoside modifié contenu dans Comirnaty est formulé dans des nanoparticules lipidiques, permettant de délivrer l'ARN non 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

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 de vaccin à ARNm 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 2.

Tableau 2. 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 n^{1b} Durée de surveillance^c (n^{2d}) | Placebo N^a = 18 325 Cas n^{1b} Durée de surveillance^c (n^{2d}) | 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.

- N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- L'intervalle de confiance (IC) bilatéral 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 3.

Tableau 3. 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 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 d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

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

- d. n_2 = 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 4), 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 4. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 sévère chez des participants avec ou sans infection antérieure selon la FDA (Food and Drug Administration)* après la dose 1 ou à partir de 7 jours après la dose 2 pendant le suivi contrôlé par placebo

| | Vaccin à ARNm contre la COVID-19 Cas n_1^a Durée de surveillance (n_2^b) | Placebo Cas n_1^a Durée de surveillance (n_2^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. n_1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.

- b. n_2 = nombre de participants à risque de présenter le critère d'évaluation.
- c. L'intervalle de confiance (IC) bilatéral pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance.
- d. Efficacité évaluée sur base de l'ensemble de la population d'efficacité disponible (intention de traiter modifiée) ayant reçu la dose 1 comprenant tous les participants randomisés qui avaient reçu au moins 1 dose de vaccin à l'étude.
- e. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de la dose 1 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- f. Efficacité évaluée sur base de la population évaluable pour l'efficacité (7 jours) qui incluait l'ensemble des participants randomisés éligibles ayant reçu toutes les doses du vaccin à l'étude, tels que randomisés dans la fenêtre prédéfinie, et n'ayant pas eu d'autres déviations importantes au protocole selon l'avis du médecin.
- g. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

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

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

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

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

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

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

Immunogénicité chez les participants âgés de 18 ans et plus – après la dose de rappel

L'efficacité d'une dose de rappel de Comirnaty a été évaluée sur la base des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) contre le SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) dans l'étude 2. Au cours de cette étude, la dose de rappel a été administrée 5 à 8 mois (médiane : 7 mois) après la deuxième dose. Dans l'étude 2, les analyses des NT50 1 mois après la dose de rappel comparés aux NT50 mesurés 1 mois après le schéma de primo-vaccination, chez les personnes âgées de 18 à 55 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 de rappel, ont montré une non-infériorité aussi bien pour le ratio des moyennes géométriques des titres (RMG) que pour la différence entre les taux de réponse sérologique. La réponse sérologique était établie chez un participant sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 du NT50 par rapport à l'inclusion (avant la primo-vaccination). Ces analyses sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5. Test de neutralisation du SARS-CoV-2 - NT50 (titre)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – comparaison des MGT et des taux de réponse sérologique entre 1 mois après la dose de rappel et 1 mois après la primo-vaccination – participants âgés de 18 à 55 ans sans signe d'infection jusqu'à 1 mois après la dose de rappel* – population évaluable pour l'immunogénicité de la dose de rappel[±]

| | n | 1 mois après la dose de rappel (IC à 95 %) | 1 mois après la primo-vaccination (IC à 95 %) | 1 mois après la dose de rappel - 1 mois après la primo-vaccination (IC à 97,5 %) | Critère de non-infériorité rempli (O/N) |
|---|------------------|--|---|--|---|
| Moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (MGT^b) | 212 ^a | 2 466,0 ^b (2 202,6 ; 2 760,8) | 755,7 ^b (663,1 ; 861,2) | 3,26 ^c (2,76 ; 3,86) | O ^d |
| Taux de réponse sérologique (%) pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 %[†] | 200 ^e | 199 ^f 99,5 % (97,2 % ; 100,0 %) | 190 ^f 95,0 % (91,0 % ; 97,6 %) | 4,5 % ^g (1,0 % ; 7,9 % ^h) | O ⁱ |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; fixant la protéine N = fixant la nucléoprotéine du SARS-CoV-2 ; 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 ; O/N = oui/non.

[†] 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.

* Les participants ne présentant aucune preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 1 mois après l'administration de la dose de rappel de Comirnaty) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N et pas de détection du SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal]) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée jusqu'à 1 mois après la dose de rappel ont été inclus dans l'analyse.

[±] Tous les participants éligibles ayant reçu 2 doses de Comirnaty conformément à la randomisation initiale, avec administration de la deuxième dose dans les délais prédéfinis (dans les 19 à 42 jours après la première dose), ayant reçu une dose de rappel de Comirnaty, disposant d'au moins 1 résultat de test d'immunogénicité valide et déterminant après la dose de rappel issu d'un prélèvement sanguin réalisé dans les délais appropriés (dans les 28 à 42 jours après la dose de rappel), et n'ayant présenté aucune autre déviation importante au protocole selon l'avis du médecin.

a. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour les deux points de prélèvements prévus dans la fenêtre temporelle définie.

b. 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 $0,5 \times LIQ$.

c. Les RMG et les IC bilatéraux à 97,5 % ont été calculés en exponentiant les différences moyennes entre les logarithmes du test ainsi que les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student).

d. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 97,5 % pour le RMG est $> 0,67$ et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,80$.

e. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour les tests prévus à l'inclusion, 1 mois après la deuxième dose et 1 mois après la dose de rappel, dans la fenêtre temporelle définie. Ces valeurs sont les dénominateurs utilisés pour le calcul des pourcentages.

- f. Nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment de la dose /du prélèvement indiqué(e). IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- g. Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage (1 mois après la dose de rappel – 1 mois après la deuxième dose).
- h. IC bilatéraux de Wald ajustés pour la différence entre les proportions, exprimée en pourcentage.
- i. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 97,5 % pour le pourcentage de différence est > -10 %.

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 6. 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 6. 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 n1^b Durée de surveillance^c (n2^d) | Placebo N^a = 4 671 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d) | 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.

- 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 de rappel jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- d. n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- e. 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).

- f. 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 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 participants âgés de plus de 55 ans – après une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty (30 microgrammes)

Dans le cadre de l'analyse intermédiaire d'un sous-groupe de l'étude 4 (sous-étude E), 305 participants âgés de plus de 55 ans qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty (30 microgrammes) 5 à 12 mois après avoir reçu la troisième dose. Pour les données du sous-groupe d'évaluation de l'immunogénicité, voir le tableau 7.

Immunogénicité chez les participants âgés de 18 à 55 ans – après une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty (30 microgrammes)

Dans la sous-étude D [un sous-groupe de l'étude 2 (phase 3) et de l'étude 4 (phase 3)], 325 participants âgés de 18 à 55 ans qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty (30 microgrammes) 90 à 180 jours après avoir reçu la troisième dose. Pour les données du sous-groupe d'évaluation de l'immunogénicité, voir le tableau 7.

Tableau 7. Résumé des données d'immunogénicité issues des participants à la sous-étude D C4591031 (groupe complet étendu de la cohorte 2) et à la sous-étude E (sous-groupe d'évaluation de l'immunogénicité de la cohorte étendue) qui ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty (30 microgrammes) – participants sans signe d'infection jusqu'à 1 mois après la dose de rappel – population évaluable pour l'immunogénicité

| | Dose/ moment de prélèvement ^a | Sous-étude D (18 à 55 ans) Comirnaty 30 microgrammes | | Sous-étude E (plus de 55 ans) Comirnaty 30 microgrammes | |
|---|--|---|----------------------------------|--|----------------------------------|
| | | N ^b | MGT (IC à 95 % ^d) | N ^b | MGT (IC à 95 % ^d) |
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 - Omicron BA.1 - NT50 (titre) | 1/Avant la vaccination | 226 | 315,0 (269,0 ; 368,9) | 167 | 67,5 (52,9 ; 86,3) |
| | 1/1 mois | 228 | 1 063,2 (935,8 ; 1 207,9) | 163 | 455,8 (365,9 ; 567,6) |

| | | | | | |
|---|------------------------|----------------------|--|----------------------|--|
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 – souche de référence - NT50 (titre) | 1/Avant la vaccination | 226 | 3 999,0 (3 529,5 ; 4 531,0) | 179 | 1 389,1 (1 142,1 ; 1 689,5) |
| | 1/1 mois | 227 | 12 009,9 (10 744,3 ; 13 424,6) | 182 | 5 998,1 (5 223,6 ; 6 887,4) |
| Taux de réponse sérologique à 1 mois après la dose 4 | | N^c | n^e (%) (IC à 95 %^f) | N^c | n^e (%) (IC à 95 %^f) |
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 - Omicron BA.1 - NT50 (titre) | 1/1 mois | 226 | 91 (40,3 %) (33,8 ; 47,0) | 149 | 85 (57,0 %) (48,7 ; 65,1) |
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 – souche de référence - NT50 (titre) | 1/1 mois | 225 | 76 (33,8 %) (27,6 ; 40,4) | 179 | 88 (49,2 %) (41,6 ; 56,7) |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; fixant la protéine N = fixant la nucléoprotéine du SARS-CoV-2 ; 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 : La durée médiane de la dose 3 à la dose 4 de Comirnaty 30 microgrammes est de 4,0 mois pour la cohorte 2 de la sous-étude D et de 6,3 mois pour la cohorte étendue de la sous-étude E.

Remarque : Groupe complet étendu de la sous-étude D = cohorte 2, à l'exception du groupe sentinelle ; sous-groupe d'évaluation de l'immunogénicité de la sous-étude E = échantillon aléatoire de 230 participants dans chaque groupe de vaccination sélectionnés au sein de la cohorte étendue.

Remarque : Les participants ne présentant aucun critère sérologique ou virologique (avant le prélèvement de l'échantillon sanguin recueilli 1 mois après la vaccination dans l'étude) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la vaccination dans l'étude et lors des visites post-vaccination à 1 mois, résultat négatif au test TAAN [prélèvement nasal] lors de la visite de vaccination dans l'étude et lors de toute visite non programmée avant le prélèvement de l'échantillon sanguin recueilli 1 mois après la vaccination dans l'étude) et n'ayant aucun antécédent médical 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 vaccination dans l'étude). 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.

- 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 au moment prévu pour le prélèvement.
- 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.
- 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.
- n = nombre de participants présentant une réponse sérologique pour le test indiqué au moment prévu pour le prélèvement.
- IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Toxicologie générale

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

Génotoxicité/cancérogénicité

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

Toxicité sur la reproduction

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

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

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

Cholestérol

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

Flacon congelé

2 ans en cas de conservation entre -90 °C et -60 °C.

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

Flacons unidoses

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

Flacons multidoses

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

Flacon décongelé

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

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

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

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

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

Gestion des écarts de température pendant la conservation au réfrigérateur :

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

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

Flacon ouvert

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 12 heures entre 2 °C et 30 °C, en tenant compte d'une durée de transport maximale de 6 heures. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture permette d'exclure tout risque de contamination

microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. À défaut d'une utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La dispersion de Comirnaty est fournie 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.

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

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

Présentation des flacons unidoses : 10 flacons.

Présentations des flacons multidoses : 10 flacons ou 195 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions de manipulation avant utilisation

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

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

Préparation des doses de 0,3 mL

- Mélanger délicatement en retournant les flacons à 10 reprises avant utilisation. Ne pas secouer.
- Avant le mélange, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Après le mélange, le vaccin doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, 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 unidosé 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.

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

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

Élimination

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

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

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

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

Flacons unidoses

EU/1/20/1528/013

Flacons multidoses

EU/1/20/1528/002

EU/1/20/1528/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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

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

▼ 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 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le médicament est fourni dans un flacon multidose avec un couvercle orange et doit être dilué avant utilisation.

Un flacon (1,3 mL) contient 10 doses de 0,2 mL après dilution (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Une dose (0,2 mL) contient 10 microgrammes de tozinaméran, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion à diluer pour dispersion injectable (stérile).

Le vaccin est une dispersion congelée de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Comirnaty 10 microgrammes/dose doit être administré par voie intramusculaire, après dilution, en une dose unique de 0,2 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 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Enfants sévèrement immunodéprimés âgés de 5 ans et plus

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

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

Population pédiatrique

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

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

Mode d'administration

Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire après dilution (voir rubrique 6.6).

Après dilution, les flacons de Comirnaty contiennent 10 doses de 0,2 mL de vaccin. Pour extraire 10 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 de 10 doses d'un flacon unique. Indépendamment du type de seringue et d'aiguille :

- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Ne pas regrouper les résidus de solution provenant de plusieurs flacons.

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.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Recommandations générales

Hypersensibilité et anaphylaxie

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

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

Myocardite et péricardite

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

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

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

Réactions liées à l'anxiété

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

Affections concomitantes

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

Thrombopénie et troubles de la coagulation

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

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Comirnaty 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 ne soient pas toutes protégées. Un délai de 7 jours après la vaccination peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par Comirnaty 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). Comirnaty peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite à Comirnaty est négligeable. Les données observationnelles chez les femmes ayant allaité après la vaccination n'ont pas mis en évidence de risque d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Comirnaty 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 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

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

Le profil de sécurité global de Comirnaty chez les participants de 5 à 11 ans a été similaire à celui observé chez les participants âgés de 16 ans et plus. Les effets indésirables les plus fréquents chez les enfants âgés de 5 à 11 ans ayant reçu 2 doses étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une

fatigue (> 50 %), des céphalées (> 30 %), une rougeur et un gonflement au site d'injection (\geq 20 %), des myalgies, des frissons et une diarrhée (> 10 %).

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

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

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

Adolescents âgés de 12 à 15 ans – après 2 doses

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

Le profil de sécurité global de Comirnaty chez les adolescents de 12 à 15 ans a été similaire à celui observé chez les participants âgés de 16 ans et plus. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les adolescents de 12 à 15 ans ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection (> 90 %), une fatigue et des céphalées (> 70 %), des myalgies et des frissons (> 40 %), des arthralgies et une fièvre (> 20 %).

Participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

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

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

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

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

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

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

une dose de rappel était de 8,3 mois (intervalle : 1,1 à 8,5 mois) et 301 participants avaient été suivis pendant ≥ 6 mois après la dose de rappel.

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

Dans l'étude 4, une étude contrôlée contre placebo portant sur la dose de rappel, des participants âgés de 16 ans et plus recrutés dans l'étude 2 ont reçu une dose de rappel de Comirnaty (5 081 participants) ou un placebo (5 044 participants) au moins 6 mois après la deuxième dose de Comirnaty. Globalement, à la date de l'analyse des données (8 février 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 2,8 mois (intervalle : 0,3 à 7,5 mois) après la dose de rappel pendant la phase de suivi en aveugle contrôlée contre placebo. Parmi ces derniers, 1 281 participants (895 vaccinés par Comirnaty et 386 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant ≥ 4 mois après la dose de rappel. Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 825 adolescents âgés de 12 à 15 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination par Comirnaty, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 11,2 mois environ (intervalle : 6,3 à 20,1 mois) après la deuxième dose. Globalement, d'après les données recueillies jusqu'à la date de l'analyse (3 novembre 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 9,5 mois (intervalle : 1,5 à 10,7 mois). Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

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

Dans 5 études indépendantes sur l'utilisation d'une dose de rappel de Comirnaty chez des personnes qui avaient reçu une primo-vaccination complète par un autre vaccin autorisé contre la COVID-19 (dose de rappel hétérologue), aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié (voir rubrique 5.1).

Tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans les études cliniques et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 5 ans et plus.

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

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

| Classe de système d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|---|------------------------|---|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Fréquent | Lymphadénopathie ^a |
| Affections du système immunitaire | Peu fréquent | Réactions d'hypersensibilité (par exemple : rash, prurit, urticaire ^b , angio-œdème ^b) |
| | Fréquence indéterminée | Anaphylaxie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Peu fréquent | Diminution de l'appétit |
| Affections psychiatriques | Peu fréquent | Insomnies |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Céphalées |
| | Peu fréquent | Sensations vertigineuses ^d ; léthargie |
| | Rare | Paralysie faciale périphérique aiguë ^c |
| | Fréquence indéterminée | Paresthésie ^d ; hypoesthésie ^d |
| Affections cardiaques | Très rare | Myocardite ^d ; péricardite ^d |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée ^d |

| | | |
|---|------------------------|---|
| | Fréquent | Nausées ; vomissements ^d |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent | Hyperhydrose, sueurs nocturnes |
| | Fréquence indéterminée | Érythème polymorphe ^d |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Très fréquent | Arthralgies ; myalgies |
| | Peu fréquent | Douleur dans les extrémités ^e |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Fréquence indéterminée | Saignements menstruels importants ⁱ |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; fièvre ^f ; gonflement au site d'injection |
| | Fréquent | Rougeur au site d'injection ^h |
| | Peu fréquent | Asthénie ; malaise ; prurit au site d'injection |
| | Fréquence indéterminée | Gonflement étendu d'un membre vacciné ^d ; gonflement du visage ^g |

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

Description de certains effets indésirables

Myocardite et péricardite

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

L'excès de risque chez les hommes plus jeunes après la seconde dose de Comirnaty a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré qu'au cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 0,265 (IC à 95 % : 0,255 - 0,275) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 0,56 (IC à 95 % : 0,37 - 0,74) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de

santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V, en précisant le numéro de lot, s'il est disponible.

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'ARN messager à nucléoside modifié contenu dans Comirnaty est formulé dans des nanoparticules lipidiques, permettant de délivrer l'ARN non répliquatif 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

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 de vaccin à ARNm 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 2.

Tableau 2. 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 3.

Tableau 3. 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 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 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 4), 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 4. 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 | Efficacité du vaccin % |
|--------------------------------------|---|---|-----------------------------------|
| | Cas n1^a | Cas n1^a | (IC à 95 %^e) |
| | Durée de surveillance (n2^b) | Durée de surveillance (n2^b) | |
| 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 avaient reçu au moins 1 dose de vaccin à l'étude.
- e. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de la dose 1 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- f. Efficacité évaluée sur base de la population évaluable pour l'efficacité (7 jours) qui incluait l'ensemble des participants randomisés éligibles ayant reçu toutes les doses du vaccin à l'étude, tels que randomisés dans la fenêtre prédéfinie, et n'ayant pas eu d'autres déviations importantes au protocole selon l'avis du médecin.
- g. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

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

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

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

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

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

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

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

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

Les résultats descriptifs initiaux concernant l'efficacité du vaccin chez les enfants âgés de 5 à 11 ans sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 sont présentés dans le tableau 5. 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 5. 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 évaluables 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 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 d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

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

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 6.

Tableau 6. 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 % ^e) | MGT ^c (IC à 95 % ^e) | RMG ^d (IC à 95 % ^d) | Objectif d'immunobridging atteint ^e (O/N) |
| Moyenne géométrique des titres (MGT ^c) d'anticorps neutralisants à 50 % ^f | 1 mois après la dose 2 | 1 197,6 (1 106,1 ; 1 296,6) | 1 146,5 (1 045,5 ; 1 257,2) | 1,04 (0,93 ; 1,18) | O |
| | Délai d'évaluation ^b | n ^g (%) (IC à 95 % ^h) | n ^g (%) (IC à 95 % ^h) | Différence % ⁱ (IC à 95 % ^j) | Objectif d'immunobridging atteint ^k (O/N) |
| Taux de réponse sérologique (%) pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 % ^f | 1 mois après la dose 2 | 262 (99,2) (97,3 ; 99,9) | 251 (99,2) (97,2 ; 99,9) | 0,0 (-2,0 ; 2,2) | O |

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

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

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

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

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

Une dose de rappel de Comirnaty a été administrée à 401 participants de l'étude 3 sélectionnés de façon aléatoire. L'efficacité de la dose de rappel chez les enfants de 5 à 11 ans est extrapolée à partir des données d'immunogénicité. L'immunogénicité de cette dose a été évaluée sur la base du NT50 contre la souche de référence du SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Les analyses des NT50 1 mois après la dose de rappel comparés à ceux mesurés avant la dose de rappel ont montré une augmentation importante des MGT chez les personnes âgées de 5 à 11 ans qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2 et la dose de rappel. Cette analyse est résumée dans le tableau 7.

Tableau 7. Résumé des moyennes géométriques des titres – NT50 – participants sans signe d'infection – phase 2/3 – groupe d'évaluation de l'immunogénicité – enfants de 5 à 11 ans – population évaluable pour l'immunogénicité

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Toxicologie générale

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

Génotoxicité/cancérogénicité

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

Toxicité sur la reproduction

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

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

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

Cholestérol

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

Flacon congelé

2 ans en cas de conservation entre -90 °C et -60 °C.

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

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 4 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Flacon décongelé

Conservation et transport sur une durée de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C dans la limite des 2 ans de conservation.

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

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

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

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

Gestion des écarts de température pendant la conservation au réfrigérateur :

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

ponction.

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

Médicament dilué

Après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), 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 de dilution permette d'exclure tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. À défaut d'une utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1,3 mL de dispersion à diluer dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc synthétique bromobutyle) et d'un couvercle amovible en plastique orange avec opercule en aluminium. Chaque flacon contient 10 doses (voir rubrique 6.6).

Présentations : 10 flacons ou 195 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions de manipulation avant utilisation

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

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique orange** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable** (enfants de 5 à 11 ans).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 10 flacons, la décongélation pourra prendre 4 heures. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
- 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.

Dilution

- Laisser le flacon décongelé se réchauffer à température ambiante et le retourner délicatement à 10 reprises avant la dilution. Ne pas secouer.
- Avant la dilution, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Le vaccin décongelé doit être dilué dans son flacon d'origine à l'aide de **1,3 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)**, en utilisant une aiguille de calibre 21 G (gauge) ou plus fine et en respectant les règles d'asepsie.
- Avant de retirer l'aiguille du bouchon du flacon, équilibrer la pression du flacon en aspirant 1,3 mL d'air dans la seringue de diluant vide.
- Retourner délicatement la solution diluée à 10 reprises. Ne pas secouer.
- Le vaccin dilué doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin dilué si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
- **La date et l'heure de l'expiration** de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons dilués.
- **Après dilution**, le produit doit être conservé entre 2 °C et 30 °C et être utilisé dans les **12 heures**.
- Ne pas congeler ni secouer la solution diluée. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

Préparation des doses de 0,2 mL

- Après dilution, le flacon contient 2,6 mL, ce qui permet d'extraire 10 doses de 0,2 mL.
- En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
- Prélever 0,2 mL de Comirnaty pour les enfants âgés de 5 à 11 ans.
Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 10 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 de dix doses d'un flacon unique.
- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la dilution.

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

EU/1/20/1528/004

EU/1/20/1528/005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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

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

▼ 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 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le médicament est fourni dans un flacon multidose avec un couvercle bordeaux et doit être dilué avant utilisation.

Un flacon (0,4 mL) contient 10 doses de 0,2 mL après dilution (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Une dose (0,2 mL) contient 3 microgrammes de tozinaméran, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

Le tozinaméran 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.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion à diluer pour dispersion injectable (stérile).

Le vaccin est une dispersion congelée de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comirnaty 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 4 ans qui n'ont pas encore reçu de primo-vaccination complète contre la COVID-19 et n'ont pas d'antécédents d'infection par le SARS-CoV-2

Comirnaty 3 microgrammes/dose doit être administré par voie intramusculaire, après dilution, selon un schéma de primo-vaccination en 3 doses (de 0,2 mL chacune). Il est recommandé d'administrer la seconde dose 3 semaines après la première dose, puis d'administrer la troisième dose au moins 8 semaines après la seconde 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 3 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 ou qui ont des antécédents d'infection par le SARS-CoV-2

Comirnaty 3 microgrammes/dose doit être administré par voie intramusculaire, après dilution, en une dose unique de 0,2 mL chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans.

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

Enfants sévèrement immunodéprimés âgés de 6 mois à 4 ans

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

Interchangeabilité

Pour la primo-vaccination, il est possible d'utiliser Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ou Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ou une combinaison des différents vaccins), 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

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les enfants âgés de 5 à 11 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de ces autres formulations.

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

Mode d'administration

Comirnaty 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire après dilution (voir rubrique 6.6).

Après dilution, les flacons de Comirnaty contiennent 10 doses de 0,2 mL de vaccin. Pour extraire 10 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 de 10 doses d'un flacon unique. Indépendamment du type de seringue et d'aiguille :

- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Ne pas regrouper les résidus de solution provenant de plusieurs flacons.

Chez les nourrissons âgés de 6 à moins de 12 mois, il est recommandé d'effectuer l'injection dans la face antérolatérale de la cuisse. Chez les enfants âgés de 1 an et plus, il est recommandé d'effectuer l'injection dans la face antérolatérale de la cuisse ou dans le muscle deltoïde.

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.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Recommandations générales

Hypersensibilité et anaphylaxie

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

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

Myocardite et péricardite

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

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

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

Réactions liées à l'anxiété

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

Affections concomitantes

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

Thrombopénie et troubles de la coagulation

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

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Comirnaty 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 ne soient pas toutes protégées. Un délai de 7 jours après la vaccination peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Comirnaty 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable n'est pas destiné à être utilisé chez les personnes âgées de plus de 5 ans.

Pour plus de précisions sur l'utilisation du vaccin chez les personnes âgées de plus de 5 ans, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit des autres formulations.

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

Comirnaty n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules, à faire du vélo 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, à faire du vélo ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Nourrissons âgés de 6 à 23 mois – après 3 doses

Dans une analyse de l'étude 3 (phase 2/3), 1 776 nourrissons (1 178 vaccinés par Comirnaty 3 microgrammes et 598 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 6 à 23 mois. D'après les données de la période de suivi en aveugle, contrôlé contre placebo, jusqu'à la date limite du 29 avril 2022, 570 nourrissons âgés de 6 à 23 mois ayant reçu les 3 doses du schéma de primo-vaccination (386 vaccinés par Comirnaty 3 microgrammes et 184 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant une durée médiane de 1,3 mois après la troisième dose.

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

Dans une analyse de l'étude 3 (phase 2/3), 2 750 enfants (1 835 vaccinés par Comirnaty 3 microgrammes et 915 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 2 à 4 ans. D'après les données de la période de suivi en aveugle, contrôlé contre placebo, jusqu'à la date limite du 29 avril 2022, 886 enfants âgés de 2 à 4 ans ayant reçu les 3 doses du schéma de primo-vaccination (606 vaccinés par Comirnaty 3 microgrammes et 280 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant une durée médiane de 1,4 mois après la troisième dose.

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 de Comirnaty 10 microgrammes 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 (≥ 20 %), des myalgies, des frissons et une diarrhée (> 10 %).

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

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

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

Adolescents âgés de 12 à 15 ans – après 2 doses

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

Le profil de sécurité global de Comirnaty chez les adolescents de 12 à 15 ans a été similaire à celui observé chez les participants âgés de 16 ans et plus. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les adolescents de 12 à 15 ans ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection (> 90 %), une fatigue et des céphalées (> 70 %), des myalgies et des frissons (> 40 %), des arthralgies et une fièvre (> 20 %).

Participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

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

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

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

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

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

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

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

Dans l'étude 4, une étude contrôlée contre placebo portant sur la dose de rappel, des participants âgés de 16 ans et plus recrutés dans l'étude 2 ont reçu une dose de rappel de Comirnaty (5 081 participants) ou un placebo (5 044 participants) au moins 6 mois après la deuxième dose de Comirnaty. Globalement, à la date de l'analyse des données (8 février 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 2,8 mois (intervalle : 0,3 à 7,5 mois) après la dose de rappel pendant la phase de suivi en aveugle contrôlée contre placebo. Parmi ces derniers, 1 281 participants (895 vaccinés par Comirnaty et 386 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant ≥ 4 mois après la dose de rappel. Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 825 adolescents âgés de 12 à 15 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination par Comirnaty, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 11,2 mois environ (intervalle : 6,3 à 20,1 mois) après la deuxième dose. Globalement, d'après les données recueillies jusqu'à la date de l'analyse (3 novembre 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 9,5 mois (intervalle : 1,5 à 10,7 mois). Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

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

Dans 5 études indépendantes sur l'utilisation d'une dose de rappel de Comirnaty chez des personnes qui avaient reçu une primo-vaccination complète par un autre vaccin autorisé contre la COVID-19 (dose de rappel hétérologue), aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié (voir rubrique 5.1).

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

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont présentés ci-dessous par catégories de fréquence, définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent

($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty et dans le cadre de la surveillance 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 ⁱ , prurit, urticaire, angio-œdème ^b) |
| | Fréquence indéterminée | Anaphylaxie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Peu fréquent | Diminution de l'appétit ^j |
| Affections psychiatriques | Très fréquent | Irritabilité ^k |
| | Peu fréquent | Insomnies |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Céphalées ; somnolence ^k |
| | Peu fréquent | Sensations vertigineuses ^d ; léthargie |
| | Rare | Paralysie faciale périphérique aiguë ^c |
| | Fréquence indéterminée | Paresthésie ^d ; hypoesthésie ^d |
| Affections cardiaques | Très rare | Myocardite ^d ; péricardite ^d |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée ^d |
| | Fréquent | Nausées ; vomissements ^d |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent | Hyperhydrose, sueurs nocturnes |
| | Fréquence indéterminée | Érythème polymorphe ^d |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Très fréquent | Arthralgies ; myalgies |
| | Peu fréquent | Douleur dans les extrémités ^e |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Fréquence indéterminée | Saignements menstruels importants ^l |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Douleur au site d'injection ; sensibilité au site d'injection ^k ; fatigue ; frissons ; fièvre ^f ; gonflement au site d'injection |
| | Fréquent | Rougeur au site d'injection ^h |
| | Peu fréquent | Asthénie ; malaise ; prurit au site d'injection |
| | Fréquence indéterminée | Gonflement étendu d'un membre vacciné ^d ; gonflement du visage ^g |

- Chez les participants âgés de 5 ans et plus, une fréquence plus élevée de la lymphadénopathie a été rapportée après la dose de rappel ($\leq 2,8\%$) qu'après les doses de primo-vaccination ($\leq 0,9\%$).
- La fréquence dans laquelle l'angio-œdème a été classé est « rare ».
- Sur la période de suivi de la sécurité de l'essai clinique jusqu'au 14 novembre 2020, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) a été rapportée chez quatre participants dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19. La paralysie faciale est apparue le jour 37 après la première dose (ce participant n'a pas reçu la dose 2) et les jours 3, 9 et 48 après la dose 2. Aucun cas de paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) n'a été rapporté dans le groupe placebo.
- Effets indésirables identifiés après l'autorisation.
- Fait référence au bras dans lequel le vaccin a été administré.
- Une fréquence plus élevée de la fièvre a été observée après la seconde dose par comparaison avec la première dose.
- Des cas de gonflement du visage chez les personnes vaccinées ayant reçu des injections de produits de comblement dermique ont été signalés lors de la phase post-commercialisation.
- La rougeur au site d'injection est survenue plus fréquemment (très fréquente) chez les participants âgés de 6 mois à 11 ans.
- La fréquence dans laquelle le rash a été classé est « fréquent » chez les participants âgés de 6 à 23 mois.

- j. La fréquence dans laquelle la diminution de l'appétit a été classée est « très fréquent » chez les participants âgés de 6 à 23 mois.
- k. L'irritabilité, la sensibilité au site d'injection et la somnolence concernent uniquement les participants âgés de 6 à 23 mois.
- l. La plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire.

Description de certains effets indésirables

Myocardite et péricardite

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

L'excès de risque chez les hommes plus jeunes après la seconde dose de Comirnaty a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré qu'au cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 0,265 (IC à 95 % : 0,255 - 0,275) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 0,56 (IC à 95 % : 0,37 - 0,74) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V, en précisant le numéro de lot, s'il est disponible.

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'ARN messager à nucléoside modifié contenu dans Comirnaty est formulé dans des nanoparticules lipidiques, permettant de délivrer l'ARN non répliquatif 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

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 de vaccin à ARNm 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 2.

Tableau 2. 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.

- N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- L'intervalle de confiance (IC) bilatéral 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 3.

Tableau 3. 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 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 d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

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

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

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

Efficacité contre la COVID-19 sévère

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

Au 13 mars 2021, l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 sévère est présentée uniquement pour les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 (Tableau 4), 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 4. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 sévère chez des participants avec ou sans infection antérieure selon la FDA (Food and Drug Administration)* après la dose 1 ou à partir de 7 jours après la dose 2 pendant le suivi contrôlé par placebo

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

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une infection à COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement 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 avaient reçu au moins 1 dose de vaccin à l'étude.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les résultats descriptifs initiaux concernant l'efficacité du vaccin chez les enfants âgés de 5 à 11 ans sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 sont présentés dans le tableau 5. 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 5. 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 évaluables 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 n^{1b} Durée de surveillance^c (n^{2d}) | Placebo N^a = 663 Cas n^{1b} Durée de surveillance^c (n^{2d}) | 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 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 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 6.

Tableau 6. 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 d'anticorps neutralisants à 50 % ^f | 1 mois après la dose 2 | 1 197,6 (1 106,1 ; 1 296,6) | 1 146,5 (1 045,5 ; 1 257,2) | 1,04 (0,93 ; 1,18) | O |
| | Délai d'évaluation ^b | n ^g (%) (IC à 95 % ^h) | n ^g (%) (IC à 95 % ^h) | Différence % ⁱ (IC à 95 % ^j) | Objectif d'immunobridging atteint ^k (O/N) |
| Taux de réponse sérologique (%) pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 % ^f | 1 mois après la dose 2 | 262 (99,2) (97,3 ; 99,9) | 251 (99,2) (97,2 ; 99,9) | 0,0 (-2,0 ; 2,2) | O |

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

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

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

- N = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants avant la vaccination et 1 mois après la dose 2. Ces valeurs sont également les dénominateurs utilisés pour le calcul des taux de réponse sérologique.
- Délai prévu dans le protocole pour le prélèvement des échantillons sanguins.
- Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en 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 $0,5 \times$ LIQ.
- Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentiant la différence moyenne entre les logarithmes des titres (5 à 11 ans moins 16 à 25 ans) et l'IC correspondant (sur la base de la distribution t de Student).
- L'immunobridging basé sur les MGT est déclaré si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67 et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,8$.

- 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 %.

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 7.

Tableau 7. Résumé des moyennes géométriques des titres – NT50 – participants sans signe d'infection – phase 2/3 – groupe d'évaluation de l'immunogénicité – enfants de 5 à 11 ans – population évaluable pour l'immunogénicité

| Test | Délai de prélèvement ^a | | |
|---|---|---|--|
| | 1 mois après la dose de rappel (n ^b = 67) MGT ^c (IC à 95 % ^c) | 1 mois après la dose 2 (n ^b = 96) MGT ^c (IC à 95 % ^c) | 1 mois après la dose de rappel/ 1 mois après la dose 2 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.

- a. Délai prévu dans le protocole pour le prélèvement des échantillons sanguins.
- b. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué lors de la dose indiquée/au moment prévu pour le prélèvement.
- c. Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times LIQ$.
- d. Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant la différence moyenne entre les logarithmes des titres (1 mois après la dose de rappel moins 1 mois après la dose 2) et l'IC correspondant (sur la base de la distribution t de Student).

Efficacité et immunogénicité d'un schéma de primo-vaccination de 3 doses 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 (rapport de randomisation de 2/1) ayant reçu la totalité des 3 doses du vaccin de l'étude pendant la période de suivi en aveugle à un 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 8.

Tableau 8. 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 = coronavirus 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.

- N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d’évaluation.
- Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d’évaluation indiqué sur l’ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d’évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s’étend de 7 jours après la dose 3 jusqu’à la fin de la période de surveillance.
- n2 = nombre de participants à risque pour le critère d’évaluation.
- L’intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour l’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 évaluables 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 9).

Tableau 9. 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) ^e | | | | | | | |
| 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) ^e | | | | | | | |
| 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.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Toxicologie générale

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

Génotoxicité/cancérogénicité

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

Toxicité sur la reproduction

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

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

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

Cholestérol

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

Flacon congelé

2 ans en cas de conservation entre -90 °C et -60 °C.

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

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons 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.

Flacon décongelé

Conservation et transport sur une durée de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C dans la limite des 2 ans de conservation.

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

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

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

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

Gestion des écarts de température pendant la conservation au réfrigérateur :

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

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

Médicament dilué

Après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), 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 de dilution permette d'exclure tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. À défaut d'une utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,4 mL de dispersion à diluer dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc synthétique bromobutyle) et d'un couvercle amovible en plastique bordeaux avec opercule en aluminium. Chaque flacon contient 10 doses (voir rubrique 6.6).

Présentation : 10 flacons

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions de manipulation avant utilisation

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

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique bordeaux** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable** (nourrissons et enfants de 6 mois à 4 ans).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 10 flacons, la décongélation pourra prendre 2 heures. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
- 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.

Dilution

- Laisser le flacon décongelé se réchauffer à température ambiante et le retourner délicatement à 10 reprises avant la dilution. Ne pas secouer.
- Avant la dilution, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Le vaccin décongelé doit être dilué dans son flacon d'origine à l'aide de **2,2 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)** , en utilisant une aiguille de calibre 21 G (gauge) ou plus fine et en respectant les règles d'asepsie.
- Avant de retirer l'aiguille du bouchon du flacon, équilibrer la pression du flacon en aspirant 2,2 mL d'air dans la seringue de diluant vide.
- Retourner délicatement la solution diluée à 10 reprises. Ne pas secouer.
- Le vaccin dilué doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin dilué si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
- **La date et l'heure de l'expiration** de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons dilués.
- **Après dilution** , le produit doit être conservé entre 2 °C et 30 °C et être utilisé dans les **12 heures** .
- Ne pas congeler ni secouer la solution diluée. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

Préparation des doses de 0,2 mL

- Après dilution, le flacon contient 2,6 mL, ce qui permet d'extraire 10 doses de 0,2 mL.
- En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
- Prélever 0,2 mL de Comirnaty pour les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans. **Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort** doivent être utilisées pour extraire 10 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 de dix doses d'un flacon unique.

- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la dilution.

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

EU/1/20/1528/010

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

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

▼ 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 Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes)/dose dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Une dose (0,3 mL) contient 15 microgrammes de tozinaméran et 15 microgrammes de riltozinaméran, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

Le tozinaméran est un ARN messenger (ARNm) simple brin à coiffe en 5' produit à l'aide d'une transcription *in vitro* sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes et codant pour la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2 (Original). Le riltozinaméran est un ARN messenger (ARNm) simple brin à coiffe en 5' produit à l'aide d'une transcription *in vitro* sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes et codant pour la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2 (Omicron BA.1).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable.

Le vaccin est une dispersion congelée de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes)/dose dispersion injectable est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans et plus qui ont déjà reçu au moins un schéma de primo-vaccination contre la COVID-19 (voir rubriques 4.2 et 5.1).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Personnes âgées de 12 ans et plus

Comirnaty Original/Omicron BA.1 doit être administré par voie intramusculaire en une dose unique de 0,3 mL chez les personnes âgées de 12 ans et plus qui ont déjà reçu au moins un schéma de primo-vaccination 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 Original/Omicron BA.1 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Personnes sévèrement immunodéprimées âgées de 12 ans et plus

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

Population pédiatrique

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus et les enfants âgés de moins de 12 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de ces autres formulations.

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

Population gériatrique

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

Mode d'administration

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes)/dose dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire (voir rubrique 6.6). Ne pas diluer avant utilisation.

Les flacons de Comirnaty Original/Omicron BA.1 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.

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.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Recommandations générales

Hypersensibilité et anaphylaxie

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

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

Myocardite et péricardite

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

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

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

Réactions liées à l'anxiété

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

Affections concomitantes

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

Thrombopénie et troubles de la coagulation

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

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Comirnaty Original/Omicron BA.1 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 Original/Omicron BA.1 ne soient pas toutes protégées. Un délai de 7 jours après la vaccination peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante de Comirnaty Original/Omicron BA.1 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 Original/Omicron BA.1 pendant la grossesse.

Cependant, un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par le vaccin Comirnaty initialement approuvé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de conséquences néfastes pour la grossesse. Bien que les données sur l'issue des grossesses après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Étant donné que les différences entre les produits se limitent à la séquence de la protéine Spike et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative en termes de réactogénicité, Comirnaty Original/Omicron BA.1 peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.1 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 Original/Omicron BA.1 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 Original/Omicron BA.1 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

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Participants âgés de plus de 55 ans – après une dose de rappel de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (quatrième dose)

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 Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes) 4,7 à 11,5 mois après avoir reçu la troisième dose. Pour les participants ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.1, la durée de suivi médiane a été d'au moins 1,7 mois.

Le profil de sécurité global de la dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.1 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 (> 50 %), une fatigue (> 40 %), des céphalées (> 30 %), des myalgies (> 20 %), des frissons et des arthralgies (> 10 %). Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié avec Comirnaty Original/Omicron BA.1.

Participants âgés de 18 à 55 ans – après une dose de rappel d'Omicron BA.1 monovalent (quatrième dose)

La sécurité de la dose de rappel de Comirnaty Original/Omicron BA.1 chez les personnes âgées de 18 à 55 ans est extrapolée d'après les données de sécurité d'un sous-groupe de 315 adultes de 18 à 55 ans ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) d'Omicron BA.1 30 microgrammes (monovalent) après avoir reçu les 3 doses de Comirnaty. Les effets indésirables les plus fréquents chez ces participants âgés de 18 à 55 ans étaient une douleur au site d'injection (> 70 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 40 %), des myalgies (> 30 %), des frissons (> 30 %) et des arthralgies (> 20 %).

Comirnaty 30 microgrammes

Participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

Durant l'étude 2, un total de 22 026 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu au moins 1 dose de Comirnaty 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 \geq 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.

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 de Comirnaty.

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 12 ans et plus – après la dose de rappel

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

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

Dans l'étude 4, une étude contrôlée contre placebo portant sur la dose de rappel, des participants âgés de 16 ans et plus recrutés dans l'étude 2 ont reçu une dose de rappel de Comirnaty (5 081 participants) ou un placebo (5 044 participants) au moins 6 mois après la deuxième dose de Comirnaty. Globalement, à la date de l'analyse des données (8 février 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 2,8 mois (intervalle : 0,3 à 7,5 mois) après la dose de rappel pendant la phase de suivi en aveugle contrôlée contre placebo. Parmi ces derniers, 1 281 participants (895 vaccinés par Comirnaty et 386 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant ≥ 4 mois après la dose de rappel. Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 825 adolescents âgés de 12 à 15 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination par Comirnaty, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 11,2 mois environ (intervalle : 6,3 à 20,1 mois) après la deuxième dose. Globalement, d'après les données recueillies jusqu'à la date de l'analyse (3 novembre 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 9,5 mois (intervalle : 1,5 à 10,7 mois). Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

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

Dans 5 études indépendantes sur l'utilisation d'une dose de rappel de Comirnaty chez des personnes qui avaient reçu une primo-vaccination complète par un autre vaccin autorisé contre la COVID-19 (dose de rappel hétérologue), aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié (voir rubrique 5.1).

Tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans les études cliniques sur Comirnaty et Comirnaty Original/Omicron BA.1 et dans le cadre de la surveillance de Comirnaty après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus.

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

Tableau 1. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty et de Comirnaty Original/Omicron BA.1 et dans le cadre de la surveillance de Comirnaty après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus

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

- a. 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 ($\leq 0,9\%$).
- b. La fréquence dans laquelle l'urticaire et l'angio-œdème ont été classés est « rare ».
- c. 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.
- d. Effets indésirables identifiés après l'autorisation.
- e. Fait référence au bras dans lequel le vaccin a été administré.
- f. Une fréquence plus élevée de la fièvre a été observée après la seconde dose par comparaison avec la première dose.
- g. 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.
- h. La plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire.

Description de certains effets indésirables

Myocardite et péricardite

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

L'excès de risque chez les hommes plus jeunes après la seconde dose de Comirnaty a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré qu'au cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 0,265 (IC à 95 % : 0,255 - 0,275) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 0,56 (IC à 95 % : 0,37 - 0,74) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V, en précisant le numéro de lot, s'il est disponible.

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'ARN messager à nucléoside modifié contenu dans Comirnaty est formulé dans des nanoparticules lipidiques, permettant de délivrer l'ARN non répliquatif 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

Comirnaty Original/Omicron BA.1

Immunogénicité relative du vaccin chez les participants âgés de plus de 55 ans – après une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.1

Dans le cadre de l'analyse intermédiaire d'un sous-groupe de l'étude 4 (sous-étude E), 610 adultes âgés de plus de 55 ans qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) avec l'un des vaccins suivants : Comirnaty (30 microgrammes) ou Comirnaty

Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes). Les RMG et les taux de réponse sérologique ont été évalués 1 mois après l'administration de la dose de rappel de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes) jusqu'à la date limite de prise en compte des données, le 16 mai 2022, ce qui représente une durée médiane de suivi d'au moins 1,7 mois après le rappel. La dose de rappel de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes) a été administrée 4,7 à 11,5 mois (médiane : 6,3 mois) après la troisième dose.

L'objectif principal de l'analyse était d'évaluer la supériorité, en termes de titres d'anticorps neutralisants, et la non-infériorité, en termes de taux de réponse sérologique, de la réponse immunitaire anti-Omicron induite par une dose Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes) par comparaison avec la réponse induite par une dose de Comirnaty (30 microgrammes), administrée comme quatrième dose chez les participants de plus de 55 ans déjà vaccinés par Comirnaty.

La supériorité de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes) par rapport à Comirnaty (30 microgrammes) a été établie, puisque la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG était > 1 (tableau 2).

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 vaccination dans l'étude). 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.

La différence de pourcentage de participants ayant obtenu une réponse sérologique contre le variant Omicron entre le groupe Comirnaty Original/Omicron BA.1 (71,6 %) et le groupe Comirnaty (57 %) a été de 14,6 % (IC bilatéral à 95 % : 4,0 % à 24,9 %). Par conséquent, le critère de non-infériorité a été atteint.

Tableau 2. Sous-étude E – Ratios des moyennes géométriques des titres pour la comparaison entre les groupes de vaccination – participants sans signe d'infection jusqu'à 1 mois après la dose 4 – cohorte étendue – sous-groupe d'évaluation de l'immunogénicité – participants âgés de plus de 55 ans – population évaluable pour l'immunogénicité

| Test | Groupe de vaccination (selon la randomisation) | Moment du prélèvement ^a | N ^b | MGT (IC à 95 % ^c) | RMG (IC à 95 % ^d) |
|---|--|------------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 - Omicron BA.1 - NT50 (titre) | Comirnaty (30 microgrammes) | 1 mois | 163 | 455,8 (365,9 ; 567,6) | |
| | Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes) | 1 mois | 178 | 711,0 (588,3 ; 859,2) | 1,56 (1,17 ; 2,08) |
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 – souche de référence - NT50 (titre) | Comirnaty (30 microgrammes) | 1 mois | 182 | 5 998,1 (5 223,6 ; 6 887,4) | |
| | Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes) | 1 mois | 186 | 5 933,2 (5 188,2 ; 6 785,2) | 0,99 (0,82 ; 1,20) |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; fixant la protéine N = fixant la nucléoprotéine du SARS-CoV-2 ; 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 : Sous-groupe d'évaluation de l'immunogénicité = échantillon aléatoire de 230 participants dans chaque groupe de vaccination sélectionnés au sein de la cohorte étendue.

Remarque : Les participants ne présentant aucun critère sérologique ou virologique (avant le prélèvement de l'échantillon sanguin recueilli 1 mois après la vaccination dans l'étude) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la vaccination dans l'étude et lors des visites post-vaccination à 1 mois, résultat négatif au test TAAN [prélèvement nasal] lors de la visite de vaccination dans l'étude et lors de toute visite non programmée avant le prélèvement de l'échantillon sanguin recueilli 1 mois après la vaccination dans l'étude) et n'ayant aucun antécédent médical de COVID-19 ont été inclus dans l'analyse.

- a. Délai précisé dans le protocole pour le prélèvement de l'échantillon sanguin.
- b. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué au moment prévu pour le prélèvement.
- c. Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times \text{LIQ}$.
- d. Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant les différences moyennes entre les logarithmes des titres (groupe de vaccination de la ligne correspondante - Comirnaty [30 microgrammes]) ainsi que les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student).

Comirnaty 30 microgrammes

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

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

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

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

Les informations sur l'efficacité du vaccin sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3. 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.

- N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d’évaluation.
- Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d’évaluation indiqué sur l’ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d’évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s’étend de 7 jours après la dose 2 jusqu’à la fin de la période de surveillance.
- n2 = nombre de participants à risque pour le critère d’évaluation.
- L’intervalle de confiance (IC) bilatéral 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 4.

Tableau 4. 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 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 d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

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

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

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

Efficacité contre la COVID-19 sévère

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

Au 13 mars 2021, l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 sévère est présentée uniquement pour les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 (Tableau 5), 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 5. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 sévère chez des participants avec ou sans infection antérieure selon la FDA (Food and Drug Administration)* après la dose 1 ou à partir de 7 jours après la dose 2 pendant le suivi contrôlé par placebo

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

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une infection à COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement 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 avaient reçu au moins 1 dose de vaccin à l'étude.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Immunogénicité chez les participants âgés de 18 ans et plus – après la dose de rappel

L'efficacité d'une dose de rappel de Comirnaty a été évaluée sur la base des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) contre le SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) dans l'étude 2. Au cours de cette étude, la dose de rappel a été administrée 5 à 8 mois (médiane : 7 mois) après la deuxième dose. Dans l'étude 2, les analyses des NT50 1 mois après la dose de rappel comparés aux NT50 mesurés 1 mois après le schéma de primo-vaccination, chez les personnes âgées de 18 à 55 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 de rappel, ont montré une non-infériorité aussi bien pour le ratio des moyennes géométriques des titres (RMG) que pour la différence entre les taux de réponse sérologique. La réponse sérologique était établie chez un participant sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 du NT50 par rapport à l'inclusion (avant la primo-vaccination). Ces analyses sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6. Test de neutralisation du SARS-CoV-2 - NT50 (titre)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – comparaison des MGT et des taux de réponse sérologique entre 1 mois après la dose de rappel et 1 mois après la primo-vaccination – participants âgés de 18 à 55 ans sans signe d'infection jusqu'à 1 mois après la dose de rappel* – population évaluable pour l'immunogénicité de la dose de rappel[‡]

| | n | 1 mois après la dose de rappel (IC à 95 %) | 1 mois après la primo-vaccination (IC à 95 %) | 1 mois après la dose de rappel - 1 mois après la primo-vaccination (IC à 97,5 %) | Critère de non-infériorité rempli (O/N) |
|--|------------------|---|---|--|---|
| Moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (MGT^b) | 212 ^a | 2 466,0 ^b (2 202,6 ; 2 760,8) | 755,7 ^b (663,1 ; 861,2) | 3,26 ^c (2,76 ; 3,86) | O ^d |
| Taux de réponse sérologique (%) | 200 ^e | 199 ^f | 190 ^f 95,0 % | 4,5 % ^g (1,0 % ; 7,9 % ^h) | O ⁱ |

| | | | | | |
|---|--|------------------------------|-------------------|--|--|
| pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 %[†] | | 99,5 % (97,2 % ; 100,0 %) | (91,0 % ; 97,6 %) | | |
|---|--|------------------------------|-------------------|--|--|

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; fixant la protéine N = fixant la nucléoprotéine du SARS-CoV-2 ; 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 ; O/N = oui/non.

† 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.

- * Les participants ne présentant aucune preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 1 mois après l'administration de la dose de rappel de Comirnaty) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N et pas de détection du SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal]) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée jusqu'à 1 mois après la dose de rappel ont été inclus dans l'analyse.
- ± Tous les participants éligibles ayant reçu 2 doses de Comirnaty conformément à la randomisation initiale, avec administration de la deuxième dose dans les délais prédéfinis (dans les 19 à 42 jours après la première dose), ayant reçu une dose de rappel de Comirnaty, disposant d'au moins 1 résultat de test d'immunogénicité valide et déterminant après la dose de rappel issu d'un prélèvement sanguin réalisé dans les délais appropriés (dans les 28 à 42 jours après la dose de rappel), et n'ayant présenté aucune autre déviation importante au protocole selon l'avis du médecin.
- a. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour les deux points de prélèvements prévus dans la fenêtre temporelle définie.
- b. Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times \text{LIQ}$.
- c. Les RMG et les IC bilatéraux à 97,5 % ont été calculés en exponentialisant les différences moyennes entre les logarithmes du test ainsi que les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student).
- d. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 97,5 % pour le RMG est $> 0,67$ et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,80$.
- e. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour les tests prévus à l'inclusion, 1 mois après la deuxième dose et 1 mois après la dose de rappel, dans la fenêtre temporelle définie. Ces valeurs sont les dénominateurs utilisés pour le calcul des pourcentages.
- f. Nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment de la dose /du prélèvement indiqué(e). IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- g. Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage (1 mois après la dose de rappel – 1 mois après la deuxième dose).
- h. IC bilatéraux de Wald ajustés pour la différence entre les proportions, exprimée en pourcentage.
- i. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 97,5 % pour le pourcentage de différence est $> -10 \%$.

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 7. 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 7. 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 n1^b Durée de surveillance^c (n2^d) | Placebo N^a = 4 671 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d) | 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 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 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 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).

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Toxicologie générale

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

Génotoxicité/cancérogénicité

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

Toxicité sur la reproduction

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

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

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

Cholestérol

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Saccharose
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

Flacon congelé

2 ans en cas de conservation entre -90 °C et -60 °C.

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

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

Flacon décongelé

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

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

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

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

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

Gestion des écarts de température pendant la conservation au réfrigérateur :

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

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

Flacon ouvert

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 12 heures entre 2 °C et 30 °C, en tenant compte d'une durée de transport maximale de 6 heures. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture permette d'exclure tout risque de contamination

microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. À défaut d'une utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2,25 mL de dispersion dans un flacon multidose 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. Chaque flacon contient 6 doses (voir rubrique 6.6).

Présentations : 10 flacons ou 195 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty Original/Omicron BA.1 doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la solution préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique gris** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes)/dose dispersion injectable** (12 ans et plus).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 10 flacons, la décongélation pourra prendre 6 heures. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
- Lorsque les flacons sont placés à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservés, la date de péremption doit être actualisée sur l'emballage.
- Les flacons non ouverts peuvent être **conservés pendant un maximum de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C**, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP).
- Les flacons congelés peuvent également être décongelés individuellement à une température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes.
- Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 12 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C. Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Préparation des doses de 0,3 mL

- Mélanger délicatement en retournant les flacons à 10 reprises avant utilisation. Ne pas secouer.
- Avant le mélange, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Après le mélange, le vaccin doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.

- 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 Original/Omicron BA.1.
Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 6 doses d'un flacon unique. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres. Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique.
- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Noter la date/l'heure correspondante sur le flacon. Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la première ponction.

Élimination

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

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

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

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

EU/1/20/1528/006
EU/1/20/1528/007

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

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

▼ 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 Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammes)/dose dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

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

Une dose (0,3 mL) contient 15 microgrammes de tozinaméran et 15 microgrammes de famtozinaméran, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

Le tozinaméran 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 (Original). Le famtozinaméran 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 BA.4-5).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable.

Le vaccin est une dispersion congelée de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammes)/dose dispersion injectable est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans 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 Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Personnes sévèrement immunodéprimées âgées de 12 ans et plus

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

Population pédiatrique

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus et les enfants âgés de moins de 12 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de ces autres formulations.

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

Population gériatrique

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

Mode d'administration

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammes)/dose dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire (voir rubrique 6.6). Ne pas diluer avant utilisation.

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

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

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

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

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

Flacons unidoses

Les flacons unidoses de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contiennent 1 dose de 0,3 mL de vaccin.

- Prélever une dose unique de 0,3 mL de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Ne pas regrouper les résidus de solution provenant de plusieurs flacons.

Flacons multidoses

Les flacons multidoses de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contiennent 6 doses de 0,3 mL de vaccin. Pour extraire 6 doses d'un flacon unique, des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres. Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique. Indépendamment du type de seringue et d'aiguille :

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Recommandations générales

Hypersensibilité et anaphylaxie

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

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

Myocardite et péricardite

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

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

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

Réactions liées à l'anxiété

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

Affections concomitantes

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

Thrombopénie et troubles de la coagulation

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

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 peut être diminuée chez les sujets immunodéprimés.

Durée de protection

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

Limites de l'efficacité du vaccin

Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées par Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne soient pas toutes protégées. Un délai de 7 jours après la vaccination peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Cependant, un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par le vaccin Comirnaty initialement approuvé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de conséquences néfastes pour la grossesse. Bien que les données sur l'issue des grossesses après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryon-fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Sur la base des données disponibles concernant les autres versions du vaccin, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

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

Cependant, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique 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 Original/Omicron BA.4-5 peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

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

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

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. 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 Original/Omicron BA.4-5 est extrapolée à partir des données de sécurité relatives à Comirnaty et aux vaccins adaptés à Omicron.

Comirnaty 30 microgrammes

Participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

Durant l'étude 2, un total de 22 026 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu au moins 1 dose de Comirnaty 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.

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 de Comirnaty.

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 12 ans et plus – après la dose de rappel

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

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

Dans l'étude 4, une étude contrôlée contre placebo portant sur la dose de rappel, des participants âgés de 16 ans et plus recrutés dans l'étude 2 ont reçu une dose de rappel de Comirnaty (5 081 participants) ou un placebo (5 044 participants) au moins 6 mois après la deuxième dose de Comirnaty. Globalement, à la date de l'analyse des données (8 février 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 2,8 mois (intervalle : 0,3 à 7,5 mois) après la dose de rappel pendant la phase de suivi en aveugle contrôlée contre placebo. Parmi ces derniers, 1 281 participants (895 vaccinés par Comirnaty et 386 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant ≥ 4 mois après la dose de rappel. Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 825 adolescents âgés de 12 à 15 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination par Comirnaty, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 11,2 mois environ (intervalle : 6,3 à 20,1 mois) après la deuxième dose. Globalement, d'après les données recueillies jusqu'à la date de l'analyse (3 novembre 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 9,5 mois (intervalle : 1,5 à 10,7 mois). Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

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

Dans 5 études indépendantes sur l'utilisation d'une dose de rappel de Comirnaty chez des personnes qui avaient reçu une primo-vaccination complète par un autre vaccin autorisé contre la COVID-19 (dose de rappel hétérologue), aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié (voir rubrique 5.1).

Version de Comirnaty adaptée à Omicron

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

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

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

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans les études cliniques sur Comirnaty et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans le cadre de la surveillance de Comirnaty après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus.

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

peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty et de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans le cadre de la surveillance de Comirnaty après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus

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

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

Description de certains effets indésirables

Myocardite et péricardite

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

L'excès de risque chez les hommes plus jeunes après la seconde dose de Comirnaty a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré qu'au cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 0,265 (IC à 95 % : 0,255 - 0,275) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 0,56 (IC à 95 % : 0,37 - 0,74) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#), en précisant le numéro de lot, s'il est disponible.

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'ARN messager à nucléoside modifié contenu dans Comirnaty est formulé dans des nanoparticules lipidiques, permettant de délivrer l'ARN non 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 12 ans et plus – après une dose de rappel (quatrième dose)

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

Les analyses des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) dirigés contre Omicron BA.4-5 et contre la souche de référence, chez les participants âgés de 56 ans et plus ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 au cours de l'étude 5, par comparaison avec un sous-groupe de participants de l'étude 4 ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty, ont démontré la supériorité de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 par rapport à Comirnaty sur la base du ratio des moyennes géométriques des titres (RMG) et sa non-infériorité sur la base des taux de réponse sérologique, s'agissant de la réponse contre Omicron BA.4-5, ainsi que la non-infériorité de la réponse immunitaire contre la souche de référence sur la base du RMG (tableau 2).

Les analyses des NT50 dirigés contre Omicron BA.4/BA.5, chez les participants âgés de 18 à 55 ans par comparaison avec les participants âgés de 56 ans et plus ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 au cours de l'étude 5, ont démontré la non-infériorité de la réponse contre Omicron BA.4-5 chez les participants âgés de 18 à 55 ans par rapport aux participants âgés de 56 ans et plus, sur la base du RMG aussi bien que de la différence entre les taux de réponse sérologique (tableau 2).

L'étude a également évalué le niveau de NT50 dirigés contre le variant Omicron BA.4-5 du SARS-CoV-2 et contre les souches de référence avant la vaccination et 1 mois après la vaccination des participants ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) (tableau 3).

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

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

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

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

- 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 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 $0,5 \times$ LIQ.

- c. Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant les différences entre les moyennes des MC et les IC correspondants sur la base de l'analyse des titres d'anticorps neutralisants log-transformés en utilisant un modèle de régression linéaire avec pour variables le titre d'anticorps neutralisants initial (échelle logarithmique) et le groupe de vaccination ou le groupe d'âge.
- d. Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4/BA.5).
- e. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67.
- f. La supériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 1.
- g. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67 et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,8$.
- h. N = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué avant la vaccination et au moment prévu pour le prélèvement. Cette valeur est le dénominateur utilisé pour le calcul des pourcentages.
- i. n = nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment du prélèvement indiqué.
- j. IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- k. Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage.
- l. IC bilatéral basé sur la méthode de Miettinen et Nurminen, stratifié par niveau de titre d'anticorps neutralisants initial ($<$ médiane ou \geq médiane), pour la différence entre les proportions. La valeur médiane des titres d'anticorps neutralisants initiaux a été calculée sur la base des données groupées issues des 2 groupes comparateurs.
- m. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique est > -10 %.
- n. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique est > -5 %.

Tableau 3. Moyenne géométrique des titres – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, sous-groupes de l'étude 5 – avant et 1 mois après la dose de rappel (quatrième dose) – participants âgés de 12 ans et plus – avec ou sans signe d'infection – population évaluable pour l'immunogénicité

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

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

- a. Moment défini par le protocole pour le prélèvement de l'échantillon sanguin.
- b. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué au moment prévu pour le prélèvement.
- c. Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times$ LIQ.
- d. Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4-5).

Comirnaty 30 microgrammes

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 4.

Tableau 4. 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 5.

Tableau 5. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, par sous-groupe d'âge – participants sans 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 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 d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

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

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

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

Efficacité contre la COVID-19 sévère

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

Au 13 mars 2021, l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 sévère est présentée uniquement pour les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 (Tableau 6), 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 6. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 sévère chez des participants avec ou sans infection antérieure selon la FDA (Food and Drug Administration)* après la dose 1 ou à partir de 7 jours après la dose 2 pendant le suivi contrôlé par placebo

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

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une infection à COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement 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 avaient reçu au moins 1 dose de vaccin à l'étude.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Immunogénicité chez les participants âgés de 18 ans et plus – après la dose de rappel

L'efficacité d'une dose de rappel de Comirnaty a été évaluée sur la base des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) contre le SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) dans l'étude 2. Au cours de cette étude, la dose de rappel a été administrée 5 à 8 mois (médiane : 7 mois) après la deuxième dose. Dans l'étude 2, les analyses des NT50 1 mois après la dose de rappel comparés aux NT50 mesurés 1 mois après le schéma de primo-vaccination, chez les personnes âgées de 18 à 55 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 de rappel, ont montré une non-infériorité aussi bien pour le ratio des moyennes géométriques des titres (RMG) que pour la différence entre les taux de réponse sérologique. La réponse sérologique était établie chez un participant sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 du NT50 par rapport à l'inclusion (avant la primo-vaccination). Ces analyses sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7. Test de neutralisation du SARS-CoV-2 - NT50 (titre)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – comparaison des MGT et des taux de réponse sérologique entre 1 mois après la dose de rappel et 1 mois après la primo-vaccination – participants âgés de 18 à 55 ans sans signe d'infection jusqu'à 1 mois après la dose de rappel* – population évaluable pour l'immunogénicité de la dose de rappel[‡]

| | n | 1 mois après la dose de rappel (IC à 95 %) | 1 mois après la primo-vaccination (IC à 95 %) | 1 mois après la dose de rappel - 1 mois après la primo-vaccination (IC à 97,5 %) | Critère de non-infériorité rempli (O/N) |
|--|------------------|---|---|--|---|
| Moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (MGT^b) | 212 ^a | 2 466,0 ^b (2 202,6 ; 2 760,8) | 755,7 ^b (663,1 ; 861,2) | 3,26 ^c (2,76 ; 3,86) | O ^d |
| Taux de réponse sérologique (%) | 200 ^e | 199 ^f | 190 ^f 95,0 % | 4,5 % ^g (1,0 % ; 7,9 % ^h) | O ⁱ |

| | | | | | |
|---|--|------------------------------|-------------------|--|--|
| pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 %[†] | | 99,5 % (97,2 % ; 100,0 %) | (91,0 % ; 97,6 %) | | |
|---|--|------------------------------|-------------------|--|--|

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; fixant la protéine N = fixant la nucléoprotéine du SARS-CoV-2 ; 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 ; O/N = oui/non.

† 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.

- * Les participants ne présentant aucune preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 1 mois après l'administration de la dose de rappel de Comirnaty) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N et pas de détection du SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal]) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée jusqu'à 1 mois après la dose de rappel ont été inclus dans l'analyse.
- ± Tous les participants éligibles ayant reçu 2 doses de Comirnaty conformément à la randomisation initiale, avec administration de la deuxième dose dans les délais prédéfinis (dans les 19 à 42 jours après la première dose), ayant reçu une dose de rappel de Comirnaty, disposant d'au moins 1 résultat de test d'immunogénicité valide et déterminant après la dose de rappel issu d'un prélèvement sanguin réalisé dans les délais appropriés (dans les 28 à 42 jours après la dose de rappel), et n'ayant présenté aucune autre déviation importante au protocole selon l'avis du médecin.
- a. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour les deux points de prélèvements prévus dans la fenêtre temporelle définie.
- 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 97,5 % ont été calculés en exponentialisant les différences moyennes entre les logarithmes du test ainsi que les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student).
- d. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 97,5 % pour le RMG est $> 0,67$ et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,80$.
- e. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour les tests prévus à l'inclusion, 1 mois après la deuxième dose et 1 mois après la dose de rappel, dans la fenêtre temporelle définie. Ces valeurs sont les dénominateurs utilisés pour le calcul des pourcentages.
- f. Nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment de la dose /du prélèvement indiqué(e). IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- g. Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage (1 mois après la dose de rappel – 1 mois après la deuxième dose).
- h. IC bilatéraux de Wald ajustés pour la différence entre les proportions, exprimée en pourcentage.
- i. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 97,5 % pour le pourcentage de différence est > -10 %.

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 8. 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 8. 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 n1^b Durée de surveillance^c (n2^d) | Placebo N^a = 4 671 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d) | 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 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 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 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).

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Toxicologie générale

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

Génotoxicité/cancérogénicité

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

Toxicité sur la reproduction

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

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

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

Cholestérol

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Saccharose
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

Flacon congelé

2 ans en cas de conservation entre -90 °C et -60 °C.

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

Flacons unidoses

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

Flacons multidoses

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

Flacon décongelé

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

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

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

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

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

Gestion des écarts de température pendant la conservation au réfrigérateur :

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

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

Flacon ouvert

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La dispersion de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 est fournie dans un flacon transparent de 2 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc synthétique bromobutyle) et d'un couvercle gris amovible en plastique avec opercule en aluminium.

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

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

Présentation des flacons unidoses : 10 flacons.

Présentations des flacons multidoses : 10 flacons ou 195 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la solution préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique gris** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammes)/dose dispersion injectable** (12 ans et plus).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
 - Flacons unidoses : pour une boîte de 10 flacons unidoses, la décongélation pourra prendre 2 heures.
 - Flacons multidoses : pour une boîte de 10 flacons multidoses, la décongélation pourra prendre 6 heures.
- Lorsque les flacons sont placés à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservés, la date de péremption doit être actualisée sur l'emballage.
- Les flacons non ouverts peuvent être **conservés pendant un maximum de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C**, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP).
- Les flacons congelés peuvent également être décongelés individuellement à une température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes.

- Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 12 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C. Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Préparation des doses de 0,3 mL

- Mélanger délicatement en retournant les flacons à 10 reprises avant utilisation. Ne pas secouer.
- Avant le mélange, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Après le mélange, le vaccin doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, 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 Original/Omicron BA.4-5.

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

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

Élimination

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

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

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

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

Flacons unidoses

EU/1/20/1528/014

Flacons multidoses

EU/1/20/1528/008

EU/1/20/1528/009

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

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

▼ 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 Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le médicament est fourni dans un flacon multidose avec un couvercle orange et doit être dilué avant utilisation.

Un flacon (1,3 mL) contient 10 doses de 0,2 mL après dilution (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Une dose (0,2 mL) contient 5 microgrammes de tozinaméran et 5 microgrammes de famtozinaméran, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

Le tozinaméran est un ARN messenger (ARNm) simple brin à coiffe en 5' produit à l'aide d'une transcription *in vitro* sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes et codant pour la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2 (Original). Le famtozinaméran est un ARN messenger (ARNm) simple brin à coiffe en 5' produit à l'aide d'une transcription *in vitro* sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes et codant pour la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion à diluer pour dispersion injectable (stérile).

Le vaccin est une dispersion congelée de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 doit être administré par voie intramusculaire, après dilution, en une dose unique de 0,2 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 Original/Omicron BA.4-5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Enfants sévèrement immunodéprimés âgés de 5 ans et plus

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

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose doit être utilisé uniquement chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.

Population pédiatrique

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

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

Mode d'administration

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire après dilution (voir rubrique 6.6).

Après dilution, les flacons de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contiennent 10 doses de 0,2 mL de vaccin. Pour extraire 10 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 de 10 doses d'un flacon unique. Indépendamment du type de seringue et d'aiguille :

- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Ne pas regrouper les résidus de solution provenant de plusieurs flacons.

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.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Recommandations générales

Hypersensibilité et anaphylaxie

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

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

Myocardite et péricardite

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

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

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

Réactions liées à l'anxiété

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

Affections concomitantes

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

Thrombopénie et troubles de la coagulation

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

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 peut être diminuée chez les sujets immunodéprimés.

Durée de protection

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

Limites de l'efficacité du vaccin

Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées par Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne soient pas toutes protégées. Un délai de 7 jours après la vaccination peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Cependant, un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par le vaccin Comirnaty initialement approuvé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de conséquences néfastes pour la grossesse. Bien que les données sur l'issue des grossesses après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryon-fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Sur la base des données disponibles concernant les autres versions du vaccin, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

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

Cependant, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique 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 Original/Omicron BA.4-5 peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

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

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

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. 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 Original/Omicron BA.4-5 est extrapolée à partir des données de sécurité relatives à Comirnaty et aux vaccins adaptés à Omicron.

Comirnaty

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

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

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

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

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

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

Adolescents âgés de 12 à 15 ans – après 2 doses

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

Le profil de sécurité global de Comirnaty chez les adolescents de 12 à 15 ans a été similaire à celui observé chez les participants âgés de 16 ans et plus. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les adolescents de 12 à 15 ans ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection ($> 90\%$), une fatigue et des céphalées ($> 70\%$), des myalgies et des frissons ($> 40\%$), des arthralgies et une fièvre ($> 20\%$).

Participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

Durant l'étude 2, un total de 22 026 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu au moins 1 dose de Comirnaty 30 microgrammes et un total de 22 021 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu un

placebo (dont 138 et 145 adolescents de 16 ou 17 ans, dans les groupes vaccin et placebo respectivement). Un total de 20 519 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu 2 doses de Comirnaty.

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

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

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

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

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

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

Dans l'étude 4, une étude contrôlée contre placebo portant sur la dose de rappel, des participants âgés de 16 ans et plus recrutés dans l'étude 2 ont reçu une dose de rappel de Comirnaty (5 081 participants) ou un placebo (5 044 participants) au moins 6 mois après la deuxième dose de Comirnaty. Globalement, à la date de l'analyse des données (8 février 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 2,8 mois (intervalle : 0,3 à 7,5 mois) après la dose de rappel pendant la phase de suivi en aveugle contrôlée contre placebo. Parmi ces derniers, 1 281 participants (895 vaccinés par Comirnaty et 386 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant ≥ 4 mois après la dose de rappel. Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 825 adolescents âgés de 12 à 15 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination par Comirnaty, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 11,2 mois environ (intervalle : 6,3 à 20,1 mois) après la deuxième dose. Globalement, d'après les données recueillies jusqu'à la date de l'analyse (3 novembre 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 9,5 mois (intervalle : 1,5 à 10,7 mois). Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

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

Dans 5 études indépendantes sur l'utilisation d'une dose de rappel de Comirnaty chez des personnes qui avaient reçu une primo-vaccination complète par un autre vaccin autorisé contre la COVID-19 (dose de rappel hétérologue), aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié (voir rubrique 5.1).

Version de Comirnaty adaptée à Omicron

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

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

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

Participants âgés de 12 ans et plus – après une dose de rappel de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quatrième dose)

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

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

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

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

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

| Classe de système d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|---|------------------------|---|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Fréquent | Lymphadénopathie ^a |
| Affections du système immunitaire | Peu fréquent | Réactions d'hypersensibilité (par exemple : rash, prurit, urticaire ^b , angio-œdème ^b) |
| | Fréquence indéterminée | Anaphylaxie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Peu fréquent | Diminution de l'appétit |
| Affections psychiatriques | Peu fréquent | Insomnies |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Céphalées |
| | Peu fréquent | Sensations vertigineuses ^d ; léthargie |
| | Rare | Paralysie faciale périphérique aiguë ^c |
| | Fréquence indéterminée | Paresthésie ^d ; hypoesthésie ^d |

| | | |
|---|------------------------|---|
| Affections cardiaques | Très rare | Myocardite ^d ; péricardite ^d |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée ^d |
| | Fréquent | Nausées ; vomissements ^d |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent | Hyperhydrose, sueurs nocturnes |
| | Fréquence indéterminée | Érythème polymorphe ^d |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Très fréquent | Arthralgies ; myalgies |
| | Peu fréquent | Douleur dans les extrémités ^e |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Fréquence indéterminée | Saignements menstruels importants ⁱ |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; fièvre ^f ; gonflement au site d'injection |
| | Fréquent | Rougeur au site d'injection ^h |
| | Peu fréquent | Asthénie ; malaise ; prurit au site d'injection |
| | Fréquence indéterminée | Gonflement étendu d'un membre vacciné ^d ; gonflement du visage ^g |

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

Description de certains effets indésirables

Myocardite et péricardite

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

L'excès de risque chez les hommes plus jeunes après la seconde dose de Comirnaty a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré qu'au cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 0,265 (IC à 95 % : 0,255 - 0,275) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 0,56 (IC à 95 % : 0,37 - 0,74) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V, en précisant le numéro de lot, s'il est disponible.

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

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

Efficacité

Version de Comirnaty adaptée à Omicron

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

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

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

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

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

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

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

- Moment défini par le protocole pour le prélèvement de l'échantillon sanguin.
- n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué au moment prévu pour le prélèvement.
- Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en 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 $0,5 \times LIQ$.
- Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentiant 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.
- Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4/BA.5).

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

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

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

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

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

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

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

| | | | | | | | | |
|--|-----|-----------------------------|-----|-----------------------------|-----|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d | 294 | 180 (61,2) (55,4 ; 66,8) | 282 | 188 (66,7) (60,8 ; 72,1) | 273 | 127 (46,5) (40,5 ; 52,6) | -3,03 (-9,68 ; 3,63) ^m | 26,77 (19,59 ; 33,95) ⁿ |
|--|-----|-----------------------------|-----|-----------------------------|-----|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|

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

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

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

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

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

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

- 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 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 $0,5 \times LIQ$.
- Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4-5).

Comirnaty

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

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

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

sanguins/plasmatiques ou d'immunoglobulines dans un intervalle minimum de 60 jours avant ou après l'administration du placebo ou du vaccin à ARNm contre la COVID-19 et ce jusqu'à la fin de l'étude.

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

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

Aucune différence clinique significative n'a été observée pour l'efficacité globale du vaccin chez les participants à risque d'évolution sévère de la COVID-19, notamment ceux présentant 1 ou plusieurs comorbidités augmentant le risque de COVID-19 sévère (par exemple, asthme, indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30 kg/m², pneumopathie chronique, diabète, hypertension).

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

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

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

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

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

a. N = nombre de participants dans le groupe indiqué.

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

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

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

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

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

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

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

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

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une infection à COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement 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 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 7), car le nombre de cas de COVID-19 chez les participants sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 était le même que celui des participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 dans le groupe ayant reçu le vaccin à ARNm contre la COVID-19 et dans le groupe ayant reçu le placebo.

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

| | Vaccin à ARNm contre la COVID-19 | Placebo | Efficacité du vaccin % |
|--------------------------------------|---|---|-----------------------------------|
| | Cas n1^a | Cas n1^a | (IC à 95 %^e) |
| | Durée de surveillance (n2^b) | Durée de surveillance (n2^b) | |
| 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 avaient reçu au moins 1 dose de vaccin à l'étude.
- e. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de la dose 1 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- f. Efficacité évaluée sur base de la population évaluable pour l'efficacité (7 jours) qui incluait l'ensemble des participants randomisés éligibles ayant toutes les doses du vaccin à l'étude, tels que randomisés dans la fenêtre prédéfinie, et n'ayant pas eu d'autres déviations importantes au protocole selon l'avis du médecin.
- g. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 8. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2 : participants sans infection antérieure avant le délai de 7 jours après la dose 2 – phase 2/3 – population des enfants de 5 à 11 ans évaluables 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 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 d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

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

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

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

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

étant établie sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 du NT50 contre le SARS-CoV-2 par rapport à l'inclusion (avant la dose 1).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| Test | Délai de prélèvement ^a | | |
|---|--|---|---|
| | 1 mois après la dose de rappel (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 |
| | 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 $0,5 \times$ LIQ.

- d. Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant la différence moyenne entre les logarithmes des titres (1 mois après la dose de rappel moins 1 mois après la dose 2) et l'IC correspondant (sur la base de la distribution t de Student).

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Toxicologie générale

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

Génotoxicité/cancérogénicité

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

Toxicité sur la reproduction

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

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

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

Cholestérol

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

Flacon congelé

2 ans en cas de conservation entre -90 °C et -60 °C.

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

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 4 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Flacon décongelé

Conservation et transport sur une durée de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C dans la limite des 2 ans de conservation.

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

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

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

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

Gestion des écarts de température pendant la conservation au réfrigérateur :

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

ponction.

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

Médicament dilué

Après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), 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 de dilution permette d'exclure tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. À défaut d'une utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1,3 mL de dispersion à diluer dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc synthétique bromobutyle) et d'un couvercle amovible en plastique orange avec opercule en aluminium. Chaque flacon contient 10 doses (voir rubrique 6.6).

Présentations : 10 flacons ou 195 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la solution préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique orange** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable** (enfants de 5 à 11 ans).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 10 flacons, la décongélation pourra prendre 4 heures. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
- 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.

Dilution

- Laisser le flacon décongelé se réchauffer à température ambiante et le retourner délicatement à 10 reprises avant la dilution. Ne pas secouer.
- Avant la dilution, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Le vaccin décongelé doit être dilué dans son flacon d'origine à l'aide de **1,3 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)**, en utilisant une aiguille de calibre 21 G (gauge) ou plus fine et en respectant les règles d'asepsie.
- Avant de retirer l'aiguille du bouchon du flacon, équilibrer la pression du flacon en aspirant 1,3 mL d'air dans la seringue de diluant vide.
- Retourner délicatement la solution diluée à 10 reprises. Ne pas secouer.
- Le vaccin dilué doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempt de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin dilué si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
- **La date et l'heure de l'expiration** de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons dilués.
- **Après dilution**, le produit doit être conservé entre 2 °C et 30 °C et être utilisé dans les **12 heures**.
- Ne pas congeler ni secouer la solution diluée. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

Préparation des doses de 0,2 mL

- Après dilution, le flacon contient 2,6 mL, ce qui permet d'extraire 10 doses de 0,2 mL.
- En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
- Prélever 0,2 mL de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pour les enfants âgés de 5 à 11 ans. **Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort** doivent être utilisées pour extraire 10 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 de dix doses d'un flacon unique.
- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la dilution.

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

EU/1/20/1528/011

EU/1/20/1528/012

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

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

▼ 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 Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

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

Une dose (0,3 mL) contient 5 microgrammes de tozinaméran et 5 microgrammes de famtozinaméran, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

Le tozinaméran 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 (Original). Le famtozinaméran 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 BA.4-5).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable.

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose dispersion injectable est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 Original/Omicron BA.4-5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Enfants sévèrement immunodéprimés âgés de 5 ans et plus

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

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose doit être utilisé uniquement chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.

Population pédiatrique

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

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

Mode d'administration

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire (voir rubrique 6.6). Ne pas diluer avant utilisation.

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

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

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

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

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

Flacons unidoses

Les flacons unidoses de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contiennent 1 dose de 0,3 mL de vaccin.

- Prélever une dose unique de 0,3 mL de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Ne pas regrouper les résidus de solution provenant de plusieurs flacons.

Flacons multidoses

Les flacons multidoses de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contiennent 6 doses de 0,3 mL de vaccin. Pour extraire 6 doses d'un flacon unique, des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres. Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique.

Indépendamment du type de seringue et d'aiguille :

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Recommandations générales

Hypersensibilité et anaphylaxie

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

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

Myocardite et péricardite

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

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

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

Réactions liées à l'anxiété

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

Affections concomitantes

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

Thrombopénie et troubles de la coagulation

Comme pour les autres injections intramusculaires, le vaccin devra être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombopénie ou tout autre

trouble de la coagulation (hémophilie, par exemple) car un saignement ou une ecchymose peut survenir après administration intramusculaire chez ces personnes.

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 peut être diminuée chez les sujets immunodéprimés.

Durée de protection

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

Limites de l'efficacité du vaccin

Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées par Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne soient pas toutes protégées. Un délai de 7 jours après la vaccination peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Cependant, un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par le vaccin Comirnaty initialement approuvé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de conséquences néfastes pour la grossesse. Bien que les données sur l'issue des grossesses après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement 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 Original/Omicron BA.4-5 peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

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

Cependant, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique 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 Original/Omicron BA.4-5 peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

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

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

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. 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 Original/Omicron BA.4-5 est extrapolée à partir des données de sécurité relatives à Comirnaty et aux vaccins adaptés à Omicron.

Comirnaty

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

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

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

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

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

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

Adolescents âgés de 12 à 15 ans – après 2 doses

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

Le profil de sécurité global de Comirnaty chez les adolescents de 12 à 15 ans a été similaire à celui observé chez les participants âgés de 16 ans et plus. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les adolescents de 12 à 15 ans ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection ($> 90\%$), une fatigue et des céphalées ($> 70\%$), des myalgies et des frissons ($> 40\%$), des arthralgies et une fièvre ($> 20\%$).

Participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

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

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

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

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

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

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

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

Dans l'étude 4, une étude contrôlée contre placebo portant sur la dose de rappel, des participants âgés de 16 ans et plus recrutés dans l'étude 2 ont reçu une dose de rappel de Comirnaty (5 081 participants) ou un placebo (5 044 participants) au moins 6 mois après la deuxième dose de Comirnaty. Globalement, à la date de l'analyse des données (8 février 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 2,8 mois (intervalle : 0,3 à 7,5 mois) après la dose de rappel pendant la phase de suivi en aveugle contrôlée contre placebo. Parmi ces derniers, 1 281 participants (895 vaccinés par Comirnaty et 386 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant ≥ 4 mois après la dose de rappel. Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 825 adolescents âgés de 12 à 15 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination par Comirnaty, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 11,2 mois environ (intervalle : 6,3 à 20,1 mois) après la deuxième dose. Globalement, d'après les données recueillies jusqu'à la date de l'analyse (3 novembre 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 9,5 mois (intervalle : 1,5 à 10,7 mois). Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

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

Dans 5 études indépendantes sur l'utilisation d'une dose de rappel de Comirnaty chez des personnes qui avaient reçu une primo-vaccination complète par un autre vaccin autorisé contre la COVID-19

(dose de rappel hétérologue), aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié.

Version de Comirnaty adaptée à Omicron

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

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

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

Participants âgés de 12 ans et plus – après une dose de rappel de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quatrième dose)

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

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

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

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

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

| Classe de système d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|---|------------------------|---|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Fréquent | Lymphadénopathie ^a |
| Affections du système immunitaire | Peu fréquent | Réactions d'hypersensibilité (par exemple : rash, prurit, urticaire ^b , angio-œdème ^b) |
| | Fréquence indéterminée | Anaphylaxie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Peu fréquent | Diminution de l'appétit |
| Affections psychiatriques | Peu fréquent | Insomnies |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Céphalées |
| | Peu fréquent | Sensations vertigineuses ^d ; léthargie |
| | Rare | Paralysie faciale périphérique aiguë ^c |

| | | |
|---|------------------------|---|
| | Fréquence indéterminée | Paresthésie ^d ; hypoesthésie ^d |
| Affections cardiaques | Très rare | Myocardite ^d ; péricardite ^d |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée ^d |
| | Fréquent | Nausées ; vomissements ^d |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent | Hyperhydrose, sueurs nocturnes |
| | Fréquence indéterminée | Érythème polymorphe ^d |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Très fréquent | Arthralgies ; myalgies |
| | Peu fréquent | Douleur dans les extrémités ^e |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Fréquence indéterminée | Saignements menstruels importants ⁱ |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; fièvre ^f ; gonflement au site d'injection |
| | Fréquent | Rougeur au site d'injection ^h |
| | Peu fréquent | Asthénie ; malaise ; prurit au site d'injection |
| | Fréquence indéterminée | Gonflement étendu d'un membre vacciné ^d ; gonflement du visage ^g |

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

Description de certains effets indésirables

Myocardite et péricardite

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

L'excès de risque chez les hommes plus jeunes après la seconde dose de Comirnaty a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré qu'au cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 0,265 (IC à 95 % : 0,255 - 0,275) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 0,56 (IC à 95 % : 0,37 - 0,74) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V, en précisant le numéro de lot, s'il est disponible.

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'ARN messager à nucléoside modifié contenu dans Comirnaty est formulé dans des nanoparticules lipidiques, permettant de délivrer l'ARN non 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 enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après une dose de rappel (quatrième dose)

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

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

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

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

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

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

- Moment défini par le protocole pour le prélèvement de l'échantillon sanguin.
- n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué au moment prévu pour le prélèvement.
- Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en 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 $0,5 \times LIQ$.
- Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentiant 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.
- Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4/BA.5).

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

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

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

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

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

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

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

| | | | | | | | | |
|--|-----|-----------------------------|-----|-----------------------------|-----|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d | 294 | 180 (61,2) (55,4 ; 66,8) | 282 | 188 (66,7) (60,8 ; 72,1) | 273 | 127 (46,5) (40,5 ; 52,6) | -3,03 (-9,68 ; 3,63) ^m | 26,77 (19,59 ; 33,95) ⁿ |
|--|-----|-----------------------------|-----|-----------------------------|-----|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|

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

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

- a. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué au moment prévu pour le prélèvement.
- b. Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en 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 $0,5 \times$ LIQ.
- c. Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentiant les différences entre les moyennes des MC et les IC correspondants sur la base de l'analyse des titres d'anticorps neutralisants log-transformés en utilisant un modèle de régression linéaire avec pour variables le titre d'anticorps neutralisants initial (échelle logarithmique) et le groupe de vaccination ou le groupe d'âge.
- d. Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4/BA.5).
- e. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67.
- f. La supériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 1.
- g. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67 et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,8$.
- h. N = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué avant la vaccination et au moment prévu pour le prélèvement. Cette valeur est le dénominateur utilisé pour le calcul des pourcentages.
- i. n = nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment du prélèvement indiqué.
- j. IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- k. Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage.
- l. IC bilatéral basé sur la méthode de Miettinen et Nurminen, stratifié par niveau de titre d'anticorps neutralisants initial ($<$ médiane ou \geq médiane), pour la différence entre les proportions. La valeur médiane des titres d'anticorps neutralisants initiaux a été calculée sur la base des données groupées issues des 2 groupes comparateurs.
- m. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique est > -10 %.
- n. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique est > -5 %.

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

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

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

- 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 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 $0,5 \times LIQ$.
- Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4-5).

Comirnaty

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

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

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

sanguins/plasmatiques ou d'immunoglobulines dans un intervalle minimum de 60 jours avant ou après l'administration du placebo ou du vaccin à ARNm contre la COVID-19 et ce jusqu'à la fin de l'étude.

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

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

Aucune différence clinique significative n'a été observée pour l'efficacité globale du vaccin chez les participants à risque d'évolution sévère de la COVID-19, notamment ceux présentant 1 ou plusieurs comorbidités augmentant le risque de COVID-19 sévère (par exemple, asthme, indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30 kg/m², pneumopathie chronique, diabète, hypertension).

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

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

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

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

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

a. N = nombre de participants dans le groupe indiqué.

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

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

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

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

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

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

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

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

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une infection à COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement 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 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 7), car le nombre de cas de COVID-19 chez les participants sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 était le même que celui des participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 dans le groupe ayant reçu le vaccin à ARNm contre la COVID-19 et dans le groupe ayant reçu le placebo.

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

| | Vaccin à ARNm contre la COVID-19 | Placebo | Efficacité du vaccin % |
|--------------------------------------|---|---|-----------------------------------|
| | Cas n1^a | Cas n1^a | (IC à 95 %^e) |
| | Durée de surveillance (n2^b) | Durée de surveillance (n2^b) | |
| 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 avaient reçu au moins 1 dose de vaccin à l'étude.
- e. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de la dose 1 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- f. Efficacité évaluée sur base de la population évaluable pour l'efficacité (7 jours) qui incluait l'ensemble des participants randomisés éligibles ayant reçu toutes les doses du vaccin à l'étude, tels que randomisés dans la fenêtre prédéfinie, et n'ayant pas eu d'autres déviations importantes au protocole selon l'avis du médecin.
- g. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

étant établie sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 du NT50 contre le SARS-CoV-2 par rapport à l'inclusion (avant la dose 1).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| Test | Délai de prélèvement ^a | | |
|---|--|---|---|
| | 1 mois après la dose de rappel (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 |
| | 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 $0,5 \times$ LIQ.

- d. Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant la différence moyenne entre les logarithmes des titres (1 mois après la dose de rappel moins 1 mois après la dose 2) et l'IC correspondant (sur la base de la distribution t de Student).

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Toxicologie générale

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

Génotoxicité/cancérogénicité

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

Toxicité sur la reproduction

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

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

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

Cholestérol

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

Flacon congelé

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

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

Flacons unidoses

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

Flacons multidoses

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

Flacon décongelé

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

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

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

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

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

Gestion des écarts de température pendant la conservation au réfrigérateur :

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

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

Flacon ouvert

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La dispersion de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 est fournie dans un flacon transparent de 2 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc synthétique bromobutyle) et d'un couvercle bleu amovible en plastique avec opercule en aluminium.

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

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

Présentation des flacons unidosés : 10 flacons.

Présentation des flacons multidoses : 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la solution préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique bleu** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose dispersion injectable** (enfants de 5 à 11 ans).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.

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

Préparation des doses de 0,3 mL

- Mélanger délicatement en retournant les flacons à 10 reprises avant utilisation. Ne pas secouer.
- Avant le mélange, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Après le mélange, le vaccin doit avoir l’aspect d’une dispersion limpide à légèrement opalescente, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
- Vérifier si le flacon est un flacon unidosé ou un flacon multidosé 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 Original/Omicron BA.4-5 pour les enfants âgés de 5 à 11 ans.

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

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

Élimination

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

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

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

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

Flacons unidoses

EU/1/20/1528/015

Flacons multidoses

EU/1/20/1528/016

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

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

▼ 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 Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le médicament est fourni dans un flacon multidose avec un couvercle bordeaux et doit être dilué avant utilisation.

Un flacon (0,4 mL) contient 10 doses de 0,2 mL après dilution (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Une dose (0,2 mL) contient 1,5 microgrammes de tozinaméran et 1,5 microgrammes de famtozinaméran, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

Le tozinaméran 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 (Original). Le famtozinaméran 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 BA.4-5).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion à diluer pour dispersion injectable (stérile).

Le vaccin est une dispersion congelée de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 4 ans qui n'ont pas encore reçu de primo-vaccination complète contre la COVID-19 et n'ont pas d'antécédents d'infection par le SARS-CoV-2

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes)/dose doit être administré par voie intramusculaire, après dilution, selon un schéma de primo-vaccination en 3 doses (de 0,2 mL

chacune). Il est recommandé d'administrer la seconde dose 3 semaines après la première dose, puis d'administrer la troisième dose au moins 8 semaines après la seconde 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 3 microgrammes ou de 1,5/1,5 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 ou qui ont des antécédents d'infection par le SARS-CoV-2

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes)/dose doit être administré par voie intramusculaire, après dilution, en une dose unique de 0,2 mL chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans.

Chez les personnes qui ont déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Enfants sévèrement immunodéprimés âgés de 6 mois à 4 ans

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

Interchangeabilité

Pour la primo-vaccination, il est possible d'utiliser Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ou Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ou une combinaison des différents vaccins), 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

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les enfants âgés de 5 à 11 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de ces autres formulations.

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

Mode d'administration

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire après dilution (voir rubrique 6.6).

Après dilution, les flacons de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contiennent 10 doses de 0,2 mL de vaccin. Pour extraire 10 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 de 10 doses d'un flacon unique. Indépendamment du type de seringue et d'aiguille :

- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Ne pas regrouper les résidus de solution provenant de plusieurs flacons.

Chez les nourrissons âgés de 6 à moins de 12 mois, il est recommandé d'effectuer l'injection dans la face antérolatérale de la cuisse. Chez les enfants âgés de 1 an et plus, il est recommandé d'effectuer l'injection dans la face antérolatérale de la cuisse ou dans le muscle deltoïde.

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.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Recommandations générales

Hypersensibilité et anaphylaxie

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

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

Myocardite et péricardite

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

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

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

Réactions liées à l'anxiété

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

Affections concomitantes

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

Thrombopénie et troubles de la coagulation

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

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 peut être diminuée chez les sujets immunodéprimés.

Durée de protection

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

Limites de l'efficacité du vaccin

Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées par Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne soient pas toutes protégées. Un délai de 7 jours après la vaccination peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable n'est pas destiné à être utilisé chez les personnes âgées de plus de 5 ans.

Pour plus de précisions sur l'utilisation du vaccin chez les personnes âgées de plus de 5 ans, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit des autres formulations

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

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules, à faire du vélo 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, à faire du vélo ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'une dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 est extrapolée à partir des données de sécurité relatives à Comirnaty et aux vaccins adaptés à Omicron.

Comirnaty

Nourrissons âgés de 6 à 23 mois – après 3 doses

Dans une analyse de l'étude 3 (phase 2/3), 1 776 nourrissons (1 178 ayant reçu le vaccin Comirnaty 3 microgrammes initialement approuvé et 598 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 6 à 23 mois. D'après les données de la période de suivi en aveugle, contrôlé contre placebo, jusqu'à la date limite du 29 avril 2022, 570 nourrissons âgés de 6 à 23 mois ayant reçu les 3 doses du schéma de primo-vaccination (386 vaccinés par Comirnaty 3 microgrammes et 184 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant une durée médiane de 1,3 mois après la troisième dose.

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

Dans une analyse de l'étude 3 (phase 2/3), 2 750 enfants (1 835 vaccinés par Comirnaty 3 microgrammes et 915 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 2 à 4 ans. D'après les données de la période de suivi en aveugle, contrôlé contre placebo, jusqu'à la date limite du 29 avril 2022, 886 enfants âgés de 2 à 4 ans ayant reçu les 3 doses du schéma de primo-vaccination (606 vaccinés par Comirnaty 3 microgrammes et 280 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant une durée médiane de 1,4 mois après la troisième dose.

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 de Comirnaty 10 microgrammes 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 (≥ 20 %), des myalgies, des frissons et une diarrhée (> 10 %).

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

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

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

Adolescents âgés de 12 à 15 ans – après 2 doses

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

Le profil de sécurité global de Comirnaty chez les adolescents de 12 à 15 ans a été similaire à celui observé chez les participants âgés de 16 ans et plus. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les adolescents de 12 à 15 ans ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection (> 90 %), une fatigue et des céphalées (> 70 %), des myalgies et des frissons (> 40 %), des arthralgies et une fièvre (> 20 %).

Participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

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

Au moment de l'analyse de l'étude 2, à la date du 13 mars 2021 où les données ont cessé d'être prises en compte concernant les participants suivis en double aveugle, contrôlés contre placebo jusqu'à la date de levée de l'aveugle, un total de 25 651 (58,2 %) participants (13 031 vaccinés par Comirnaty et 12 620 ayant reçu le placebo) âgés de 16 ans et plus ont été suivis pendant \geq 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 \geq 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 \geq 4 mois après la dose de rappel. Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

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

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

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

Dans 5 études indépendantes sur l'utilisation d'une dose de rappel de Comirnaty chez des personnes qui avaient reçu une primo-vaccination complète par un autre vaccin autorisé contre la COVID-19 (dose de rappel hétérologue), aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié (voir rubrique 5.1).

Version de Comirnaty adaptée à Omicron

Nourrissons âgés de 6 à 23 mois – après une dose de rappel (quatrième dose)

Dans un sous-groupe de l'étude 6 (phase 3), 39 participants âgés de 6 à 23 mois qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes) 2,1 à 8,6 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 1,7 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 6 à 23 mois, étaient une irritabilité (> 20 %), une diminution de l'appétit (> 10 %) et une somnolence (> 10 %).

Enfants âgés de 2 à 4 ans – après une dose de rappel (quatrième dose)

Dans un sous-groupe de l'étude 6 (phase 3), 124 participants âgés de 2 à 4 ans qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes) 2,2 à 8,6 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 1,8 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 2 à 4 ans, étaient une douleur au site d'injection (> 30 %) et une fatigue (> 20 %).

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

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

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

Participants âgés de 12 ans et plus – après une dose de rappel de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quatrième dose)

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

Le profil de sécurité global de la dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a été similaire à celui observé après 3 doses. Les effets indésirables les plus

fréquents, chez les participants âgés de 12 ans et plus, étaient une douleur au site d'injection (> 60 %), une fatigue (> 50 %), des céphalées (> 40 %), des myalgies (> 20 %), des frissons (> 10 %) et des arthralgies (> 10 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans les études cliniques sur Comirnaty et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les personnes âgées de 6 mois et plus.

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

Tableau 1. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty et de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans le cadre de la surveillance de Comirnaty après l'autorisation chez les personnes âgées de 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 ⁱ , prurit, urticaire, angio-œdème ^b) |
| | Fréquence indéterminée | Anaphylaxie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Peu fréquent | Diminution de l'appétit ^j |
| Affections psychiatriques | Très fréquent | Irritabilité ^k |
| | Peu fréquent | Insomnies |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Céphalées ; somnolence ^k |
| | Peu fréquent | Sensations vertigineuses ^d ; léthargie |
| | Rare | Paralysie faciale périphérique aiguë ^c |
| | Fréquence indéterminée | Paresthésie ^d ; hypoesthésie ^d |
| Affections cardiaques | Très rare | Myocardite ^d ; péricardite ^d |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée ^d |
| | Fréquent | Nausées ; vomissements ^d |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent | Hyperhydrose, sueurs nocturnes |
| | Fréquence indéterminée | Érythème polymorphe ^d |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Très fréquent | Arthralgies ; myalgies |
| | Peu fréquent | Douleur dans les extrémités ^e |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Fréquence indéterminée | Saignements menstruels importants ^l |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Douleur au site d'injection ; sensibilité au site d'injection ^k ; fatigue ; frissons ; fièvre ^f ; gonflement au site d'injection |
| | Fréquent | Rougeur au site d'injection ^h |
| | Peu fréquent | Asthénie ; malaise ; prurit au site d'injection |
| | Fréquence indéterminée | Gonflement étendu d'un membre vacciné ^d ; gonflement du visage ^g |

a. 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 ($\leq 0,9\%$).

b. La fréquence dans laquelle l'angio-œdème a été classé est « rare ».

c. 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.

- d. Effets indésirables identifiés après l'autorisation.
- e. Fait référence au bras dans lequel le vaccin a été administré.
- f. Une fréquence plus élevée de la fièvre a été observée après la seconde dose par comparaison avec la première dose.
- g. 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.
- h. La rougeur au site d'injection est survenue plus fréquemment (très fréquente) chez les participants âgés de 6 mois à 11 ans.
- i. La fréquence dans laquelle le rash a été classé est « fréquent » chez les participants âgés de 6 à 23 mois.
- j. La fréquence dans laquelle la diminution de l'appétit a été classée est « très fréquent » chez les participants âgés de 6 à 23 mois.
- k. L'irritabilité, la sensibilité au site d'injection et la somnolence concernent uniquement les participants âgés de 6 à 23 mois.
- l. La plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire.

Description de certains effets indésirables

Myocardite et péricardite

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

L'excès de risque chez les hommes plus jeunes après la seconde dose de Comirnaty a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré qu'au cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 0,265 (IC à 95 % : 0,255 - 0,275) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 0,56 (IC à 95 % : 0,37 - 0,74) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#), en précisant le numéro de lot, s'il est disponible.

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'ARN messager à nucléoside modifié contenu dans Comirnaty est formulé dans des nanoparticules lipidiques, permettant de délivrer l'ARN non répliquatif 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 nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans – après une dose de rappel (quatrième dose)

Dans le cadre de l'analyse d'un sous-groupe de l'étude 6, 60 participants âgés de 6 mois à 4 ans ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes) après avoir reçu auparavant 3 doses de Comirnaty 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable. Les résultats incluent les données d'immunogénicité issues d'un sous-groupe comparateur de participants âgés de 6 mois à 4 ans qui ont reçu 3 doses de Comirnaty 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable au cours de l'étude 3.

Un mois après son administration, la dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes) a engendré des titres d'anticorps neutralisants spécifiques à Omicron BA.4-5 plus élevés (indépendamment du statut sérologique vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion) par rapport aux titres observés dans le groupe comparateur ayant reçu 3 doses de Comirnaty 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes) 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 6 mois à 4 ans sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Moyenne géométrique des titres – sous-groupe de l'étude 6 – participants avec ou sans signe d'infection – âgés de 6 mois à 4 ans – population évaluable pour l'immunogénicité

| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 | Groupe d'âge | Moment du prélèvement ^a | Groupe de vaccination (selon l'affectation/la randomisation) | | | |
|---|-------------------|------------------------------------|---|---|---|--|
| | | | Étude 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 microgrammes Dose 4 et 1 mois après la dose 4 | | Étude 3 Comirnaty 3 microgrammes Dose 3 et 1 mois après la dose 3 | |
| | | | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | n ^b | MGT ^c (IC à 95% ^c) |
| Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d | 6 mois à 4 ans | Avant la vaccination | 54 | 192,5 (120,4 ; 307,8) | 54 | 70,5 (51,1 ; 97,2) |
| | | 1 mois | 58 | 1 695,2 (1 151,8 ; 2 494,9) | 54 | 607,9 (431,1 ; 857,2) |
| Souche de référence - NT50 (titre) ^d | 6 mois à 4 ans | Avant la vaccination | 57 | 2 678,1 (1 913,0 ; 3 749,2) | 53 | 776,8 (536,4 ; 1 125,0) |
| | | 1 mois | 58 | 9 733,0 (7 708,2 ; 12 289,6) | 53 | 9 057,3 (7 223,4 ; 11 356,8) |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de

quantification ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

- 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 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 $0,5 \times \text{LIQ}$.
- 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 enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après une dose de rappel (quatrième dose)

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

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

Les résultats relatifs à l'immunogénicité du vaccin après la dose de rappel chez les participants âgés de 5 à 11 ans sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Étude 6 – ratio des moyennes géométriques des titres et moyenne géométrique des titres – participants avec ou sans signe d'infection – âgés de 5 à 11 ans – population évaluable pour l'immunogénicité

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

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

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

- 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 % ont été calculés en exponentialisant les différences entre les moyennes des MC pour le test et les IC correspondants sur la base de l'analyse des résultats de test log-transformés en utilisant un modèle de régression linéaire avec les titres d'anticorps neutralisants initiaux log-transformés, le statut infectieux post-inclusion et le groupe de vaccination comme covariables.
- e. Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4/BA.5).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 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 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 $0,5 \times$ LIQ.

- c. Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant les différences entre les moyennes des MC et les IC correspondants sur la base de l'analyse des titres d'anticorps neutralisants log-transformés en utilisant un modèle de régression linéaire avec pour variables le titre d'anticorps neutralisants initial (échelle logarithmique) et le groupe de vaccination ou le groupe d'âge.
- d. Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4/BA.5).
- e. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67.
- f. La supériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 1.
- g. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67 et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,8$.
- h. N = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué avant la vaccination et au moment prévu pour le prélèvement. Cette valeur est le dénominateur utilisé pour le calcul des pourcentages.
- i. n = nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment du prélèvement indiqué.
- j. IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- k. Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage.
- l. IC bilatéral basé sur la méthode de Miettinen et Nurminen, stratifié par niveau de titre d'anticorps neutralisants initial ($<$ médiane ou \geq médiane), pour la différence entre les proportions. La valeur médiane des titres d'anticorps neutralisants initiaux a été calculée sur la base des données groupées issues des 2 groupes comparateurs.
- m. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique est > -10 %.
- n. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique est > -5 %.

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

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

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

- a. Moment défini par le protocole pour le prélèvement de l'échantillon sanguin.
- b. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué au moment prévu pour le prélèvement.
- c. Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times$ LIQ.
- d. Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4-5).

Comirnaty

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

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

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

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

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

Aucune différence clinique significative n'a été observée pour l'efficacité globale du vaccin chez les participants à risque d'évolution sévère de la COVID-19, notamment ceux présentant 1 ou plusieurs comorbidités augmentant le risque de COVID-19 sévère (par exemple, asthme, indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30 kg/m², pneumopathie chronique, diabète, hypertension).

Les informations sur l'efficacité du vaccin sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, par sous-groupe d'âge – participants sans 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 7.

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

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

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

Par ailleurs, les analyses par sous-groupes de l'efficacité ont montré des valeurs estimées d'efficacité similaires en fonction du sexe, du groupe ethnique, de la géographie ainsi que chez les participants présentant des comorbidités et une obésité associées à un risque élevé de COVID-19 sévère

Efficacité contre la COVID-19 sévère

Des analyses actualisées des critères d'évaluation secondaires d'efficacité ont étayé le bénéfice du vaccin à ARNm contre la COVID-19 dans la prévention de la COVID-19.

Au 13 mars 2021, l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 sévère est présentée uniquement pour les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 (Tableau 8), 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 8. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 sévère chez des participants avec ou sans infection antérieure selon la FDA (Food and Drug Administration)* après la dose 1 ou à partir de 7 jours après la dose 2 pendant le suivi contrôlé par placebo

| | Vaccin à ARNm contre la COVID-19 Cas n1^a Durée de surveillance (n2^b) | Placebo Cas n1^a Durée de surveillance (n2^b) | Efficacité du vaccin % (IC à 95 %^c) |
|--------------------------------------|---|--|---|
| Après la dose 1 ^d | 1 8,439 ^e (22 505) | 30 8,288 ^e (22 435) | 96,7 (80,3 ; 99,9) |
| 7 jours après la dose 2 ^f | 1 6,522 ^g (21 649) | 21 6,404 ^g (21 730) | 95,3 (70,9 ; 99,9) |

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une infection à COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement 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 avaient reçu au moins 1 dose de vaccin à l'étude.

e. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de la dose 1 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

f. Efficacité évaluée sur base de la population évaluable pour l'efficacité (7 jours) qui incluait l'ensemble des participants randomisés éligibles ayant reçu toutes les doses du vaccin à l'étude, tels que randomisés dans la fenêtre prédéfinie, et n'ayant pas eu d'autres déviations importantes au protocole selon l'avis du médecin.

g. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

Efficacité et immunogénicité chez les adolescents de 12 à 15 ans – après 2 doses

Lors d'une analyse initiale de l'étude 2 portant sur des adolescents âgés de 12 à 15 ans (avec une durée médiane de suivi de > 2 mois après la dose 2) sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas de COVID-19 n'a été rapporté parmi les 1 005 participants ayant reçu le vaccin alors que 16 cas ont été rapportés parmi les 978 ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 75,3 à 100,0). Parmi les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas n'a été rapporté chez les 1 119 participants vaccinés, tandis que 18 cas ont été rapportés chez 1 110 participants ayant reçu le placebo. Ces données indiquent également une efficacité estimée à 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 78,1 à 100,0).

Des analyses actualisées de l'efficacité ont été réalisées avec les cas supplémentaires de COVID-19 confirmés accumulés pendant la phase de suivi en aveugle, contrôlée contre placebo, représentant une période allant jusqu'à 6 mois après la dose 2 dans la population d'évaluation de l'efficacité.

D'après l'analyse actualisée de l'efficacité dans l'étude 2 chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans sans infection antérieure, aucun cas de COVID-19 n'a été rapporté parmi les 1 057 participants ayant reçu le vaccin alors que 28 cas ont été rapportés parmi les 1 030 participants ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 86,8 à 100,0) durant la période où le variant Alpha était la principale souche en circulation. Parmi les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas n'a été rapporté chez les 1 119 participants vaccinés, tandis que 30 cas ont été rapportés chez les 1 109 participants ayant reçu le placebo. Ces données indiquent également une efficacité estimée à 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 87,5 à 100,0).

Dans l'étude 2, une analyse des titres d'anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 a été réalisée 1 mois après la dose 2 dans un sous-groupe de participants randomisés qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2. Les réponses en anticorps neutralisants entre les adolescents âgés de 12 à 15 ans (n = 190) et les participants âgés de 16 à 25 ans (n = 170) ont été comparées.

Le ratio des moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps entre le groupe d'âge des 12 à 15 ans et le groupe d'âge des 16 à 25 ans était de 1,76, avec un IC bilatéral à 95 % de 1,47 à 2,10. Par conséquent, le critère de non-infériorité correspondant à un ratio fixé à 1,5, a été atteint puisque la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le ratio des moyennes géométriques (RMG) était > 0,67.

Efficacité et immunogénicité chez les enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après 2 doses

L'étude 3 est une étude de phase 1/2/3 comprenant une phase de recherche de dose vaccinale en ouvert (phase 1) et une phase d'évaluation de l'efficacité, multicentrique, internationale, randomisée, contrôlée contre placebo (solution saline), avec observateur en aveugle (phase 2/3), dans laquelle des participants âgés de 5 à 11 ans ont été inclus. La majorité (94,4 %) des sujets randomisés ont reçu la deuxième dose 19 jours à 23 jours après la première dose.

Les résultats descriptifs initiaux concernant l'efficacité du vaccin chez les enfants âgés de 5 à 11 ans sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 sont présentés dans le tableau 9. 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 9 : 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 évaluables 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 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 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 10.

Tableau 10 : 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 d'anticorps neutralisants à 50 % ^f | 1 mois après la dose 2 | 1 197,6 (1 106,1 ; 1 296,6) | 1 146,5 (1 045,5 ; 1 257,2) | 1,04 (0,93 ; 1,18) | O |
| | Délai d'évaluation ^b | n ^g (%) (IC à 95 % ^h) | n ^g (%) (IC à 95 % ^h) | Différence % ⁱ (IC à 95 % ^j) | Objectif d'immunobridging atteint ^k (O/N) |
| Taux de réponse sérologique (%) pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 % ^f | 1 mois après la dose 2 | 262 (99,2) (97,3 ; 99,9) | 251 (99,2) (97,2 ; 99,9) | 0,0 (-2,0 ; 2,2) | O |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; TAAN = test d'amplification des acides nucléiques ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

Remarque : Les participants ne présentant aucune preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 1 mois après la prise de sang post-dose 2) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite de la dose 1 et 1 mois après la dose 2, et pas de détection du SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites de la dose 1 et de la dose 2 et ayant eu un résultat négatif au test TAAN [prélèvement nasal] lors de toute visite non programmée jusqu'à 1 mois après la prise de sang de la dose 2) et sans antécédents médicaux de COVID-19 ont été inclus dans l'analyse.

Remarque : la réponse sérologique est établie sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 par rapport à l'inclusion (avant la dose 1). Si la mesure à l'inclusion est inférieure à la LIQ, un résultat du dosage post-vaccination $\geq 4 \times$ LIQ est considéré comme une réponse sérologique.

- N = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants avant la vaccination et 1 mois après la dose 2. Ces valeurs sont également les dénominateurs utilisés pour le calcul des taux de réponse sérologique.
- Délai prévu dans le protocole pour le prélèvement des échantillons sanguins.
- Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en 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 $0,5 \times$ LIQ.
- Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentiant la différence moyenne entre les logarithmes des titres (5 à 11 ans moins 16 à 25 ans) et l'IC correspondant (sur la base de la distribution t de Student).
- L'immunobridging basé sur les MGT est déclaré si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67 et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,8$.

- 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 %.

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 11.

Tableau 11. Résumé des moyennes géométriques des titres – NT50 – participants sans signe d'infection – phase 2/3 – groupe d'évaluation de l'immunogénicité – enfants de 5 à 11 ans – population évaluable pour l'immunogénicité

| Test | Délai de prélèvement ^a | | |
|---|--|---|---|
| | 1 mois après la dose de rappel (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 |
| | 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.

- a. Délai prévu dans le protocole pour le prélèvement des échantillons sanguins.
- b. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué lors de la dose indiquée/au moment prévu pour le prélèvement.
- c. Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à 0,5 × LIQ.
- d. Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant la différence moyenne entre les logarithmes des titres (1 mois après la dose de rappel moins 1 mois après la dose 2) et l'IC correspondant (sur la base de la distribution t de Student).

Efficacité et immunogénicité d'un schéma de primo-vaccination de 3 doses 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 (rapport de randomisation de 2/1) ayant reçu la totalité des 3 doses du vaccin de l'étude pendant la période de suivi en aveugle à un 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 12.

Tableau 12. 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 = coronavirus 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.

- N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 3 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- L'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour l'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 évaluables 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 13).

Tableau 13. 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) ^e | | | | | | | |
| 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) ^e | | | | | | | |
| 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.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Comirnaty dans la population pédiatrique pour la prévention de la COVID-19 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicologie générale

Des rats exposés au vaccin Comirnaty par voie intramusculaire (3 injections de la dose humaine, à une semaine d'intervalle, conduisant à des niveaux d'exposition plus élevés chez le rat du fait des différences de poids corporel) ont présenté des œdèmes et érythèmes au site d'injection, des augmentations des globules blancs (notamment des basophiles et éosinophiles) caractéristiques d'une réponse inflammatoire, ainsi qu'une vacuolisation des hépatocytes de la région portale sans signe de lésion hépatique associé. Tous les effets ont été réversibles.

Génotoxicité/cancérogénicité

Aucune étude de génotoxicité ou de cancérogénicité n'a été réalisée. Il n'est pas attendu que les composants du vaccin (lipides et ARNm) présentent un potentiel génotoxique.

Toxicité sur la reproduction

La toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement a été évaluée chez le rat dans une étude de toxicologie combinée sur la fertilité et le développement, durant laquelle des rates ont été exposées au vaccin Comirnaty, par voie intramusculaire, avant l'accouplement et durant la gestation (4 injections de la dose humaine induisant des niveaux d'exposition plus élevés chez le rat du fait des différences de poids corporel, s'étalant depuis le jour 21 avant l'accouplement jusqu'au jour 20 de la gestation). Une réponse en anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2 était présente avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'étude, au jour 21 post-natal, et également chez les fœtus et chez la progéniture au 21^e jour post-natal.

Il n'a pas été observé d'effet lié au vaccin sur la fertilité des femelles, la gestation ou le développement de l'embryon/fœtus ou de la progéniture. Il n'y a pas de donnée disponible concernant le transfert placentaire du vaccin Comirnaty ou son excrétion dans le lait maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315)

2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)

1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)

Cholestérol

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

Flacon congelé

2 ans en cas de conservation entre -90 °C et -60 °C.

Le vaccin sera reçu congelé entre -90 °C et -60 °C. Lors de sa réception, le vaccin congelé peut être conservé entre -90 °C et -60 °C ou entre 2 °C et 8 °C.

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons 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.

Flacon décongelé

Conservation et transport sur une durée de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C dans la limite des 2 ans de conservation.

- Lorsque le vaccin est placé à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservé, la nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur et le vaccin doit être utilisé avant cette nouvelle date de péremption ou être éliminé. L'ancienne date de péremption doit être barrée.
- Si le vaccin est reçu à une température de 2 °C à 8 °C, il doit être conservé entre 2 °C et 8 °C. La date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur doit alors avoir été mise à jour pour tenir compte de la nouvelle date de péremption correspondant à la conservation au réfrigérateur et l'ancienne date de péremption doit avoir été barrée.

Avant utilisation, les flacons non ouverts peuvent être conservés pendant un maximum de 12 heures entre 8 °C et 30 °C.

Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Gestion des écarts de température pendant la conservation au réfrigérateur :

- Les données de stabilité indiquent que le flacon non ouvert reste stable sur une durée allant jusqu'à 10 semaines lorsqu'il est conservé à des températures de -2 °C à 2 °C, dans la limite des 10 semaines de conservation entre 2 °C et 8 °C.
- Les données de stabilité indiquent que le flacon peut être conservé pendant un maximum de 24 heures à des températures de 8 °C à 30 °C, dont un maximum de 12 heures après la première ponction.

Ces informations visent uniquement à orienter les professionnels de santé en cas d'un écart temporaire de température.

Médicament dilué

Après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), 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 de dilution permette d'exclure tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. À défaut d'une utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Durant la conservation, limiter autant que possible l'exposition à l'éclairage intérieur et éviter toute exposition à la lumière directe du soleil et aux rayons ultraviolets.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,4 mL de dispersion à diluer dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc synthétique bromobutyle) et d'un couvercle amovible en plastique bordeaux avec opercule en aluminium. Chaque flacon contient 10 doses (voir rubrique 6.6).

Présentation : 10 flacons

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la solution préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique bordeaux** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable** (nourrissons et enfants de 6 mois à 4 ans).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 10 flacons, la décongélation pourra prendre 2 heures. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
- 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.

Dilution

- Laisser le flacon décongelé se réchauffer à température ambiante et le retourner délicatement à 10 reprises avant la dilution. Ne pas secouer.
- Avant la dilution, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Le vaccin décongelé doit être dilué dans son flacon d'origine à l'aide de **2,2 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)** , en utilisant une aiguille de calibre 21 G (gauge) ou plus fine et en respectant les règles d'asepsie.
- Avant de retirer l'aiguille du bouchon du flacon, équilibrer la pression du flacon en aspirant 2,2 mL d'air dans la seringue de diluant vide.
- Retourner délicatement la solution diluée à 10 reprises. Ne pas secouer.
- Le vaccin dilué doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin dilué si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
- **La date et l'heure de l'expiration** de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons dilués.
- **Après dilution** , le produit doit être conservé entre 2 °C et 30 °C et être utilisé dans les 12 heures.
- Ne pas congeler ni secouer la solution diluée. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

Préparation des doses de 0,2 mL

- Après dilution, le flacon contient 2,6 mL, ce qui permet d'extraire 10 doses de 0,2 mL.
- En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
- Prélever 0,2 mL de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pour les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans.
 Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 10 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 de dix doses d'un flacon unique.

- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la dilution.

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

EU/1/20/1528/017

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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammes/dose dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le médicament est fourni dans un flacon unidose ou multidose avec un couvercle gris. Ne pas diluer avant utilisation.

Un flacon unidose contient 1 dose de 0,3 mL (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Un flacon multidose (2,25 mL) contient 6 doses de 0,3 mL (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Une dose (0,3 mL) contient 30 microgrammes de raxtozinaméran, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

Le raxtozinaméran 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 XBB.1.5).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable.

Le vaccin est une dispersion congelée de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammes/dose dispersion injectable est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans 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 Omicron XBB.1.5 30 microgrammes/dose 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 Omicron XBB.1.5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Personnes sévèrement immunodéprimées âgées de 12 ans et plus

Des doses supplémentaires peuvent être administrées chez les personnes sévèrement immunodéprimées, conformément aux recommandations nationales (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus et les enfants âgés de moins de 12 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de ces autres formulations.

La sécurité et l'efficacité du vaccin chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois n'ont pas encore été établies.

Population gériatrique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées de ≥ 65 ans.

Mode d'administration

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammes/dose dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire (voir rubrique 6.6). Ne pas diluer avant utilisation.

Le vaccin doit être administré de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

Ne pas injecter le vaccin par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

Le vaccin ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres vaccins ou médicaments.

Pour les précautions à prendre avant l'administration du vaccin, voir rubrique 4.4.

Pour les instructions concernant la décongélation, la manipulation et l'élimination du vaccin, voir la rubrique 6.6.

Flacons unidoses

Les flacons unidoses de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contiennent 1 dose de 0,3 mL de vaccin.

- Prélever une dose unique de 0,3 mL de Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Ne pas regrouper les résidus de solution provenant de plusieurs flacons.

Flacons multidoses

Les flacons multidoses de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contiennent 6 doses de 0,3 mL de vaccin. Pour extraire 6 doses d'un flacon unique, des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres. Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique. Indépendamment du type de seringue et d'aiguille :

- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Ne pas regrouper les résidus de solution provenant de plusieurs flacons.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés. Il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné en cas de survenue d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Il est recommandé de surveiller attentivement les sujets vaccinés pendant au moins 15 minutes après la vaccination. Aucune dose supplémentaire du vaccin ne doit être administrée chez les personnes ayant présenté une réaction anaphylactique après une précédente dose de Comirnaty.

Myocardite et péricardite

Il existe un risque accru de myocardite et de péricardite après vaccination par Comirnaty. Ces pathologies peuvent se développer en l'espace de quelques jours seulement après la vaccination et sont survenues principalement dans les 14 jours. Elles ont été observées plus souvent après la seconde vaccination, et plus souvent chez des hommes plus jeunes (voir rubrique 4.8). Les données disponibles indiquent que la plupart des cas se sont résolus. Certains cas ont nécessité un soin médical intensif et des cas d'issue fatale ont été observés.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite. Les sujets vaccinés (parents ou aidants inclus) doivent être informés qu'ils doivent immédiatement consulter un médecin s'ils développent des symptômes révélateurs d'une myocardite ou d'une péricardite, tels que des douleurs thoraciques (aiguës et persistantes), un essoufflement ou des palpitations après la vaccination.

Les professionnels de santé doivent consulter des conseils et/ou des spécialistes pour diagnostiquer et traiter cette affection.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, dont des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress (sensation vertigineuse, palpitations, augmentation de la fréquence cardiaque, modifications de la pression artérielle, paresthésie, hypoesthésie et transpiration, par exemple) peuvent survenir lors de l'acte vaccinal. Les réactions liées au stress sont transitoires et disparaissent spontanément. Les personnes doivent être informées qu'elles doivent consulter le médecin vaccinateur si elles développent de tels symptômes. Il est important que des précautions soient prises afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Affections concomitantes

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une affection fébrile sévère aiguë ou une infection aiguë. La présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre peu élevée ne doit pas retarder la vaccination.

Thrombopénie et troubles de la coagulation

Comme pour les autres injections intramusculaires, le vaccin devra être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation (hémophilie, par exemple) car un saignement ou une ecchymose peut survenir après administration intramusculaire chez ces personnes.

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être diminuée chez les sujets immunodéprimés.

Durée de protection

La durée de protection conférée par le vaccin n'est pas établie et est toujours en cours d'évaluation dans les essais cliniques.

Limites de l'efficacité du vaccin

Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées par Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne soient pas toutes protégées. Un délai de 7 jours après la vaccination peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante de Comirnaty Omicron XBB.1.5 avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pendant la grossesse.

Cependant, un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par le vaccin Comirnaty initialement approuvé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de conséquences néfastes pour la grossesse. Bien que les données sur l'issue des grossesses après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement 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 Omicron XBB.1.5 peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pendant l'allaitement.

Cependant, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite au vaccin est négligeable. Les données observationnelles chez les femmes ayant allaité après la vaccination par le vaccin Comirnaty initialement approuvé n'ont pas mis en évidence de risque d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comirnaty Omicron XBB.1.5 n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets indésirables mentionnés dans la rubrique 4.8 peuvent altérer temporairement l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Comirnaty Omicron XBB.1.5 est extrapolée à partir des données de sécurité relatives aux précédents vaccins Comirnaty.

Comirnaty 30 microgrammes

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.

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 de Comirnaty.

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 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 (voir rubrique 5.1).

Version de Comirnaty adaptée à Omicron

Participants âgés de 12 ans et plus – après une dose de rappel de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quatrième dose)

Dans un sous-groupe de l'étude 5 (phase 2/3), 107 participants âgés de 12 à 17 ans, 313 participants âgés de 18 à 55 ans et 306 participants âgés de 56 ans et plus qui avaient déjà reçu 3 doses de

Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammes) 5,4 à 16,9 mois après avoir reçu la troisième dose. Pour les participants ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, la durée de suivi médiane a été d'au moins 1,5 mois.

Le profil de sécurité global de la dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a été similaire à celui observé après 3 doses. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 12 ans et plus, étaient une douleur au site d'injection (> 60 %), une fatigue (> 50 %), des céphalées (> 40 %), des myalgies (> 20 %), des frissons (> 10 %) et des arthralgies (> 10 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans les études cliniques sur Comirnaty et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans le cadre de la surveillance de Comirnaty après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus.

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont présentés ci-dessous par catégories de fréquence, définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100), rare ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans le cadre de la surveillance de Comirnaty après l'autorisation chez les personnes âgées de 12 ans et plus

| Classe de système d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|---|------------------------|---|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Fréquent | Lymphadénopathie ^a |
| Affections du système immunitaire | Peu fréquent | Réactions d'hypersensibilité (par exemple : rash, prurit, urticaire ^b , angio-œdème ^b) |
| | Fréquence indéterminée | Anaphylaxie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Peu fréquent | Diminution de l'appétit |
| Affections psychiatriques | Peu fréquent | Insomnies |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Céphalées |
| | Peu fréquent | Sensations vertigineuses ^d ; léthargie |
| | Rare | Paralysie faciale périphérique aiguë ^c |
| | Fréquence indéterminée | Paresthésie ^d ; hypoesthésie ^d |
| Affections cardiaques | Très rare | Myocardite ^d ; péricardite ^d |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée ^d |
| | Fréquent | Nausées ; vomissements ^d |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent | Hyperhydrose, sueurs nocturnes |
| | Fréquence indéterminée | Érythème polymorphe ^d |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Très fréquent | Arthralgies ; myalgies |
| | Peu fréquent | Douleur dans les extrémités ^e |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Fréquence indéterminée | Saignements menstruels importants ^h |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; fièvre ^f ; gonflement au site d'injection |
| | Fréquent | Rougeur au site d'injection |
| | Peu fréquent | Asthénie ; malaise ; prurit au site d'injection |

| | Fréquence indéterminée | Gonflement étendu d'un membre vacciné ^d ; gonflement du visage ^e |
|--|------------------------|--|
|--|------------------------|--|

- a. 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 ($\leq 0,9\%$).
- b. La fréquence dans laquelle l'urticaire et l'angio-œdème ont été classés est « rare ».
- c. 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.
- d. Effets indésirables identifiés après l'autorisation.
- e. Fait référence au bras dans lequel le vaccin a été administré.
- f. Une fréquence plus élevée de la fièvre a été observée après la seconde dose par comparaison avec la première dose.
- g. 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.
- h. La plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire.

Description de certains effets indésirables

Myocardite et péricardite

Le risque accru de myocardite après vaccination par Comirnaty est plus élevé chez les hommes plus jeunes (voir rubrique 4.4).

L'excès de risque chez les hommes plus jeunes après la seconde dose de Comirnaty a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré qu'au cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 0,265 (IC à 95 % : 0,255 - 0,275) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 0,56 (IC à 95 % : 0,37 - 0,74) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées.

Des données limitées semblent indiquer que le risque de myocardite et de péricardite après vaccination par Comirnaty est plus faible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans que chez les adolescents de 12 à 17 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V, en précisant le numéro de lot, s'il est disponible.

4.9 Surdosage

Des données concernant le surdosage sont disponibles, 52 participants inclus dans l'essai clinique ayant reçu 58 microgrammes de Comirnaty en raison d'une erreur de dilution. Ces participants vaccinés n'ont pas signalé d'augmentation de la réactogénicité ou des effets indésirables.

En cas de surdosage, une surveillance des fonctions vitales et un traitement symptomatique éventuel sont recommandés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccins, vaccins viraux, Code ATC : J07BN01

Mécanisme d'action

L'ARN messager à nucléoside modifié contenu dans Comirnaty est formulé dans des nanoparticules lipidiques, permettant de délivrer l'ARN non répliquatif 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 12 ans et plus – après une dose de rappel (quatrième dose)

Dans le cadre de l'analyse d'un sous-groupe de l'étude 5, 105 participants âgés de 12 à 17 ans, 297 participants âgés de 18 à 55 ans et 286 participants âgés de 56 ans et plus qui avaient déjà reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination et une dose de rappel de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Parmi les participants âgés de 12 à 17 ans, de 18 à 55 ans et de 56 ans et plus, 75,2 %, 71,7 % et 61,5 % étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion, respectivement.

Les analyses des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) dirigés contre Omicron BA.4-5 et contre la souche de référence, chez les participants âgés de 56 ans et plus ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 au cours de l'étude 5, par comparaison avec un sous-groupe de participants de l'étude 4 ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty, ont démontré la supériorité de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 par rapport à Comirnaty sur la base du ratio des moyennes géométriques des titres (RMG) et sa non-infériorité sur la base des taux de réponse sérologique, s'agissant de la réponse contre Omicron BA.4-5, ainsi que la non-infériorité de la réponse immunitaire contre la souche de référence sur la base du RMG (tableau 2).

Les analyses des NT50 dirigés contre Omicron BA.4/BA.5, chez les participants âgés de 18 à 55 ans par comparaison avec les participants âgés de 56 ans et plus ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 au cours de l'étude 5, ont démontré la non-infériorité de la réponse contre Omicron BA.4-5 chez les participants âgés de 18 à 55 ans par rapport aux participants âgés de 56 ans et plus, sur la base du RMG aussi bien que de la différence entre les taux de réponse sérologique (tableau 2).

L'étude a également évalué le niveau de NT50 dirigés contre le variant Omicron BA.4-5 du SARS-CoV-2 et contre les souches de référence avant la vaccination et 1 mois après la vaccination des participants ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) (tableau 3).

Tableau 2. MGT du SARS-CoV-2 (NT50) et différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique 1 mois après la vaccination – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dans l'étude 5 et Comirnaty dans le sous-groupe de l'étude 4 – participants avec ou sans signe d'infection par le SARS-CoV-2 – population évaluable pour l'immunogénicité

| MGT du SARS-CoV-2 (NT50) 1 mois après la vaccination | | | | | | | | |
|---|---|---|----------------|---|---------------------------------------|---|---|---|
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 | Étude 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 | | | | Sous-groupe de l'étude 4 Comirnaty | | Comparaison entre les groupes d'âge | Comparaison entre les groupes de vaccination |
| | 18 à 55 ans | | 56 ans et plus | | 56 ans et plus | | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 à 55 ans/ ≥ 56 ans | ≥ 56 ans Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty |
| | n ^a | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | n ^a | MGT ^b (IC à 95 % ^b) | n ^a | MGT ^b (IC à 95 % ^b) | RMG ^c (IC à 95 % ^c) | RMG ^c (IC à 95 % ^c) |
| Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d | 297 | 4 455,9 (3 851,7 ; 5 154,8) | 284 | 4 158,1 (3 554,8 ; 4 863,8) | 282 | 938,9 (802,3 ; 1 098,8) | 0,98 (0,83 ; 1,16) ^e | 2,91 (2,45 ; 3,44) ^f |
| Souche de référence – NT50 (titre) ^d | - | - | 286 | 16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4) | 289 | 10 415,5 (9 366,7 ; 11 581,8) | - | 1,38 (1,22 ; 1,56) ^g |
| Différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique 1 mois après la vaccination | | | | | | | | |
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 | | | | Sous-groupe de l'étude 4 Comirnaty | | Comparaison entre les groupes d'âge | Comparaison entre les groupes de vaccination |
| | 18 à 55 ans | | 56 ans et plus | | 56 ans et plus | | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 à 55 ans/ ≥ 56 ans | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty |
| | N ^h | n ⁱ (%) (IC à 95 % ^k) | N ^h | n ⁱ (%) (IC à 95 % ^k) | N ^h | n ⁱ (%) (IC à 95 % ^j) | Différence ^k (IC à 95 % ^l) | Différence ^k (IC à 95 % ^l) |
| Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d | 294 | 180 (61,2) (55,4 ; 66,8) | 282 | 188 (66,7) (60,8 ; 72,1) | 273 | 127 (46,5) (40,5 ; 52,6) | -3,03 (-9,68 ; 3,63) ^m | 26,77 (19,59 ; 33,95) ⁿ |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; MC = moindres carrés ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

Remarque : La réponse sérologique est établie sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 par rapport à l'inclusion. Si la mesure à l'inclusion est inférieure à la LIQ, une mesure post-vaccination $\geq 4 \times$ LIQ est considérée comme une réponse sérologique.

- 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 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 $0,5 \times$ LIQ.

- c. Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant les différences entre les moyennes des MC et les IC correspondants sur la base de l'analyse des titres d'anticorps neutralisants log-transformés en utilisant un modèle de régression linéaire avec pour variables le titre d'anticorps neutralisants initial (échelle logarithmique) et le groupe de vaccination ou le groupe d'âge.
- d. Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4/BA.5).
- e. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67.
- f. La supériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 1.
- g. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67 et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,8$.
- h. N = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué avant la vaccination et au moment prévu pour le prélèvement. Cette valeur est le dénominateur utilisé pour le calcul des pourcentages.
- i. n = nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment du prélèvement indiqué.
- j. IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- k. Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage.
- l. IC bilatéral basé sur la méthode de Miettinen et Nurminen, stratifié par niveau de titre d'anticorps neutralisants initial ($<$ médiane ou \geq médiane), pour la différence entre les proportions. La valeur médiane des titres d'anticorps neutralisants initiaux a été calculée sur la base des données groupées issues des 2 groupes comparateurs.
- m. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique est > -10 %.
- n. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique est > -5 %.

Tableau 3. Moyenne géométrique des titres – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, sous-groupes de l'étude 5 – avant et 1 mois après la dose de rappel (quatrième dose) – participants âgés de 12 ans et plus – avec ou sans signe d'infection – population évaluable pour l'immunogénicité

| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 | Moment du prélèvement ^a | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 | | | | | |
|---|------------------------------------|-----------------------------------|---|----------------|---|----------------|---|
| | | 12 à 17 ans | | 18 à 55 ans | | 56 ans et plus | |
| | | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) |
| Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d | Avant la vaccination | 104 | 1 105,8 (835,1 ; 1 464,3) | 294 | 569,6 (471,4 ; 688,2) | 284 | 458,2 (365,2 ; 574,8) |
| | 1 mois | 105 | 8 212,8 (6 807,3 ; 9 908,7) | 297 | 4 455,9 (3 851,7 ; 5 154,8) | 284 | 4 158,1 (3 554,8 ; 4 863,8) |
| Souche de référence – NT50 (titre) ^d | Avant la vaccination | 105 | 6 863,3 (5 587,8 ; 8 430,1) | 296 | 4 017,3 (3 430,7 ; 4 704,1) | 284 | 3 690,6 (3 082,2 ; 4 419,0) |
| | 1 mois | 105 | 23 641,3 (20 473,1 ; 27 299,8) | 296 | 16 323,3 (14 686,5 ; 18 142,6) | 286 | 16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4) |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

- 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 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 $0,5 \times LIQ$.
- Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4-5).

Comirnaty 30 microgrammes

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 4.

Tableau 4. 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 5.

Tableau 5. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, par sous-groupe d'âge – participants sans 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 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 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 6), 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 6. 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 | Efficacité du vaccin % |
|--------------------------------------|---|---|-----------------------------------|
| | Cas n1^a | Cas n1^a | (IC à 95 %^e) |
| | Durée de surveillance (n2^b) | Durée de surveillance (n2^b) | |
| 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 avaient reçu au moins 1 dose de vaccin à l'étude.
- e. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de la dose 1 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- f. Efficacité évaluée sur base de la population évaluable pour l'efficacité (7 jours) qui incluait l'ensemble des participants randomisés éligibles ayant reçu toutes les doses du vaccin à l'étude, tels que randomisés dans la fenêtre prédéfinie, et n'ayant pas eu d'autres déviations importantes au protocole selon l'avis du médecin.
- g. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

Efficacité et immunogénicité chez les adolescents de 12 à 15 ans – après 2 doses

Lors d'une analyse initiale de l'étude 2 portant sur des adolescents âgés de 12 à 15 ans (avec une durée médiane de suivi de > 2 mois après la dose 2) sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas de COVID-19 n'a été rapporté parmi les 1 005 participants ayant reçu le vaccin alors que 16 cas ont été rapportés parmi les 978 ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 75,3 à 100,0). Parmi les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas n'a été rapporté chez les 1 119 participants vaccinés, tandis que 18 cas ont été rapportés chez 1 110 participants ayant reçu le placebo. Ces données indiquent également une efficacité estimée à 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 78,1 à 100,0).

Des analyses actualisées de l'efficacité ont été réalisées avec les cas supplémentaires de COVID-19 confirmés accumulés pendant la phase de suivi en aveugle, contrôlée contre placebo, représentant une période allant jusqu'à 6 mois après la dose 2 dans la population d'évaluation de l'efficacité.

D'après l'analyse actualisée de l'efficacité dans l'étude 2 chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans sans infection antérieure, aucun cas de COVID-19 n'a été rapporté parmi les 1 057 participants ayant reçu le vaccin alors que 28 cas ont été rapportés parmi les 1 030 participants ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 86,8 à 100,0) durant la période où le variant Alpha était la principale souche en circulation. Parmi les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas n'a été rapporté chez les 1 119 participants vaccinés, tandis que 30 cas ont été rapportés chez les 1 109 participants ayant reçu le placebo. Ces données indiquent également une efficacité estimée à 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 87,5 à 100,0).

Dans l'étude 2, une analyse des titres d'anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 a été réalisée 1 mois après la dose 2 dans un sous-groupe de participants randomisés qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2. Les réponses en anticorps neutralisants entre les adolescents âgés de 12 à 15 ans (n = 190) et les participants âgés de 16 à 25 ans (n = 170) ont été comparées.

Le ratio des moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps entre le groupe d'âge des 12 à 15 ans et le groupe d'âge des 16 à 25 ans était de 1,76, avec un IC bilatéral à 95 % de 1,47 à 2,10. Par conséquent, le critère de non-infériorité correspondant à un ratio fixé à 1,5, a été atteint puisque la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le ratio des moyennes géométriques (RMG) était > 0,67.

Immunogénicité chez les participants âgés de 18 ans et plus – après la dose de rappel

L'efficacité d'une dose de rappel de Comirnaty a été évaluée sur la base des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) contre le SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) dans l'étude 2. Au cours de cette étude, la dose de rappel a été administrée 5 à 8 mois (médiane : 7 mois) après la deuxième dose. Dans l'étude 2, les analyses des NT50 1 mois après la dose de rappel comparés aux NT50 mesurés 1 mois après le schéma de primo-vaccination, chez les personnes âgées de 18 à 55 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 de rappel, ont montré une non-infériorité aussi bien pour le ratio des moyennes

géométriques des titres (RMG) que pour la différence entre les taux de réponse sérologique. La réponse sérologique était établie chez un participant sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 du NT50 par rapport à l'inclusion (avant la primo-vaccination). Ces analyses sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7. Test de neutralisation du SARS-CoV-2 - NT50 (titre)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – comparaison des MGT et des taux de réponse sérologique entre 1 mois après la dose de rappel et 1 mois après la primo-vaccination – participants âgés de 18 à 55 ans sans signe d'infection jusqu'à 1 mois après la dose de rappel* – population évaluable pour l'immunogénicité de la dose de rappel[±]

| | n | 1 mois après la dose de rappel (IC à 95 %) | 1 mois après la primo-vaccination (IC à 95 %) | 1 mois après la dose de rappel - 1 mois après la primo-vaccination (IC à 97,5 %) | Critère de non-infériorité rempli (O/N) |
|---|------------------|--|---|--|---|
| Moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (MGT^b) | 212 ^a | 2 466,0 ^b (2 202,6 ; 2 760,8) | 755,7 ^b (663,1 ; 861,2) | 3,26 ^c (2,76 ; 3,86) | O ^d |
| Taux de réponse sérologique (%) pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 %[†] | 200 ^e | 199 ^f 99,5 % (97,2 % ; 100,0 %) | 190 ^f 95,0 % (91,0 % ; 97,6 %) | 4,5 % ^g (1,0 % ; 7,9 % ^h) | O ⁱ |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; fixant la protéine N = fixant la nucléoprotéine du SARS-CoV-2 ; 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 ; O/N = oui/non.

[†] 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.

* Les participants ne présentant aucune preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 1 mois après l'administration de la dose de rappel de Comirnaty) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N et pas de détection du SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal]) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée jusqu'à 1 mois après la dose de rappel ont été inclus dans l'analyse.

[±] Tous les participants éligibles ayant reçu 2 doses de Comirnaty conformément à la randomisation initiale, avec administration de la deuxième dose dans les délais prédéfinis (dans les 19 à 42 jours après la première dose), ayant reçu une dose de rappel de Comirnaty, disposant d'au moins 1 résultat de test d'immunogénicité valide et déterminant après la dose de rappel issu d'un prélèvement sanguin réalisé dans les délais appropriés (dans les 28 à 42 jours après la dose de rappel), et n'ayant présenté aucune autre déviation importante au protocole selon l'avis du médecin.

a. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour les deux points de prélèvements prévus dans la fenêtre temporelle définie.

b. 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 $0,5 \times LIQ$.

c. Les RMG et les IC bilatéraux à 97,5 % ont été calculés en exponentiant les différences moyennes entre les logarithmes du test ainsi que les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student).

d. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 97,5 % pour le RMG est $> 0,67$ et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,80$.

e. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour les tests prévus à l'inclusion, 1 mois après la deuxième dose et 1 mois après la dose de rappel, dans la fenêtre temporelle définie. Ces valeurs sont les dénominateurs utilisés pour le calcul des pourcentages.

- f. Nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment de la dose /du prélèvement indiqué(e). IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- g. Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage (1 mois après la dose de rappel – 1 mois après la deuxième dose).
- h. IC bilatéraux de Wald ajustés pour la différence entre les proportions, exprimée en pourcentage.
- i. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 97,5 % pour le pourcentage de différence est > -10 %.

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 8. 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 8. 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 n1^b Durée de surveillance^c (n2^d) | Placebo N^a = 4 671 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d) | 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 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 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.

- 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 de rappel jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- d. n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- e. 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).

- f. 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 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 participants âgés de plus de 55 ans – après une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty (30 microgrammes)

Dans le cadre de l'analyse intermédiaire d'un sous-groupe de l'étude 4 (sous-étude E), 305 participants âgés de plus de 55 ans qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty (30 microgrammes) 5 à 12 mois après avoir reçu la troisième dose. Pour les données du sous-groupe d'évaluation de l'immunogénicité, voir le tableau 7.

Immunogénicité chez les participants âgés de 18 à 55 ans – après une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty (30 microgrammes)

Dans la sous-étude D [un sous-groupe de l'étude 2 (phase 3) et de l'étude 4 (phase 3)], 325 participants âgés de 18 à 55 ans qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty (30 microgrammes) 90 à 180 jours après avoir reçu la troisième dose. Pour les données du sous-groupe d'évaluation de l'immunogénicité, voir le tableau 9.

Tableau 9. Résumé des données d'immunogénicité issues des participants à la sous-étude D C4591031 (groupe complet étendu de la cohorte 2) et à la sous-étude E (sous-groupe d'évaluation de l'immunogénicité de la cohorte étendue) qui ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty (30 microgrammes) – participants sans signe d'infection jusqu'à 1 mois après la dose de rappel – population évaluable pour l'immunogénicité

| MGT | Dose/ moment de prélèvement ^a | Sous-étude D (18 à 55 ans) Comirnaty 30 microgrammes | | Sous-étude E (plus de 55 ans) Comirnaty 30 microgrammes | |
|---|--|---|----------------------------------|--|----------------------------------|
| | | N ^b | MGT (IC à 95 % ^d) | N ^b | MGT (IC à 95 % ^d) |
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 - Omicron BA.1 - NT50 (titre) | 1/Avant la vaccination | 226 | 315,0 (269,0 ; 368,9) | 167 | 67,5 (52,9 ; 86,3) |
| | 1/1 mois | 228 | 1 063,2 (935,8 ; 1 207,9) | 163 | 455,8 (365,9 ; 567,6) |

| | | | | | |
|---|------------------------|----------------------|--|----------------------|--|
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 – souche de référence - NT50 (titre) | 1/Avant la vaccination | 226 | 3 999,0 (3 529,5 ; 4 531,0) | 179 | 1 389,1 (1 142,1 ; 1 689,5) |
| | 1/1 mois | 227 | 12 009,9 (10 744,3 ; 13 424,6) | 182 | 5 998,1 (5 223,6 ; 6 887,4) |
| Taux de réponse sérologique à 1 mois après la dose 4 | | N^c | n^e (%) (IC à 95 %^f) | N^c | n^e (%) (IC à 95 %^f) |
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 - Omicron BA.1 - NT50 (titre) | 1/1 mois | 226 | 91 (40,3 %) (33,8 ; 47,0) | 149 | 85 (57,0 %) (48,7 ; 65,1) |
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 – souche de référence - NT50 (titre) | 1/1 mois | 225 | 76 (33,8 %) (27,6 ; 40,4) | 179 | 88 (49,2 %) (41,6 ; 56,7) |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; fixant la protéine N = fixant la nucléoprotéine du SARS-CoV-2 ; 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 : La durée médiane de la dose 3 à la dose 4 de Comirnaty 30 microgrammes est de 4,0 mois pour la cohorte 2 de la sous-étude D et de 6,3 mois pour la cohorte étendue de la sous-étude E.

Remarque : Groupe complet étendu de la sous-étude D = cohorte 2, à l'exception du groupe sentinelle ; sous-groupe d'évaluation de l'immunogénicité de la sous-étude E = échantillon aléatoire de 230 participants dans chaque groupe de vaccination sélectionnés au sein de la cohorte étendue.

Remarque : Les participants ne présentant aucun critère sérologique ou virologique (avant le prélèvement de l'échantillon sanguin recueilli 1 mois après la vaccination dans l'étude) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la vaccination dans l'étude et lors des visites post-vaccination à 1 mois, résultat négatif au test TAAN [prélèvement nasal] lors de la visite de vaccination dans l'étude et lors de toute visite non programmée avant le prélèvement de l'échantillon sanguin recueilli 1 mois après la vaccination dans l'étude) et n'ayant aucun antécédent médical 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 vaccination dans l'étude). 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.

g. Délai prévu dans le protocole pour le prélèvement des échantillons sanguins.

h. N = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué au moment prévu pour le prélèvement.

i. 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.

j. 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.

k. n = nombre de participants présentant une réponse sérologique pour le test indiqué au moment prévu pour le prélèvement.

l. IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Comirnaty dans la population pédiatrique pour la prévention de la COVID-19 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicologie générale

Des rats exposés au vaccin Comirnaty par voie intramusculaire (3 injections de la dose humaine, à une semaine d'intervalle, conduisant à des niveaux d'exposition plus élevés chez le rat du fait des différences de poids corporel) ont présenté des œdèmes et érythèmes au site d'injection, des augmentations des globules blancs (notamment des basophiles et éosinophiles) caractéristiques d'une réponse inflammatoire, ainsi qu'une vacuolisation des hépatocytes de la région portale sans signe de lésion hépatique associé. Tous les effets ont été réversibles.

Génotoxicité/cancérogénicité

Aucune étude de génotoxicité ou de cancérogénicité n'a été réalisée. Il n'est pas attendu que les composants du vaccin (lipides et ARNm) présentent un potentiel génotoxique.

Toxicité sur la reproduction

La toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement a été évaluée chez le rat dans une étude de toxicologie combinée sur la fertilité et le développement, durant laquelle des rates ont été exposées au vaccin Comirnaty, par voie intramusculaire, avant l'accouplement et durant la gestation (4 injections de la dose humaine induisant des niveaux d'exposition plus élevés chez le rat du fait des différences de poids corporel, s'étalant depuis le jour 21 avant l'accouplement jusqu'au jour 20 de la gestation). Une réponse en anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2 était présente avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'étude, au jour 21 post-natal, et également chez les fœtus et chez la progéniture au 21^e jour post-natal.

Il n'a pas été observé d'effet lié au vaccin sur la fertilité des femelles, la gestation ou le développement de l'embryon/fœtus ou de la progéniture. Il n'y a pas de donnée disponible concernant le transfert placentaire du vaccin Comirnaty ou son excrétion dans le lait maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315)

2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)

1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)

Cholestérol

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

Flacon congelé

18 mois en cas de conservation entre -90 °C et -60 °C.

Le vaccin sera reçu congelé entre -90 °C et -60 °C. Lors de sa réception, le vaccin congelé peut être conservé entre -90 °C et -60 °C ou entre 2 °C et 8 °C.

Flacons unidoses

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons unidoses de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 2 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Flacons multidoses

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons multidoses de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 6 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Flacon décongelé

Peut être conservé et transporté pendant 10 semaines entre 2 °C et 8 °C dans la limite des 18 mois de conservation.

- Lorsque le vaccin est placé à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservé, la nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur et le vaccin doit être utilisé avant cette nouvelle date de péremption ou être éliminé. L'ancienne date de péremption doit être barrée.
- Si le vaccin est reçu à une température de 2 °C à 8 °C, il doit être conservé entre 2 °C et 8 °C. La date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur doit alors avoir été mise à jour pour tenir compte de la nouvelle date de péremption correspondant à la conservation au réfrigérateur et l'ancienne date de péremption doit avoir été barrée.

Avant utilisation, les flacons non ouverts peuvent être conservés pendant un maximum de 12 heures entre 8 °C et 30 °C.

Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Gestion des écarts de température pendant la conservation au réfrigérateur :

- Les données de stabilité indiquent que le flacon non ouvert reste stable sur une durée allant jusqu'à 10 semaines lorsqu'il est conservé à des températures de -2 °C à 2 °C, dans la limite des 10 semaines de conservation entre 2 °C et 8 °C.
- Les données de stabilité indiquent que le flacon peut être conservé pendant un maximum de 24 heures à des températures de 8 °C à 30 °C, dont un maximum de 12 heures après la première ponction.

Ces informations visent uniquement à orienter les professionnels de santé en cas d'un écart temporaire de température.

Flacon ouvert

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 12 heures entre 2 °C et 30 °C, en tenant compte d'une durée de transport maximale de 6 heures. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture permette d'exclure tout risque de contamination

microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. À défaut d'une utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Durant la conservation, limiter autant que possible l'exposition à l'éclairage intérieur et éviter toute exposition à la lumière directe du soleil et aux rayons ultraviolets.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation et première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La dispersion de Comirnaty Omicron XBB.1.5 est fournie dans un flacon transparent de 2 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc synthétique bromobutyle) et d'un couvercle gris amovible en plastique avec opercule en aluminium.

Un flacon unidosé contient 1 dose de 0,3 mL (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Un flacon multidose (2,25 mL) contient 6 doses de 0,3 mL (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Présentation des flacons unidoses : 10 flacons.

Présentations des flacons multidoses : 10 flacons ou 195 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty Omicron XBB.1.5 doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la solution préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique gris** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 microgrammes)/dose dispersion injectable** (12 ans et plus).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
 - Flacons unidoses : pour une boîte de 10 flacons unidoses, la décongélation pourra prendre 2 heures.
 - Flacons multidoses : pour une boîte de 10 flacons multidoses, la décongélation pourra prendre 6 heures.
- Lorsque les flacons sont placés à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservés, la date de péremption doit être actualisée sur l'emballage.
- Les flacons non ouverts peuvent être **conservés pendant un maximum de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C**, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP).
- Les flacons congelés peuvent également être décongelés individuellement à une température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes.
- Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 12 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C. Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Préparation des doses de 0,3 mL

- Mélanger délicatement en retournant les flacons à 10 reprises avant utilisation. Ne pas secouer.
 - Avant le mélange, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
 - Après le mélange, le vaccin doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
 - Vérifier si le flacon est un flacon unidose ou un flacon multidose et suivre les instructions de manipulation correspondantes ci-dessous :
 - Flacons unidoses
 - Prélever une dose unique de 0,3 mL de vaccin.
 - Jeter le flacon et la solution résiduelle.
 - Flacons multidoses
 - Les flacons multidoses contiennent 6 doses de 0,3 mL chacune.
 - En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
 - Prélever 0,3 mL de Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort** doivent être utilisées pour extraire 6 doses d'un flacon unique. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres. Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique.
- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
 - Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
 - Noter la date/l'heure correspondante sur le flacon. Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la première ponction.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Allemagne
Tél. : +49 6131 9084-0
Fax : +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Flacons unidoses

EU/1/20/1528/018

Flacons multidoses

EU/1/20/1528/019

EU/1/20/1528/020

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le médicament est fourni dans un flacon multidose avec un couvercle orange et doit être dilué avant utilisation.

Un flacon (1,3 mL) contient 10 doses de 0,2 mL après dilution (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Une dose (0,2 mL) contient 10 microgrammes de raxtozinaméran, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

Le raxtozinaméran est un ARN messenger (ARNm) simple brin à coiffe en 5' produit à l'aide d'une transcription *in vitro* sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes et codant pour la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion à diluer pour dispersion injectable (stérile).

Le vaccin est une dispersion congelée de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose doit être administré par voie intramusculaire, après dilution, en une dose unique de 0,2 mL chez les enfants âgés de 5 à 11 ans, indépendamment du statut vaccinal contre la COVID-19 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Chez les personnes qui ont déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Enfants sévèrement immunodéprimés âgés de 5 ans et plus

Des doses supplémentaires peuvent être administrées chez les personnes sévèrement immunodéprimées, conformément aux recommandations nationales (voir rubrique 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose doit être utilisé uniquement chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.

Population pédiatrique

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de ces autres formulations.

La sécurité et l'efficacité du vaccin chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire après dilution (voir rubrique 6.6).

Après dilution, les flacons de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contiennent 10 doses de 0,2 mL de vaccin. Pour extraire 10 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 de 10 doses d'un flacon unique. Indépendamment du type de seringue et d'aiguille :

- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Ne pas regrouper les résidus de solution provenant de plusieurs flacons.

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.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés. Il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné en cas de survenue d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Il est recommandé de surveiller attentivement les sujets vaccinés pendant au moins 15 minutes après la vaccination. Aucune dose supplémentaire du vaccin ne doit être administrée chez les personnes ayant présenté une réaction anaphylactique après une précédente dose de Comirnaty.

Myocardite et péricardite

Il existe un risque accru de myocardite et de péricardite après vaccination par Comirnaty. Ces pathologies peuvent se développer en l'espace de quelques jours seulement après la vaccination et sont survenues principalement dans les 14 jours. Elles ont été observées plus souvent après la seconde vaccination, et plus souvent chez des hommes plus jeunes (voir rubrique 4.8). Les données disponibles indiquent que la plupart des cas se sont résolus. Certains cas ont nécessité un soin médical intensif et des cas d'issue fatale ont été observés.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite. Les sujets vaccinés (parents ou aidants inclus) doivent être informés qu'ils doivent immédiatement consulter un médecin s'ils développent des symptômes révélateurs d'une myocardite ou d'une péricardite, tels que des douleurs thoraciques (aiguës et persistantes), un essoufflement ou des palpitations après la vaccination.

Les professionnels de santé doivent consulter des conseils et/ou des spécialistes pour diagnostiquer et traiter cette affection.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, dont des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress (sensation vertigineuse, palpitations, augmentation de la fréquence cardiaque, modifications de la pression artérielle, paresthésie, hypoesthésie et transpiration, par exemple) peuvent survenir lors de l'acte vaccinal. Les réactions liées au stress sont transitoires et disparaissent spontanément. Les personnes doivent être informées qu'elles doivent consulter le médecin vaccinateur si elles développent de tels symptômes. Il est important que des précautions soient prises afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Affections concomitantes

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une affection fébrile sévère aiguë ou une infection aiguë. La présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre peu élevée ne doit pas retarder la vaccination.

Thrombopénie et troubles de la coagulation

Comme pour les autres injections intramusculaires, le vaccin devra être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation (hémophilie, par exemple) car un saignement ou une ecchymose peut survenir après administration intramusculaire chez ces personnes.

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être diminuée chez les sujets immunodéprimés.

Durée de protection

La durée de protection conférée par le vaccin n'est pas établie et est toujours en cours d'évaluation dans les essais cliniques.

Limites de l'efficacité du vaccin

Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées par Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne soient pas toutes protégées. Un délai de 7 jours après la vaccination peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante de Comirnaty Omicron XBB.1.5 avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pendant la grossesse.

Cependant, un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par le vaccin Comirnaty initialement approuvé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de conséquences néfastes pour la grossesse. Bien que les données sur l'issue des grossesses après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement 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 Omicron XBB.1.5 peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pendant l'allaitement.

Cependant, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite au vaccin est négligeable. Les données observationnelles chez les femmes ayant allaité après la vaccination par le vaccin Comirnaty initialement approuvé n'ont pas mis en évidence de risque d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comirnaty Omicron XBB.1.5 n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets indésirables mentionnés dans la rubrique 4.8 peuvent altérer temporairement l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Comirnaty Omicron XBB.1.5 est extrapolée à partir des données de sécurité relatives aux précédents vaccins Comirnaty.

Comirnaty

Enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après 2 doses

Durant l'étude 3, un total de 3 109 enfants âgés de 5 à 11 ans ont reçu au moins 1 dose du vaccin Comirnaty 10 microgrammes initialement approuvé et un total de 1 538 enfants âgés de 5 à 11 ans ont reçu un placebo. Au moment de l'analyse de l'étude 3 de phase 2/3 portant sur les données recueillies jusqu'à la date limite du 20 mai 2022, 2 206 enfants (1 481 vaccinés par Comirnaty 10 microgrammes et 725 ayant reçu le placebo) avaient été suivis pendant ≥ 4 mois après la deuxième dose durant la phase de suivi en aveugle contrôlée contre placebo. L'évaluation de la sécurité dans l'étude 3 est toujours en cours.

Le profil de sécurité global de Comirnaty chez les participants de 5 à 11 ans a été similaire à celui observé chez les participants âgés de 16 ans et plus. Les effets indésirables les plus fréquents chez les enfants âgés de 5 à 11 ans ayant reçu 2 doses étaient une douleur au site d'injection ($> 80\%$), une fatigue ($> 50\%$), des céphalées ($> 30\%$), une rougeur et un gonflement au site d'injection ($\geq 20\%$), des myalgies, des frissons et une diarrhée ($> 10\%$).

Enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après la dose de rappel

Un sous-groupe des participants de l'étude 3, constitué de 401 enfants âgés de 5 à 11 ans, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 10 microgrammes au moins 5 mois (intervalle : 5 à 9 mois) après un schéma de primo-vaccination complet. L'analyse du sous-groupe de l'étude 3 de phase 2/3 porte sur les données recueillies jusqu'à la date limite de prise en compte, le 22 mars 2022 (durée de suivi médiane de 1,3 mois).

Le profil de sécurité global de la dose de rappel a été similaire à celui observé après le schéma de primo-vaccination. Les effets indésirables les plus fréquents chez les enfants âgés de 5 à 11 ans étaient une douleur au site d'injection ($> 70\%$), une fatigue ($> 40\%$), des céphalées ($> 30\%$), des myalgies, des frissons, une rougeur et un gonflement au site d'injection ($> 10\%$).

Adolescents âgés de 12 à 15 ans – après 2 doses

Dans une analyse du suivi à long terme de la sécurité dans l'étude 2, 2 260 adolescents (1 131 vaccinés par Comirnaty et 1 129 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 12 à 15 ans. Parmi ces derniers, 1 559 adolescents (786 vaccinés par Comirnaty et 773 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant ≥ 4 mois après avoir reçu la seconde dose.

Le profil de sécurité global de Comirnaty chez les adolescents de 12 à 15 ans a été similaire à celui observé chez les participants âgés de 16 ans et plus. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les adolescents de 12 à 15 ans ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection ($> 90\%$), une fatigue et des céphalées ($> 70\%$), des myalgies et des frissons ($> 40\%$), des arthralgies et une fièvre ($> 20\%$).

Participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

Durant l'étude 2, un total de 22 026 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu au moins 1 dose de Comirnaty 30 microgrammes et un total de 22 021 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu un placebo (dont 138 et 145 adolescents de 16 ou 17 ans, dans les groupes vaccin et placebo respectivement). Un total de 20 519 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu 2 doses de Comirnaty.

Au moment de l'analyse de l'étude 2, à la date du 13 mars 2021 où les données ont cessé d'être prises en compte concernant les participants suivis en double aveugle, contrôlés contre placebo jusqu'à la date de levée de l'aveugle, un total de 25 651 (58,2 %) participants (13 031 vaccinés par Comirnaty et 12 620 ayant reçu le placebo) âgés de 16 ans et plus ont été suivis pendant ≥ 4 mois après la seconde

dose. Parmi ces derniers, un total de 15 111 participants (7 704 vaccinés par Comirnaty et 7 407 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 16 à 55 ans et un total de 10 540 (5 327 vaccinés par Comirnaty et 5 213 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 56 ans et plus.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 16 ans et plus ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 50 %), des myalgies (> 40 %) et des frissons (> 30 %), des arthralgies (> 20 %), une fièvre et un gonflement au site d'injection (> 10 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère ou modérée et se sont résolus en quelques jours après la vaccination. Une moindre fréquence de la réactogénicité a été observée chez les sujets les plus âgés.

Le profil de sécurité chez les 545 participants âgés de 16 ans et plus ayant reçu Comirnaty et séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion était identique à celui observé dans le reste de la population.

Participants âgés de 12 ans et plus – après la dose de rappel

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 306 adultes âgés de 18 à 55 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination par Comirnaty, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 6 mois environ (intervalle : 4,8 à 8,0 mois) après la deuxième dose. Globalement, à la date de l'analyse des données (22 novembre 2021), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 8,3 mois (intervalle : 1,1 à 8,5 mois) et 301 participants avaient été suivis pendant ≥ 6 mois après la dose de rappel.

Le profil de sécurité global de la dose de rappel a été similaire à celui observé après les 2 premières doses. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 18 à 55 ans, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 40 %), des myalgies (> 30 %), des frissons et des arthralgies (> 20 %).

Dans l'étude 4, une étude contrôlée contre placebo portant sur la dose de rappel, des participants âgés de 16 ans et plus recrutés dans l'étude 2 ont reçu une dose de rappel de Comirnaty (5 081 participants) ou un placebo (5 044 participants) au moins 6 mois après la deuxième dose de Comirnaty. Globalement, à la date de l'analyse des données (8 février 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 2,8 mois (intervalle : 0,3 à 7,5 mois) après la dose de rappel pendant la phase de suivi en aveugle contrôlée contre placebo. Parmi ces derniers, 1 281 participants (895 vaccinés par Comirnaty et 386 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant ≥ 4 mois après la dose de rappel. Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 825 adolescents âgés de 12 à 15 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination par Comirnaty, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 11,2 mois environ (intervalle : 6,3 à 20,1 mois) après la deuxième dose. Globalement, d'après les données recueillies jusqu'à la date de l'analyse (3 novembre 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 9,5 mois (intervalle : 1,5 à 10,7 mois). Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

Dose de rappel après une primo-vaccination par un autre vaccin autorisé contre la COVID-19

Dans 5 études indépendantes sur l'utilisation d'une dose de rappel de Comirnaty chez des personnes qui avaient reçu une primo-vaccination complète par un autre vaccin autorisé contre la COVID-19 (dose de rappel hétérologue), aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié (voir rubrique 5.1).

Version de Comirnaty adaptée à Omicron

Enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après une dose de rappel (quatrième dose)

Dans un sous-groupe de l'étude 6 (phase 3), 113 participants âgés de 5 à 11 ans qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes) 2,6 à 8,5 mois après avoir reçu la troisième dose. Pour les participants ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, la durée de suivi médiane a été d'au moins 1,6 mois.

Le profil de sécurité global de la dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a été similaire à celui observé après 3 doses. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 5 à 11 ans, étaient une douleur au site d'injection (> 60 %), une fatigue (> 40 %), des céphalées (> 20 %) et des myalgies (> 10 %).

Participants âgés de 12 ans et plus – après une dose de rappel de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quatrième dose)

Dans un sous-groupe de l'étude 5 (phase 2/3), 107 participants âgés de 12 à 17 ans, 313 participants âgés de 18 à 55 ans et 306 participants âgés de 56 ans et plus qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammes) 5,4 à 16,9 mois après avoir reçu la troisième dose. Pour les participants ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, la durée de suivi médiane a été d'au moins 1,5 mois.

Le profil de sécurité global de la dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a été similaire à celui observé après 3 doses. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 12 ans et plus, étaient une douleur au site d'injection (> 60 %), une fatigue (> 50 %), des céphalées (> 40 %), des myalgies (> 20 %), des frissons (> 10 %) et des arthralgies (> 10 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans les études cliniques sur Comirnaty et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans le cadre de la surveillance de Comirnaty après l'autorisation chez les personnes âgées de 5 ans et plus.

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont présentés ci-dessous par catégories de fréquence, définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans le cadre de la surveillance de Comirnaty après l'autorisation chez les personnes âgées de 5 ans et plus

| Classe de système d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|---|------------------------|---|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Fréquent | Lymphadénopathie ^a |
| Affections du système immunitaire | Peu fréquent | Réactions d'hypersensibilité (par exemple : rash, prurit, urticaire ^b , angio-œdème ^b) |
| | Fréquence indéterminée | Anaphylaxie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Peu fréquent | Diminution de l'appétit |
| Affections psychiatriques | Peu fréquent | Insomnies |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Céphalées |
| | Peu fréquent | Sensations vertigineuses ^d ; léthargie |
| | Rare | Paralysie faciale périphérique aiguë ^c |
| | Fréquence indéterminée | Paresthésie ^d ; hypoesthésie ^d |
| Affections cardiaques | Très rare | Myocardite ^d ; péricardite ^d |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée ^d |
| | Fréquent | Nausées ; vomissements ^d |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent | Hyperhydrose, sueurs nocturnes |
| | Fréquence indéterminée | Érythème polymorphe ^d |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Très fréquent | Arthralgies ; myalgies |
| | Peu fréquent | Douleur dans les extrémités ^e |

| Affections des organes de reproduction et du sein | Fréquence indéterminée | Saignements menstruels importants ⁱ |
|---|------------------------|---|
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; fièvre ^f ; gonflement au site d'injection |
| | Fréquent | Rougeur au site d'injection ^h |
| | Peu fréquent | Asthénie ; malaise ; prurit au site d'injection |
| | Fréquence indéterminée | Gonflement étendu d'un membre vacciné ^d ; gonflement du visage ^g |

- Chez les participants âgés de 5 ans et plus, une fréquence plus élevée de la lymphadénopathie a été rapportée après la dose de rappel ($\leq 2,8\%$) qu'après les doses de primo-vaccination ($\leq 0,9\%$).
- La fréquence dans laquelle l'urticaire et l'angio-œdème ont été classés est « rare ».
- Sur la période de suivi de la sécurité de l'essai clinique jusqu'au 14 novembre 2020, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) a été rapportée chez quatre participants dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19. La paralysie faciale est apparue le jour 37 après la première dose (ce participant n'a pas reçu la dose 2) et les jours 3, 9 et 48 après la dose 2. Aucun cas de paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) n'a été rapporté dans le groupe placebo.
- Effets indésirables identifiés après l'autorisation.
- Fait référence au bras dans lequel le vaccin a été administré.
- Une fréquence plus élevée de la fièvre a été observée après la seconde dose par comparaison avec la première dose.
- Des cas de gonflement du visage chez les personnes vaccinées ayant reçu des injections de produits de comblement dermique ont été signalés lors de la phase post-commercialisation.
- La rougeur au site d'injection est survenue plus fréquemment (très fréquente) chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.
- La plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire.

Description de certains effets indésirables

Myocardite et péricardite

Le risque accru de myocardite après vaccination par Comirnaty est plus élevé chez les hommes plus jeunes (voir rubrique 4.4).

L'excès de risque chez les hommes plus jeunes après la seconde dose de Comirnaty a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré qu'au cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 0,265 (IC à 95 % : 0,255 - 0,275) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 0,56 (IC à 95 % : 0,37 - 0,74) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées.

Des données limitées semblent indiquer que le risque de myocardite et de péricardite après vaccination par Comirnaty est plus faible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans que chez les adolescents de 12 à 17 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#), en précisant le numéro de lot, s'il est disponible.

4.9 Surdosage

Des données concernant le surdosage sont disponibles, 52 participants inclus dans l'essai clinique ayant reçu 58 microgrammes de Comirnaty en raison d'une erreur de dilution. Ces participants vaccinés n'ont pas signalé d'augmentation de la réactogénicité ou des effets indésirables.

En cas de surdosage, une surveillance des fonctions vitales et un traitement symptomatique éventuel sont recommandés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccins, vaccins viraux, Code ATC : J07BN01

Mécanisme d'action

L'ARN messager à nucléoside modifié contenu dans Comirnaty est formulé dans des nanoparticules lipidiques, permettant de délivrer l'ARN non répliquatif dans les cellules-hôtes et l'expression directe et transitoire de l'antigène S du SARS-CoV-2. L'ARNm code pour la protéine S de pleine longueur, à ancrage membranaire, avec deux mutations ponctuelles au sein de l'hélice centrale. La mutation de ces deux acides aminés en proline permet de stabiliser la protéine S dans sa conformation de préfusion pour une meilleure antigénicité.

Le vaccin induit à la fois la production d'anticorps neutralisants et une immunité cellulaire en réponse à l'antigène Spike (S), pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19.

Efficacité

Version de Comirnaty adaptée à Omicron

Immunogénicité chez les enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après une dose de rappel (quatrième dose)

Dans le cadre de l'analyse d'un sous-groupe de l'étude 6, 103 participants âgés de 5 à 11 ans qui avaient déjà reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination et une dose de rappel de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Les résultats incluent les données d'immunogénicité issues d'un sous-groupe comparateur de participants âgés de 5 à 11 ans qui ont reçu 3 doses de Comirnaty au cours de l'étude 3. Parmi les participants âgés de 5 à 11 ans ayant reçu une quatrième dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et les participants âgés de 5 à 11 ans ayant reçu une troisième dose de Comirnaty, 57,3 % et 58,4 % étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion, respectivement.

La réponse immunitaire, 1 mois après la dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, a généralement engendré des titres d'anticorps neutralisants spécifiques à Omicron BA.4/BA.5 similaires aux titres observés dans le groupe comparateur ayant reçu 3 doses de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a également engendré des titres d'anticorps neutralisants spécifiques à la souche de référence similaires aux titres observés dans le groupe comparateur.

Les résultats relatifs à l'immunogénicité du vaccin après la dose de rappel chez les participants âgés de 5 à 11 ans sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Étude 6 – ratio des moyennes géométriques des titres et moyenne géométrique des titres – participants avec ou sans signe d’infection – âgés de 5 à 11 ans – population évaluable pour l’immunogénicité

| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 | Moment du prélèvement ^a | Groupe de vaccination (selon l’affectation/la randomisation) | | | | |
|---|------------------------------------|---|--|--|--|--|
| | | Étude 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgrammes Dose 4 et 1 mois après la dose 4 | | Étude 3 Comirnaty 10 microgrammes Dose 3 et 1 mois après la dose 3 | | Étude 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgrammes |
| | | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | RMG ^d (IC à 95 % ^d) |
| Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^e | Avant la vaccination | 102 | 488,3 (361,9 ; 658,8) | 112 | 248,3 (187,2 ; 329,5) | - |
| | 1 mois | 102 | 2 189,9 (1 742,8 ; 2 751,7) | 113 | 1 393,6 (1 175,8 ; 1 651,7) | 1,12 (0,92 ; 1,37) |
| Souche de référence - NT50 (titre) ^e | Avant la vaccination | 102 | 2 904,0 (2 372,6 ; 3 554,5) | 113 | 1 323,1 (1 055,7 ; 1 658,2) | - |
| | 1 mois | 102 | 8 245,9 (7 108,9 ; 9 564,9) | 113 | 7 235,1 (6 331,5 ; 8 267,8) | - |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; MC = moindres carrés ; fixant la protéine N = fixant la nucléoprotéine du SARS-CoV-2 ; NT50 = titre d’anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

- Moment défini par le protocole pour le prélèvement de l’échantillon sanguin.
- n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué au moment prévu pour le prélèvement.
- Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times LIQ$.
- Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant les différences entre les moyennes des MC pour le test et les IC correspondants sur la base de l’analyse des résultats de test log-transformés en utilisant un modèle de régression linéaire avec les titres d’anticorps neutralisants initiaux log-transformés, le statut infectieux post-inclusion et le groupe de vaccination comme covariables.
- Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4/BA.5).

Immunogénicité chez les participants âgés de 12 ans et plus – après une dose de rappel (quatrième dose)

Dans le cadre de l’analyse d’un sous-groupe de l’étude 5, 105 participants âgés de 12 à 17 ans, 297 participants âgés de 18 à 55 ans et 286 participants âgés de 56 ans et plus qui avaient déjà reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination et une dose de rappel de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Parmi les participants âgés de 12 à 17 ans, de 18 à 55 ans et de 56 ans et plus, 75,2 %, 71,7 % et 61,5 % étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à l’inclusion, respectivement.

Les analyses des titres d’anticorps neutralisants à 50 % (NT50) dirigés contre Omicron BA.4-5 et contre la souche de référence, chez les participants âgés de 56 ans et plus ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 au cours de l’étude 5, par comparaison avec un sous-groupe de participants de l’étude 4 ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty, ont démontré la supériorité de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 par rapport à Comirnaty sur la base du ratio des moyennes géométriques des titres (RMG) et sa non-infériorité sur la base des taux de réponse sérologique, s’agissant de la réponse contre Omicron BA.4-5, ainsi que la non-infériorité de la réponse immunitaire contre la souche de référence sur la base du RMG (tableau 3).

Les analyses des NT50 dirigés contre Omicron BA.4/BA.5, chez les participants âgés de 18 à 55 ans par comparaison avec les participants âgés de 56 ans et plus ayant reçu une dose de rappel (quatrième

dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 au cours de l'étude 5, ont démontré la non-infériorité de la réponse contre Omicron BA.4-5 chez les participants âgés de 18 à 55 ans par rapport aux participants âgés de 56 ans et plus, sur la base du RMG aussi bien que de la différence entre les taux de réponse sérologique (tableau 3).

L'étude a également évalué le niveau de NT50 dirigés contre le variant Omicron BA.4-5 du SARS-CoV-2 et contre les souches de référence avant la vaccination et 1 mois après la vaccination des participants ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) (tableau 4).

Tableau 3. MGT du SARS-CoV-2 (NT50) et différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique 1 mois après la vaccination – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dans l'étude 5 et Comirnaty dans le sous-groupe de l'étude 4 – participants avec ou sans signe d'infection par le SARS-CoV-2 – population évaluable pour l'immunogénéité

| MGT du SARS-CoV-2 (NT50) 1 mois après la vaccination | | | | | | | | |
|---|---|--|----------------|--|------------------------------------|--|---|---|
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 | Étude 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 | | | | Sous-groupe de l'étude 4 Comirnaty | | Comparaison entre les groupes d'âge | Comparaison entre les groupes de vaccination |
| | 18 à 55 ans | | 56 ans et plus | | 56 ans et plus | | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 à 55 ans/ ≥ 56 ans | ≥ 56 ans Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty |
| | n ^a | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | n ^a | MGT ^b (IC à 95 % ^b) | n ^a | MGT ^b (IC à 95 % ^b) | RMG ^c (IC à 95 % ^c) | RMG ^c (IC à 95 % ^c) |
| Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d | 297 | 4 455,9 (3 851,7 ; 5 154,8) | 284 | 4 158,1 (3 554,8 ; 4 863,8) | 282 | 938,9 (802,3 ; 1 098,8) | 0,98 (0,83 ; 1,16) ^e | 2,91 (2,45 ; 3,44) ^f |
| Souche de référence – NT50 (titre) ^d | - | - | 286 | 16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4) | 289 | 10 415,5 (9 366,7 ; 11 581,8) | - | 1,38 (1,22 ; 1,56) ^g |
| Différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique 1 mois après la vaccination | | | | | | | | |
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 | | | | Sous-groupe de l'étude 4 Comirnaty | | Comparaison entre les groupes d'âge | Comparaison entre les groupes de vaccination ≥ 56 ans |
| | 18 à 55 ans | | 56 ans et plus | | 56 ans et plus | | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 à 55 ans/ ≥ 56 ans | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty |
| | N ^h | n ⁱ (%) (IC à 95 % ^k) | N ^h | n ⁱ (%) (IC à 95 % ^k) | N ^h | n ⁱ (%) (IC à 95 % ^j) | Différence ^k (IC à 95 % ^l) | Différence ^k (IC à 95 % ^l) |
| Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d | 294 | 180 (61,2) (55,4 ; 66,8) | 282 | 188 (66,7) (60,8 ; 72,1) | 273 | 127 (46,5) (40,5 ; 52,6) | -3,03 (-9,68 ; 3,63) ^m | 26,77 (19,59 ; 33,95) ⁿ |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; MC = moindres carrés ;

NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

Remarque : La réponse sérologique est établie sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 par rapport à l'inclusion. Si la mesure à l'inclusion est inférieure à la LIQ, une mesure post-vaccination $\geq 4 \times$ LIQ est considérée comme une réponse sérologique.

- 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 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 $0,5 \times$ LIQ.
- Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentiant les différences entre les moyennes des MC et les IC correspondants sur la base de l'analyse des titres d'anticorps neutralisants log-transformés en utilisant un modèle de régression linéaire avec pour variables le titre d'anticorps neutralisants initial (échelle logarithmique) et le groupe de vaccination ou le groupe d'âge.
- 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).
- La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67.
- La supériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 1.
- La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67 et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,8$.
- 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 ou \geq médiane), pour la différence entre les proportions. La valeur médiane des titres d'anticorps neutralisants initiaux a été calculée sur la base des données groupées issues des 2 groupes comparateurs.
- 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 $> -10 \%$.
- La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique est $> -5 \%$.

Tableau 4. Moyenne géométrique des titres – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, sous-groupes de l'étude 5 – avant et 1 mois après la dose de rappel (quatrième dose) – participants âgés de 12 ans et plus – avec ou sans signe d'infection – population évaluable pour l'immunogénicité

| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 | Moment du prélèvement ^a | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 | | | | | |
|---|------------------------------------|-----------------------------------|---|----------------|---|----------------|---|
| | | 12 à 17 ans | | 18 à 55 ans | | 56 ans et plus | |
| | | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) |
| Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d | Avant la vaccination | 104 | 1 105,8 (835,1 ; 1 464,3) | 294 | 569,6 (471,4 ; 688,2) | 284 | 458,2 (365,2 ; 574,8) |
| | 1 mois | 105 | 8 212,8 (6 807,3 ; 9 908,7) | 297 | 4 455,9 (3 851,7 ; 5 154,8) | 284 | 4 158,1 (3 554,8 ; 4 863,8) |
| Souche de référence – NT50 (titre) ^d | Avant la vaccination | 105 | 6 863,3 (5 587,8 ; 8 430,1) | 296 | 4 017,3 (3 430,7 ; 4 704,1) | 284 | 3 690,6 (3 082,2 ; 4 419,0) |
| | 1 mois | 105 | 23 641,3 (20 473,1 ; 27 299,8) | 296 | 16 323,3 (14 686,5 ; 18 142,6) | 286 | 16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4) |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de

quantification ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

- a. Moment défini par le protocole pour le prélèvement de l'échantillon sanguin.
- b. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué au moment prévu pour le prélèvement.
- c. Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times \text{LIQ}$.
- d. Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4-5).

Comirnaty

L'étude 2 est une étude d'efficacité, de sélection du candidat vaccin et de recherche de dose avec observateur en aveugle, multicentrique, internationale, de phase 1/2/3, randomisée, contrôlée contre placebo, menée chez des participants âgés de 12 ans et plus. La randomisation a été stratifiée par groupe d'âge : 12 à 15 ans, 16 à 55 ans ou 56 ans et plus, avec un minimum de 40 % de participants dans le groupe des ≥ 56 ans. Les sujets qui étaient immunodéprimés et ceux pour lesquels un diagnostic clinique ou microbiologique de COVID-19 avait été précédemment établi ont été exclus de l'étude. Les participants présentant une affection préexistante stable, c'est-à-dire ne nécessitant pas de modification significative du traitement ou une hospitalisation pour cause d'aggravation de la maladie dans les 6 semaines précédant le recrutement, ont été inclus, de même que les participants présentant une infection connue et stable par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus de l'hépatite B (VHB).

Efficacité chez les participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

Dans la partie de phase 2/3 de l'étude 2, basée sur les données collectées jusqu'au 14 novembre 2020, environ 44 000 participants ont été randomisés de façon égale, afin de recevoir 2 doses du vaccin à ARNm initialement approuvé contre la COVID-19 ou de placebo. Les analyses de l'efficacité ont inclus les participants ayant reçu leur seconde dose dans les 19 à 42 jours suivant la première dose. La majorité des participants vaccinés (93,1 %) ont reçu la seconde dose 19 à 23 jours après la première dose. Le suivi des participants est prévu sur une durée allant jusqu'à 24 mois après la dose 2, afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du vaccin contre la COVID-19. Dans l'étude clinique, pour l'administration d'un vaccin contre la grippe, il a été demandé aux participants de respecter un intervalle de 14 jours minimum avant ou après l'administration du placebo ou du vaccin à ARNm contre la COVID-19. Dans l'étude clinique, les participants ne devaient pas recevoir de produits sanguins/plasmatiques ou d'immunoglobulines dans un intervalle minimum de 60 jours avant ou après l'administration du placebo ou du vaccin à ARNm contre la COVID-19 et ce jusqu'à la fin de l'étude.

La population pour l'analyse du critère d'évaluation primaire de l'efficacité comprenait 36 621 participants âgés de 12 ans et plus (18 242 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 18 379 dans le groupe placebo) sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 7 jours après la seconde dose. Par ailleurs, 134 participants étaient âgés de 16 ou 17 ans (66 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 68 dans le groupe placebo) et 1 616 participants étaient âgés de 75 ans et plus (804 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 812 dans le groupe placebo).

Au moment de l'analyse du critère primaire d'efficacité, les participants ont été suivis afin de surveiller l'apparition d'une COVID-19 symptomatique sur une durée totale de 2 214 personne-années pour le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et de 2 222 personne-années pour le groupe placebo.

Aucune différence clinique significative n'a été observée pour l'efficacité globale du vaccin chez les participants à risque d'évolution sévère de la COVID-19, notamment ceux présentant 1 ou plusieurs comorbidités augmentant le risque de COVID-19 sévère (par exemple, asthme, indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30 kg/m², pneumopathie chronique, diabète, hypertension).

Les informations sur l'efficacité du vaccin sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, par sous-groupe d'âge – participants sans infection antérieure avant le délai de 7 jours après la dose 2 – population évaluable pour l'efficacité (7 jours)

| Premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2 chez les participants sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2* | | | |
|---|--|---|---|
| Sous-groupe | Vaccin à ARNm contre la COVID-19 N^a = 18 198 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d) | Placebo N^a = 18 325 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d) | Efficacité du vaccin % (IC à 95 %)^e |
| Ensemble des participants | 8 2,214 (17 411) | 162 2,222 (17 511) | 95,0 (90,0 ; 97,9) |
| 16 à 64 ans | 7 1,706 (13 549) | 143 1,710 (13 618) | 95,1 (89,6 ; 98,1) |
| 65 ans et plus | 1 0,508 (3 848) | 19 0,511 (3 880) | 94,7 (66,7 ; 99,9) |
| 65 à 74 ans | 1 0,406 (3 074) | 14 0,406 (3 095) | 92,9 (53,1 ; 99,8) |
| 75 ans et plus | 0 0,102 (774) | 5 0,106 (785) | 100,0 (-13,1 ; 100,0) |

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une infection à COVID-19 [* Définition des cas (présence d'au moins 1 symptôme parmi les suivants) : fièvre, toux nouvellement apparue ou amplifiée, essoufflement nouvellement apparu ou amplifié, frissons, douleurs musculaires nouvellement apparues ou amplifiées, perte du goût ou de l'odorat nouvellement apparue, maux de gorge, diarrhée ou vomissements.]

* Les participants ne présentant aucun critère sérologique ou virologique (avant le délai de 7 jours après avoir reçu la dernière dose) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

- N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- L'intervalle de confiance (IC) bilatéral pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance. IC non ajusté pour tenir compte de la multiplicité.

L'efficacité du vaccin à ARNm contre la COVID-19 pour prévenir le premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, comparativement au placebo, a été de 94,6 % (intervalle de confiance à 95 % de 89,6 % à 97,6 %) chez les participants âgés de 16 ans et plus avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2.

Par ailleurs, les analyses par sous-groupes du critère primaire d'efficacité ont montré des valeurs estimées d'efficacité similaires de l'efficacité en fonction du sexe, du groupe ethnique, ainsi que chez les participants présentant des comorbidités associées à un risque élevé de COVID-19 sévère.

Des analyses actualisées de l'efficacité ont été réalisées avec des cas confirmés de COVID-19 supplémentaires qui se sont ajoutés pendant le suivi en aveugle contrôlé par placebo, ce qui représente jusqu'à 6 mois après la dose 2 dans la population de l'étude.

Les informations actualisées sur l'efficacité vaccinale sont présentées au Tableau 6.

Tableau 6. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, par sous-groupe d'âge – participants sans signe d'infection antérieure par le SARS-CoV-2* avant le délai de 7 jours après la dose 2 – population évaluable pour l'efficacité (7 jours) pendant la période de suivi contrôlée par placebo

| Sous-groupe | Vaccin à ARNm contre la COVID-19 N ^a = 20 998 Cas n1 ^b Durée de surveillance ^c (n2 ^d) | Placebo N ^a = 21 096 Cas n1 ^b Durée de surveillance ^c (n2 ^d) | Efficacité du vaccin % (IC à 95 % ^e) |
|--|--|--|--|
| Ensemble des participants ^f | 77 6,247 (20 712) | 850 6,003 (20 713) | 91,3 (89,0 ; 93,2) |
| 16 à 64 ans | 70 4,859 (15 519) | 710 4,654 (15 515) | 90,6 (87,9 ; 92,7) |
| 65 ans et plus | 7 1,233 (4 192) | 124 1,202 (4 226) | 94,5 (88,3 ; 97,8) |
| 65 à 74 ans | 6 0,994 (3 350) | 98 0,966 (3 379) | 94,1 (86,6 ; 97,9) |
| 75 ans et plus | 1 0,239 (842) | 26 0,237 (847) | 96,2 (76,9 ; 99,9) |

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une infection à COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement 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 d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

- N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- L'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance.
- Comprenant des cas confirmés de participants âgés de 12 à 15 ans : 0 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 ; 16 dans le groupe placebo.

Dans l'analyse actualisée de l'efficacité, l'efficacité du vaccin à ARNm contre la COVID-19 pour prévenir le premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, comparativement au placebo, a été de 91,1 % (intervalle de confiance à 95 % de 88,8 % à 93,0 %) durant la période où la souche originelle de Wuhan et le variant Alpha étaient les principales souches en circulation chez les participants faisant partie de la population d'efficacité évaluable avec ou sans signe d'infection antérieure par le SARS-CoV-2.

Par ailleurs, les analyses par sous-groupes de l'efficacité ont montré des valeurs estimées d'efficacité similaires en fonction du sexe, du groupe ethnique, de la géographie ainsi que chez les participants présentant des comorbidités et une obésité associées à un risque élevé de COVID-19 sévère

Efficacité contre la COVID-19 sévère

Des analyses actualisées des critères d'évaluation secondaires d'efficacité ont étayé le bénéfice du vaccin à ARNm contre la COVID-19 dans la prévention de la COVID-19.

Au 13 mars 2021, l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 sévère est présentée uniquement pour les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 (Tableau 7), car le nombre de cas de COVID-19 chez les participants sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 était le même que celui

des participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 dans le groupe ayant reçu le vaccin à ARNm contre la COVID-19 et dans le groupe ayant reçu le placebo.

Tableau 7. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 sévère chez des participants avec ou sans infection antérieure selon la FDA (Food and Drug Administration)* après la dose 1 ou à partir de 7 jours après la dose 2 pendant le suivi contrôlé par placebo

| | Vaccin à ARNm contre la COVID-19 Cas n1^a Durée de surveillance (n2^b) | Placebo Cas n1^a Durée de surveillance (n2^b) | Efficacité du vaccin % (IC à 95 %^c) |
|--------------------------------------|---|--|---|
| Après la dose 1 ^d | 1 8,439 ^e (22 505) | 30 8,288 ^e (22 435) | 96,7 (80,3 ; 99,9) |
| 7 jours après la dose 2 ^f | 1 6,522 ^g (21 649) | 21 6,404 ^g (21 730) | 95,3 (70,9 ; 99,9) |

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une infection à COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement 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 avaient reçu au moins 1 dose de vaccin à l'étude.

e. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de la dose 1 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

f. Efficacité évaluée sur base de la population évaluable pour l'efficacité (7 jours) qui incluait l'ensemble des participants randomisés éligibles ayant reçu toutes les doses du vaccin à l'étude, tels que randomisés dans la fenêtre prédéfinie, et n'ayant pas eu d'autres déviations importantes au protocole selon l'avis du médecin.

g. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

Efficacité et immunogénicité chez les adolescents de 12 à 15 ans – après 2 doses

Lors d'une analyse initiale de l'étude 2 portant sur des adolescents âgés de 12 à 15 ans (avec une durée médiane de suivi de > 2 mois après la dose 2) sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas de COVID-19 n'a été rapporté parmi les 1 005 participants ayant reçu le vaccin alors que 16 cas ont été rapportés parmi les 978 ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 75,3 à 100,0). Parmi les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas n'a été rapporté chez les 1 119 participants vaccinés, tandis que 18 cas ont été rapportés chez 1 110 participants ayant reçu le placebo. Ces données indiquent également une efficacité estimée à 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 78,1 à 100,0).

Des analyses actualisées de l'efficacité ont été réalisées avec les cas supplémentaires de COVID-19 confirmés accumulés pendant la phase de suivi en aveugle, contrôlée contre placebo, représentant une période allant jusqu'à 6 mois après la dose 2 dans la population d'évaluation de l'efficacité.

D'après l'analyse actualisée de l'efficacité dans l'étude 2 chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans sans infection antérieure, aucun cas de COVID-19 n'a été rapporté parmi les 1 057 participants ayant reçu le vaccin alors que 28 cas ont été rapportés parmi les 1 030 participants ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 86,8 à 100,0) durant la période où le variant Alpha était la principale souche en circulation. Parmi les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas n'a été rapporté chez les 1 119 participants vaccinés, tandis que 30 cas ont été rapportés chez les 1 109 participants ayant reçu le placebo. Ces données indiquent également une efficacité estimée à 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 87,5 à 100,0).

Dans l'étude 2, une analyse des titres d'anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 a été réalisée 1 mois après la dose 2 dans un sous-groupe de participants randomisés qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2. Les réponses en anticorps neutralisants entre les adolescents âgés de 12 à 15 ans (n = 190) et les participants âgés de 16 à 25 ans (n = 170) ont été comparées.

Le ratio des moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps entre le groupe d'âge des 12 à 15 ans et le groupe d'âge des 16 à 25 ans était de 1,76, avec un IC bilatéral à 95 % de 1,47 à 2,10. Par conséquent, le critère de non-infériorité correspondant à un ratio fixé à 1,5, a été atteint puisque la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le ratio des moyennes géométriques (RMG) était > 0,67.

Efficacité et immunogénicité chez les enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après 2 doses

L'étude 3 est une étude de phase 1/2/3 comprenant une phase de recherche de dose vaccinale en ouvert (phase 1) et une phase d'évaluation de l'efficacité, multicentrique, internationale, randomisée, contrôlée contre placebo (solution saline), avec observateur en aveugle (phase 2/3), dans laquelle des participants âgés de 5 à 11 ans ont été inclus. La majorité (94,4 %) des sujets randomisés ont reçu la deuxième dose 19 jours à 23 jours après la première dose.

Les résultats descriptifs initiaux concernant l'efficacité du vaccin chez les enfants âgés de 5 à 11 ans sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 sont présentés dans le tableau 8. Aucun cas de COVID-19 n'a été observé dans le groupe ayant reçu le vaccin ou dans le groupe ayant reçu le placebo parmi les participants présentant des signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2.

Tableau 8. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2 : participants sans infection antérieure avant le délai de 7 jours après la dose 2 – phase 2/3 – population des enfants de 5 à 11 ans évaluables 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 n^{1b} Durée de surveillance^c (n^{2d}) | Placebo N^a = 663 Cas n^{1b} Durée de surveillance^c (n^{2d}) | 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 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 d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

- a. N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- b. n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- c. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- d. n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.

Une analyse de l'efficacité basée sur l'hypothèse prédéfinie a été réalisée avec les cas supplémentaires de COVID-19 confirmés accumulés pendant la phase de suivi en aveugle, contrôlée contre placebo, représentant une période allant jusqu'à 6 mois après la dose 2 dans la population d'évaluation de l'efficacité.

D'après l'analyse de l'efficacité dans l'étude 3 chez les enfants âgés de 5 à 11 ans sans infection antérieure, 10 cas de COVID-19 ont été rapportés parmi les 2 703 participants ayant reçu le vaccin et 42 cas ont été rapportés parmi les 1 348 participants ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 88,2 % (intervalle de confiance à 95 % de 76,2 à 94,7) durant la période où le variant Delta était la principale souche en circulation. Parmi les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, 12 cas ont été rapportés chez les 3 018 participants vaccinés et 42 cas ont été rapportés chez les 1 511 participants ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 85,7 % (intervalle de confiance à 95 % de 72,4 à 93,2).

Dans l'étude 3, une analyse des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) contre le SARS-CoV-2 1 mois après la dose 2 dans un sous-groupe de participants sélectionnés de façon aléatoire a démontré l'efficacité par extrapolation (« immunobridging ») des réponses immunitaires en comparant les enfants de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) de la phase 2/3 de l'étude 3 aux participants âgés de 16 à 25 ans de la phase 2/3 de l'étude 2 qui ne présentaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2, remplissant les critères prédéfinis d'immunobridging aussi bien pour le ratio des moyennes géométriques des anticorps (RMG) que pour la différence entre les taux de réponse sérologique, la réponse sérologique étant établie sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 du NT50 contre le SARS-CoV-2 par rapport à l'inclusion (avant la dose 1).

Le RMG du NT50 contre le SARS-CoV-2 1 mois après la dose 2 entre les enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) et les jeunes adultes âgés de 16 à 25 ans a été de 1,04 (IC bilatéral à 95 % : 0,93 ; 1,18). Parmi les participants sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2, 99,2 % des enfants âgés de 5 à 11 ans et 99,2 % des participants âgés de 16 à 25 ans ont présenté une réponse sérologique 1 mois après la dose 2. La différence entre les 2 groupes d'âge (enfants et jeunes adultes) s'agissant des proportions de participants ayant présenté une réponse sérologique a été de 0,0 % (IC bilatéral à 95 % : -2,0 % ; 2,2 %). Cette information est présentée dans le tableau 9.

Tableau 9. Résumé des ratios des moyennes géométriques pour le titre d'anticorps neutralisants à 50 % et différence de pourcentages de participants ayant présenté une réponse sérologique – comparaison entre les enfants âgés de 5 à 11 ans (étude 3) et les participants âgés de 16 à 25 ans (étude 2) – participants sans signe d'infection jusqu'à 1 mois après la dose 2 – sous-groupe d'immunobridging – phase 2/3 – population évaluable pour l'immunogénicité

| | | Vaccin à ARNm contre la COVID-19 | | 5 à 11 ans/ 16 à 25 ans | |
|---|------------------------------------|--|---|---|--|
| | | 10 microgrammes/ dose 5 à 11 ans N ^a = 264 | 30 microgrammes/ dose 16 à 25 ans N ^a = 253 | | |
| | Délai d'évaluation ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | RMG ^d (IC à 95 % ^d) | Objectif d'immunobridging atteint ^e (O/N) |
| Moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants à 50 % ^f | 1 mois après la dose 2 | 1 197,6 (1 106,1 ; 1 296,6) | 1 146,5 (1 045,5 ; 1 257,2) | 1,04 (0,93 ; 1,18) | O |
| | Délai d'évaluation ^b | n ^g (%) (IC à 95 % ^h) | n ^g (%) (IC à 95 % ^h) | Différence % ⁱ (IC à 95 % ^j) | Objectif d'immunobridging atteint ^k (O/N) |
| Taux de réponse sérologique (%) pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 % ^f | 1 mois après la dose 2 | 262 (99,2) (97,3 ; 99,9) | 251 (99,2) (97,2 ; 99,9) | 0,0 (-2,0 ; 2,2) | O |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; TAAN = test d'amplification des acides nucléiques ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

Remarque : Les participants ne présentant aucune preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 1 mois après la prise de sang post-dose 2) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite de la dose 1 et 1 mois après la dose 2, et pas de détection du SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites de la dose 1 et de la dose 2 et ayant eu un résultat négatif au test TAAN [prélèvement nasal] lors de toute visite non programmée jusqu'à 1 mois après la prise de sang de la dose 2) et sans antécédents médicaux de COVID-19 ont été inclus dans l'analyse.

Remarque : la réponse sérologique est établie sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 par rapport à l'inclusion (avant la dose 1). Si la mesure à l'inclusion est inférieure à la LIQ, un résultat du dosage post-vaccination $\geq 4 \times$ LIQ est considéré comme une réponse sérologique.

- N = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants avant la vaccination et 1 mois après la dose 2. Ces valeurs sont également les dénominateurs utilisés pour le calcul des taux de réponse sérologique.
- Délai prévu dans le protocole pour le prélèvement des échantillons sanguins.
- Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en 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 $0,5 \times$ LIQ.
- Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentiant la différence moyenne entre les logarithmes des titres (5 à 11 ans moins 16 à 25 ans) et l'IC correspondant (sur la base de la distribution t de Student).
- L'immunobridging basé sur les MGT est déclaré si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67 et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,8$.

- 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 %.

Immunogénicité chez les enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après la dose de rappel

Une dose de rappel de Comirnaty a été administrée à 401 participants de l'étude 3 sélectionnés de façon aléatoire. L'efficacité de la dose de rappel chez les enfants de 5 à 11 ans est extrapolée à partir des données d'immunogénicité. L'immunogénicité de cette dose a été évaluée sur la base du NT50 contre la souche de référence du SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Les analyses des NT50 1 mois après la dose de rappel comparés à ceux mesurés avant la dose de rappel ont montré une augmentation importante des MGT chez les personnes âgées de 5 à 11 ans qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2 et la dose de rappel. Cette analyse est résumée dans le tableau 10.

Tableau 10. Résumé des moyennes géométriques des titres – NT50 – participants sans signe d'infection – phase 2/3 – groupe d'évaluation de l'immunogénicité – enfants de 5 à 11 ans – population évaluable pour l'immunogénicité

| Test | Délai de prélèvement ^a | | |
|---|---|---|---|
| | 1 mois après la dose de rappel (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 |
| | 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.

- a. Délai prévu dans le protocole pour le prélèvement des échantillons sanguins.
- b. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué lors de la dose indiquée/au moment prévu pour le prélèvement.
- c. Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à 0,5 × LIQ.
- d. Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant la différence moyenne entre les logarithmes des titres (1 mois après la dose de rappel moins 1 mois après la dose 2) et l'IC correspondant (sur la base de la distribution t de Student).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Comirnaty dans la population pédiatrique pour la prévention de la COVID-19 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicologie générale

Des rats exposés au vaccin Comirnaty par voie intramusculaire (3 injections de la dose humaine, à une semaine d'intervalle, conduisant à des niveaux d'exposition plus élevés chez le rat du fait des différences de poids corporel) ont présenté des œdèmes et érythèmes au site d'injection, des augmentations des globules blancs (notamment des basophiles et éosinophiles) caractéristiques d'une réponse inflammatoire, ainsi qu'une vacuolisation des hépatocytes de la région portale sans signe de lésion hépatique associé. Tous les effets ont été réversibles.

Génotoxicité/cancérogénicité

Aucune étude de génotoxicité ou de cancérogénicité n'a été réalisée. Il n'est pas attendu que les composants du vaccin (lipides et ARNm) présentent un potentiel génotoxique.

Toxicité sur la reproduction

La toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement a été évaluée chez le rat dans une étude de toxicologie combinée sur la fertilité et le développement, durant laquelle des rates ont été exposées au vaccin Comirnaty, par voie intramusculaire, avant l'accouplement et durant la gestation (4 injections de la dose humaine induisant des niveaux d'exposition plus élevés chez le rat du fait des différences de poids corporel, s'étalant depuis le jour 21 avant l'accouplement jusqu'au jour 20 de la gestation). Une réponse en anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2 était présente avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'étude, au jour 21 post-natal, et également chez les fœtus et chez la progéniture au 21^e jour post-natal.

Il n'a pas été observé d'effet lié au vaccin sur la fertilité des femelles, la gestation ou le développement de l'embryon/fœtus ou de la progéniture. Il n'y a pas de donnée disponible concernant le transfert placentaire du vaccin Comirnaty ou son excrétion dans le lait maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315)

2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)

1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)

Cholestérol

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

Flacon congelé

18 mois en cas de conservation entre -90 °C et -60 °C.

Le vaccin sera reçu congelé entre -90 °C et -60 °C. Lors de sa réception, le vaccin congelé peut être conservé entre -90 °C et -60 °C ou entre 2 °C et 8 °C.

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 4 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Flacon décongelé

Conservation et transport sur une durée de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C dans la limite des 18 mois de conservation.

- Lorsque le vaccin est placé à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservé, la nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur et le vaccin doit être utilisé avant cette nouvelle date de péremption ou être éliminé. L'ancienne date de péremption doit être barrée.
- Si le vaccin est reçu à une température de 2 °C à 8 °C, il doit être conservé entre 2 °C et 8 °C. La date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur doit alors avoir été mise à jour pour tenir compte de la nouvelle date de péremption correspondant à la conservation au réfrigérateur et l'ancienne date de péremption doit avoir été barrée.

Avant utilisation, les flacons non ouverts peuvent être conservés pendant un maximum de 12 heures entre 8 °C et 30 °C.

Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Gestion des écarts de température pendant la conservation au réfrigérateur :

- Les données de stabilité indiquent que le flacon non ouvert reste stable sur une durée allant jusqu'à 10 semaines lorsqu'il est conservé à des températures de -2 °C à 2 °C, dans la limite des 10 semaines de conservation entre 2 °C et 8 °C.
- Les données de stabilité indiquent que le flacon peut être conservé pendant un maximum de 24 heures à des températures de 8 °C à 30 °C, dont un maximum de 12 heures après la première ponction.

Ces informations visent uniquement à orienter les professionnels de santé en cas d'un écart temporaire de température.

Médicament dilué

Après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), 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 de dilution permette d'exclure tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. À défaut d'une utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
Durant la conservation, limiter autant que possible l'exposition à l'éclairage intérieur et éviter toute exposition à la lumière directe du soleil et aux rayons ultraviolets.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1,3 mL de dispersion à diluer dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc synthétique bromobutyle) et d'un couvercle amovible en plastique orange avec opercule en aluminium. Chaque flacon contient 10 doses (voir rubrique 6.6).

Présentation : 10 flacons

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty Omircron XBB.1.5 doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la solution préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique orange** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable** (enfants de 5 à 11 ans).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 10 flacons, la décongélation pourra prendre 4 heures. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
- 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.

Dilution

- Laisser le flacon décongelé se réchauffer à température ambiante et le retourner délicatement à 10 reprises avant la dilution. Ne pas secouer.
- Avant la dilution, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Le vaccin décongelé doit être dilué dans son flacon d'origine à l'aide de **1,3 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)**, en utilisant une aiguille de calibre 21 G (gauge) ou plus fine et en respectant les règles d'asepsie.
- Avant de retirer l'aiguille du bouchon du flacon, équilibrer la pression du flacon en aspirant 1,3 mL d'air dans la seringue de diluant vide.
- Retourner délicatement la solution diluée à 10 reprises. Ne pas secouer.
- Le vaccin dilué doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin dilué si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.

- **La date et l'heure de l'expiration** de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons dilués.
- **Après dilution**, le produit doit être conservé entre 2 °C et 30 °C et être utilisé dans les **12 heures**.
- Ne pas congeler ni secouer la solution diluée. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

Préparation des doses de 0,2 mL

- Après dilution, le flacon contient 2,6 mL, ce qui permet d'extraire 10 doses de 0,2 mL.
- En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
- Prélever 0,2 mL de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pour les enfants âgés de 5 à 11 ans.
Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 10 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 de dix doses d'un flacon unique.
- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la dilution.

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

EU/1/20/1528/021

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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le médicament est fourni dans un flacon unidose ou multidose avec un couvercle bleu. Ne pas diluer avant utilisation.

Un flacon unidose contient 1 dose de 0,3 mL (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Un flacon multidose (2,25 mL) contient 6 doses de 0,3 mL (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Une dose (0,3 mL) contient 10 microgrammes de raxtozinaméran, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

Le raxtozinaméran est un ARN 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 XBB.1.5).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable.

Le vaccin est une dispersion congelée limpide à légèrement opalescente (pH : 6,9 - 7,9).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose dispersion injectable est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire en une dose unique de 0,3 mL chez les enfants âgés de 5 à 11 ans, indépendamment du statut vaccinal contre la COVID-19 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Chez les personnes qui ont déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Enfants sévèrement immunodéprimés âgés de 5 ans et plus

Des doses supplémentaires peuvent être administrées chez les personnes sévèrement immunodéprimées, conformément aux recommandations nationales (voir rubrique 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose doit être utilisé uniquement chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.

Population pédiatrique

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de ces autres formulations.

La sécurité et l'efficacité du vaccin chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire (voir rubrique 6.6). Ne pas diluer avant utilisation.

Le vaccin doit être administré de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

Ne pas injecter le vaccin par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

Le vaccin ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres vaccins ou médicaments.

Pour les précautions à prendre avant l'administration du vaccin, voir rubrique 4.4.

Pour les instructions concernant la décongélation, la manipulation et l'élimination du vaccin, voir la rubrique 6.6.

Flacons unidoses

Les flacons unidoses de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contiennent 1 dose de 0,3 mL de vaccin.

- Prélever une dose unique de 0,3 mL de Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Ne pas regrouper les résidus de solution provenant de plusieurs flacons.

Flacons multidoses

Les flacons multidoses de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contiennent 6 doses de 0,3 mL de vaccin. Pour extraire 6 doses d'un flacon unique, des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres. Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique. Indépendamment du type de seringue et d'aiguille :

- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Ne pas regrouper les résidus de solution provenant de plusieurs flacons.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés. Il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné en cas de survenue d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Il est recommandé de surveiller attentivement les sujets vaccinés pendant au moins 15 minutes après la vaccination. Aucune dose supplémentaire du vaccin ne doit être administrée chez les personnes ayant présenté une réaction anaphylactique après une précédente dose de Comirnaty.

Myocardite et péricardite

Il existe un risque accru de myocardite et de péricardite après vaccination par Comirnaty. Ces pathologies peuvent se développer en l'espace de quelques jours seulement après la vaccination et sont survenues principalement dans les 14 jours. Elles ont été observées plus souvent après la seconde vaccination, et plus souvent chez des hommes plus jeunes (voir rubrique 4.8). Les données disponibles indiquent que la plupart des cas se sont résolus. Certains cas ont nécessité un soin médical intensif et des cas d'issue fatale ont été observés.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite. Les sujets vaccinés (parents ou aidants inclus) doivent être informés qu'ils doivent immédiatement consulter un médecin s'ils développent des symptômes révélateurs d'une myocardite ou d'une péricardite, tels que des douleurs thoraciques (aiguës et persistantes), un essoufflement ou des palpitations après la vaccination.

Les professionnels de santé doivent consulter des conseils et/ou des spécialistes pour diagnostiquer et traiter cette affection.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, dont des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress (sensation vertigineuse, palpitations, augmentation de la fréquence cardiaque, modifications de la pression artérielle, paresthésie, hypoesthésie et transpiration, par exemple) peuvent survenir lors de l'acte vaccinal. Les réactions liées au stress sont transitoires et disparaissent spontanément. Les personnes doivent être informées qu'elles doivent consulter le médecin vaccinateur si elles développent de tels symptômes. Il est important que des précautions soient prises afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Affections concomitantes

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une affection fébrile sévère aiguë ou une infection aiguë. La présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre peu élevée ne doit pas retarder la vaccination.

Thrombopénie et troubles de la coagulation

Comme pour les autres injections intramusculaires, le vaccin devra être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation (hémophilie, par exemple) car un saignement ou une ecchymose peut survenir après administration intramusculaire chez ces personnes.

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être diminuée chez les sujets immunodéprimés.

Durée de protection

La durée de protection conférée par le vaccin n'est pas établie et est toujours en cours d'évaluation dans les essais cliniques.

Limites de l'efficacité du vaccin

Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées par Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne soient pas toutes protégées. Un délai de 7 jours après la vaccination peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante de Comirnaty Omicron XBB.1.5 avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pendant la grossesse.

Cependant, un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par le vaccin Comirnaty initialement approuvé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de conséquences néfastes pour la grossesse. Bien que les données sur l'issue des grossesses après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryon-fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Sur la base des données disponibles concernant les autres versions du vaccin, Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pendant l'allaitement.

Cependant, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite au vaccin est négligeable. Les données observationnelles chez les femmes ayant allaité après la vaccination par le vaccin Comirnaty initialement approuvé n'ont pas mis en évidence de risque d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comirnaty Omicron XBB.1.5 n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets indésirables mentionnés dans la rubrique 4.8 peuvent altérer temporairement l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Comirnaty Omicron XBB.1.5 est extrapolée à partir des données de sécurité relatives aux précédents vaccins Comirnaty.

Comirnaty

Enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après 2 doses

Durant l'étude 3, un total de 3 109 enfants âgés de 5 à 11 ans ont reçu au moins 1 dose du vaccin Comirnaty 10 microgrammes initialement approuvé et un total de 1 538 enfants âgés de 5 à 11 ans ont reçu un placebo. Au moment de l'analyse de l'étude 3 de phase 2/3 portant sur les données recueillies jusqu'à la date limite du 20 mai 2022, 2 206 enfants (1 481 vaccinés par Comirnaty 10 microgrammes et 725 ayant reçu le placebo) avaient été suivis pendant ≥ 4 mois après la deuxième dose durant la phase de suivi en aveugle contrôlée contre placebo. L'évaluation de la sécurité dans l'étude 3 est toujours en cours.

Le profil de sécurité global de Comirnaty chez les participants de 5 à 11 ans a été similaire à celui observé chez les participants âgés de 16 ans et plus. Les effets indésirables les plus fréquents chez les enfants âgés de 5 à 11 ans ayant reçu 2 doses étaient une douleur au site d'injection ($> 80\%$), une fatigue ($> 50\%$), des céphalées ($> 30\%$), une rougeur et un gonflement au site d'injection ($\geq 20\%$), des myalgies, des frissons et une diarrhée ($> 10\%$).

Enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après la dose de rappel

Un sous-groupe des participants de l'étude 3, constitué de 401 enfants âgés de 5 à 11 ans, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 10 microgrammes au moins 5 mois (intervalle : 5 à 9 mois) après un schéma de primo-vaccination complet. L'analyse du sous-groupe de l'étude 3 de phase 2/3 porte sur les données recueillies jusqu'à la date limite de prise en compte, le 22 mars 2022 (durée de suivi médiane de 1,3 mois).

Le profil de sécurité global de la dose de rappel a été similaire à celui observé après le schéma de primo-vaccination. Les effets indésirables les plus fréquents chez les enfants âgés de 5 à 11 ans étaient une douleur au site d'injection ($> 70\%$), une fatigue ($> 40\%$), des céphalées ($> 30\%$), des myalgies, des frissons, une rougeur et un gonflement au site d'injection ($> 10\%$).

Adolescents âgés de 12 à 15 ans – après 2 doses

Dans une analyse du suivi à long terme de la sécurité dans l'étude 2, 2 260 adolescents (1 131 vaccinés par Comirnaty et 1 129 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 12 à 15 ans. Parmi ces derniers, 1 559 adolescents (786 vaccinés par Comirnaty et 773 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant ≥ 4 mois après avoir reçu la seconde dose.

Le profil de sécurité global de Comirnaty chez les adolescents de 12 à 15 ans a été similaire à celui observé chez les participants âgés de 16 ans et plus. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les adolescents de 12 à 15 ans ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection ($> 90\%$), une fatigue et des céphalées ($> 70\%$), des myalgies et des frissons ($> 40\%$), des arthralgies et une fièvre ($> 20\%$).

Participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

Durant l'étude 2, un total de 22 026 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu au moins 1 dose de Comirnaty 30 microgrammes et un total de 22 021 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu un

placebo (dont 138 et 145 adolescents de 16 ou 17 ans, dans les groupes vaccin et placebo respectivement). Un total de 20 519 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu 2 doses de Comirnaty.

Au moment de l'analyse de l'étude 2, à la date du 13 mars 2021 où les données ont cessé d'être prises en compte concernant les participants suivis en double aveugle, contrôlés contre placebo jusqu'à la date de levée de l'aveugle, un total de 25 651 (58,2 %) participants (13 031 vaccinés par Comirnaty et 12 620 ayant reçu le placebo) âgés de 16 ans et plus ont été suivis pendant ≥ 4 mois après la seconde dose. Parmi ces derniers, un total de 15 111 participants (7 704 vaccinés par Comirnaty et 7 407 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 16 à 55 ans et un total de 10 540 (5 327 vaccinés par Comirnaty et 5 213 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 56 ans et plus.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 16 ans et plus ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 50 %), des myalgies (> 40 %) et des frissons (> 30 %), des arthralgies (> 20 %), une fièvre et un gonflement au site d'injection (> 10 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère ou modérée et se sont résolus en quelques jours après la vaccination. Une moindre fréquence de la réactogénicité a été observée chez les sujets les plus âgés.

Le profil de sécurité chez les 545 participants âgés de 16 ans et plus ayant reçu Comirnaty et séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion était identique à celui observé dans le reste de la population.

Participants âgés de 12 ans et plus – après la dose de rappel

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 306 adultes âgés de 18 à 55 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination par Comirnaty, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 6 mois environ (intervalle : 4,8 à 8,0 mois) après la deuxième dose. Globalement, à la date de l'analyse des données (22 novembre 2021), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 8,3 mois (intervalle : 1,1 à 8,5 mois) et 301 participants avaient été suivis pendant ≥ 6 mois après la dose de rappel.

Le profil de sécurité global de la dose de rappel a été similaire à celui observé après les 2 premières doses. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 18 à 55 ans, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 40 %), des myalgies (> 30 %), des frissons et des arthralgies (> 20 %).

Dans l'étude 4, une étude contrôlée contre placebo portant sur la dose de rappel, des participants âgés de 16 ans et plus recrutés dans l'étude 2 ont reçu une dose de rappel de Comirnaty (5 081 participants) ou un placebo (5 044 participants) au moins 6 mois après la deuxième dose de Comirnaty. Globalement, à la date de l'analyse des données (8 février 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 2,8 mois (intervalle : 0,3 à 7,5 mois) après la dose de rappel pendant la phase de suivi en aveugle contrôlée contre placebo. Parmi ces derniers, 1 281 participants (895 vaccinés par Comirnaty et 386 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant ≥ 4 mois après la dose de rappel. Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 825 adolescents âgés de 12 à 15 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination par Comirnaty, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 11,2 mois environ (intervalle : 6,3 à 20,1 mois) après la deuxième dose. Globalement, d'après les données recueillies jusqu'à la date de l'analyse (3 novembre 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 9,5 mois (intervalle : 1,5 à 10,7 mois). Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

Dose de rappel après une primo-vaccination par un autre vaccin autorisé contre la COVID-19

Dans 5 études indépendantes sur l'utilisation d'une dose de rappel de Comirnaty chez des personnes qui avaient reçu une primo-vaccination complète par un autre vaccin autorisé contre la COVID-19

(dose de rappel hétérologue), aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié.

Version de Comirnaty adaptée à Omicron

Enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après une dose de rappel (quatrième dose)

Dans un sous-groupe de l'étude 6 (phase 3), 113 participants âgés de 5 à 11 ans qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes) 2,6 à 8,5 mois après avoir reçu la troisième dose. Pour les participants ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, la durée de suivi médiane a été d'au moins 1,6 mois.

Le profil de sécurité global de la dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a été similaire à celui observé après 3 doses. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 5 à 11 ans, étaient une douleur au site d'injection (> 60 %), une fatigue (> 40 %), des céphalées (> 20 %) et des myalgies (> 10 %).

Participants âgés de 12 ans et plus – après une dose de rappel de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quatrième dose)

Dans un sous-groupe de l'étude 5 (phase 2/3), 107 participants âgés de 12 à 17 ans, 313 participants âgés de 18 à 55 ans et 306 participants âgés de 56 ans et plus qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammes) 5,4 à 16,9 mois après avoir reçu la troisième dose. Pour les participants ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, la durée de suivi médiane a été d'au moins 1,5 mois.

Le profil de sécurité global de la dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a été similaire à celui observé après 3 doses. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 12 ans et plus, étaient une douleur au site d'injection (> 60 %), une fatigue (> 50 %), des céphalées (> 40 %), des myalgies (> 20 %), des frissons (> 10 %) et des arthralgies (> 10 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans les études cliniques sur Comirnaty et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans le cadre de la surveillance de Comirnaty après l'autorisation chez les personnes âgées de 5 ans et plus.

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont présentés ci-dessous par catégories de fréquence, définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty et de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans le cadre de la surveillance de Comirnaty après l'autorisation chez les personnes âgées de 5 ans et plus

| Classe de système d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|---|------------------------|---|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Fréquent | Lymphadénopathie ^a |
| Affections du système immunitaire | Peu fréquent | Réactions d'hypersensibilité (par exemple : rash, prurit, urticaire ^b , angio-œdème ^b) |
| | Fréquence indéterminée | Anaphylaxie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Peu fréquent | Diminution de l'appétit |
| Affections psychiatriques | Peu fréquent | Insomnies |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Céphalées |
| | Peu fréquent | Sensations vertigineuses ^d ; léthargie |
| | Rare | Paralysie faciale périphérique aiguë ^c |

| | | |
|---|------------------------|---|
| | Fréquence indéterminée | Paresthésie ^d ; hypoesthésie ^d |
| Affections cardiaques | Très rare | Myocardite ^d ; péricardite ^d |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée ^d |
| | Fréquent | Nausées ; vomissements ^d |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent | Hyperhydrose, sueurs nocturnes |
| | Fréquence indéterminée | Érythème polymorphe ^d |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Très fréquent | Arthralgies ; myalgies |
| | Peu fréquent | Douleur dans les extrémités ^e |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Fréquence indéterminée | Saignements menstruels importants ⁱ |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; fièvre ^f ; gonflement au site d'injection |
| | Fréquent | Rougeur au site d'injection ^h |
| | Peu fréquent | Asthénie ; malaise ; prurit au site d'injection |
| | Fréquence indéterminée | Gonflement étendu d'un membre vacciné ^d ; gonflement du visage ^g |

- Chez les participants âgés de 5 ans et plus, une fréquence plus élevée de la lymphadénopathie a été rapportée après la dose de rappel ($\leq 2,8\%$) qu'après les doses de primo-vaccination ($\leq 0,9\%$).
- La fréquence dans laquelle l'urticaire et l'angio-œdème ont été classés est « rare ».
- Sur la période de suivi de la sécurité de l'essai clinique jusqu'au 14 novembre 2020, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) a été rapportée chez quatre participants dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19. La paralysie faciale est apparue le jour 37 après la première dose (ce participant n'a pas reçu la dose 2) et les jours 3, 9 et 48 après la dose 2. Aucun cas de paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) n'a été rapporté dans le groupe placebo.
- Effets indésirables identifiés après l'autorisation.
- Fait référence au bras dans lequel le vaccin a été administré.
- Une fréquence plus élevée de la fièvre a été observée après la seconde dose par comparaison avec la première dose.
- Des cas de gonflement du visage chez les personnes vaccinées ayant reçu des injections de produits de comblement dermique ont été signalés lors de la phase post-commercialisation.
- La rougeur au site d'injection est survenue plus fréquemment (très fréquente) chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.
- La plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire.

Description de certains effets indésirables

Myocardite et péricardite

Le risque accru de myocardite après vaccination par Comirnaty est plus élevé chez les hommes plus jeunes (voir rubrique 4.4).

L'excès de risque chez les hommes plus jeunes après la seconde dose de Comirnaty a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré qu'au cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 0,265 (IC à 95 % : 0,255 - 0,275) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 0,56 (IC à 95 % : 0,37 - 0,74) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées.

Des données limitées semblent indiquer que le risque de myocardite et de péricardite après vaccination par Comirnaty est plus faible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans que chez les adolescents de 12 à 17 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V, en précisant le numéro de lot, s'il est disponible.

4.9 Surdosage

Des données concernant le surdosage sont disponibles, 52 participants inclus dans l'essai clinique ayant reçu 58 microgrammes de Comirnaty en raison d'une erreur de dilution. Ces participants vaccinés n'ont pas signalé d'augmentation de la réactogénicité ou des effets indésirables.

En cas de surdosage, une surveillance des fonctions vitales et un traitement symptomatique éventuel sont recommandés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccins, vaccins viraux, Code ATC : J07BN01

Mécanisme d'action

L'ARN messager à nucléoside modifié contenu dans Comirnaty est formulé dans des nanoparticules lipidiques, permettant de délivrer l'ARN non 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 enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après une dose de rappel (quatrième dose)

Dans le cadre de l'analyse d'un sous-groupe de l'étude 6, 103 participants âgés de 5 à 11 ans qui avaient déjà reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination et une dose de rappel de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Les résultats incluent les données d'immunogénicité issues d'un sous-groupe comparateur de participants âgés de 5 à 11 ans qui ont reçu 3 doses de Comirnaty au cours de l'étude 3. Parmi les participants âgés de 5 à 11 ans ayant reçu une quatrième dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et les participants âgés de 5 à 11 ans ayant reçu une troisième dose de Comirnaty, 57,3 % et 58,4 % étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion, respectivement.

La réponse immunitaire, 1 mois après la dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, a généralement engendré des titres d'anticorps neutralisants spécifiques à Omicron BA.4/BA.5 similaires aux titres observés dans le groupe comparateur ayant reçu 3 doses de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a également engendré des titres d'anticorps neutralisants spécifiques à la souche de référence similaires aux titres observés dans le groupe comparateur.

Les résultats relatifs à l'immunogénicité du vaccin après la dose de rappel chez les participants âgés de 5 à 11 ans sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Étude 6 – ratio des moyennes géométriques des titres et moyenne géométrique des titres – participants avec ou sans signe d'infection – âgés de 5 à 11 ans – population évaluable pour l'immunogénicité

| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 | Moment du prélèvement ^a | Groupe de vaccination (selon l'affectation/la randomisation) | | | | |
|---|------------------------------------|---|--|--|--|--|
| | | Étude 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgrammes Dose 4 et 1 mois après la dose 4 | | Étude 3 Comirnaty 10 microgrammes Dose 3 et 1 mois après la dose 3 | | Étude 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgrammes |
| | | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | RMG ^d (IC à 95 % ^d) |
| Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^e | Avant la vaccination | 102 | 488,3 (361,9 ; 658,8) | 112 | 248,3 (187,2 ; 329,5) | - |
| | 1 mois | 102 | 2 189,9 (1 742,8 ; 2 751,7) | 113 | 1 393,6 (1 175,8 ; 1 651,7) | 1,12 (0,92 ; 1,37) |
| Souche de référence - NT50 (titre) ^e | Avant la vaccination | 102 | 2 904,0 (2 372,6 ; 3 554,5) | 113 | 1 323,1 (1 055,7 ; 1 658,2) | - |
| | 1 mois | 102 | 8 245,9 (7 108,9 ; 9 564,9) | 113 | 7 235,1 (6 331,5 ; 8 267,8) | - |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; MC = moindres carrés ; fixant la protéine N = fixant la nucléoprotéine du SARS-CoV-2 ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

- Moment défini par le protocole pour le prélèvement de l'échantillon sanguin.
- n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué au moment prévu pour le prélèvement.
- Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en 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 $0,5 \times LIQ$.
- Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentiant 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.
- Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4/BA.5).

Immunogénicité chez les participants âgés de 12 ans et plus – après une dose de rappel (quatrième dose)

Dans le cadre de l'analyse d'un sous-groupe de l'étude 5, 105 participants âgés de 12 à 17 ans, 297 participants âgés de 18 à 55 ans et 286 participants âgés de 56 ans et plus qui avaient déjà reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination et une dose de rappel de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Parmi les participants âgés de 12 à 17 ans, de 18 à 55 ans et de 56 ans et plus, 75,2 %, 71,7 % et 61,5 % étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion, respectivement.

Les analyses des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) dirigés contre Omicron BA.4-5 et contre la souche de référence, chez les participants âgés de 56 ans et plus ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 au cours de l'étude 5, par comparaison avec un sous-groupe de participants de l'étude 4 ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty, ont démontré la supériorité de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 par rapport à Comirnaty sur la base du ratio des moyennes géométriques des titres (RMG) et sa non-infériorité sur la base des taux de réponse sérologique, s'agissant de la réponse contre Omicron BA.4-5, ainsi que la non-infériorité de la réponse immunitaire contre la souche de référence sur la base du RMG (tableau 3).

Les analyses des NT50 dirigés contre Omicron BA.4/BA.5, chez les participants âgés de 18 à 55 ans par comparaison avec les participants âgés de 56 ans et plus ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 au cours de l'étude 5, ont démontré la non-infériorité de la réponse contre Omicron BA.4-5 chez les participants âgés de 18 à 55 ans par rapport aux participants âgés de 56 ans et plus, sur la base du RMG aussi bien que de la différence entre les taux de réponse sérologique (tableau 3).

L'étude a également évalué le niveau de NT50 dirigés contre le variant Omicron BA.4-5 du SARS-CoV-2 et contre les souches de référence avant la vaccination et 1 mois après la vaccination des participants ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) (tableau 4).

Tableau 3. MGT du SARS-CoV-2 (NT50) et différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique 1 mois après la vaccination – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dans l'étude 5 et Comirnaty dans le sous-groupe de l'étude 4 – participants avec ou sans signe d'infection par le SARS-CoV-2 – population évaluable pour l'immunogénicité

| MGT du SARS-CoV-2 (NT50) 1 mois après la vaccination | | | | | | | | |
|---|---|--|----------------|--|------------------------------------|--|---|---|
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 | Étude 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 | | | | Sous-groupe de l'étude 4 Comirnaty | | Comparaison entre les groupes d'âge | Comparaison entre les groupes de vaccination |
| | 18 à 55 ans | | 56 ans et plus | | 56 ans et plus | | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 à 55 ans/ ≥ 56 ans | ≥ 56 ans Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty |
| | n ^a | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | n ^a | MGT ^b (IC à 95 % ^b) | n ^a | MGT ^b (IC à 95 % ^b) | RMG ^c (IC à 95 % ^c) | RMG ^c (IC à 95 % ^c) |
| Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d | 297 | 4 455,9 (3 851,7 ; 5 154,8) | 284 | 4 158,1 (3 554,8 ; 4 863,8) | 282 | 938,9 (802,3 ; 1 098,8) | 0,98 (0,83 ; 1,16) ^e | 2,91 (2,45 ; 3,44) ^f |
| Souche de référence – NT50 (titre) ^d | - | - | 286 | 16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4) | 289 | 10 415,5 (9 366,7 ; 11 581,8) | - | 1,38 (1,22 ; 1,56) ^g |
| Différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique 1 mois après la vaccination | | | | | | | | |
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 | | | | Sous-groupe de l'étude 4 Comirnaty | | Comparaison entre les groupes d'âge | Comparaison entre les groupes de vaccination ≥ 56 ans |
| | 18 à 55 ans | | 56 ans et plus | | 56 ans et plus | | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 à 55 ans/ ≥ 56 ans | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty |
| | N ^h | n ⁱ (%) (IC à 95 % ^k) | N ^h | n ⁱ (%) (IC à 95 % ^k) | N ^h | n ⁱ (%) (IC à 95 % ^j) | Différence ^k (IC à 95 % ^l) | Différence ^k (IC à 95 % ^l) |

| | | | | | | | | |
|--|-----|-----------------------------|-----|-----------------------------|-----|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d | 294 | 180 (61,2) (55,4 ; 66,8) | 282 | 188 (66,7) (60,8 ; 72,1) | 273 | 127 (46,5) (40,5 ; 52,6) | -3,03 (-9,68 ; 3,63) ^m | 26,77 (19,59 ; 33,95) ⁿ |
|--|-----|-----------------------------|-----|-----------------------------|-----|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; MC = moindres carrés ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

Remarque : La réponse sérologique est établie sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 par rapport à l'inclusion. Si la mesure à l'inclusion est inférieure à la LIQ, une mesure post-vaccination $\geq 4 \times$ LIQ est considérée comme une réponse sérologique.

- a. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué au moment prévu pour le prélèvement.
- b. Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times$ LIQ.
- c. Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant les différences entre les moyennes des MC et les IC correspondants sur la base de l'analyse des titres d'anticorps neutralisants log-transformés en utilisant un modèle de régression linéaire avec pour variables le titre d'anticorps neutralisants initial (échelle logarithmique) et le groupe de vaccination ou le groupe d'âge.
- d. Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4/BA.5).
- e. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67.
- f. La supériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 1.
- g. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67 et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,8$.
- h. N = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué avant la vaccination et au moment prévu pour le prélèvement. Cette valeur est le dénominateur utilisé pour le calcul des pourcentages.
- i. n = nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment du prélèvement indiqué.
- j. IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- k. Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage.
- l. IC bilatéral basé sur la méthode de Miettinen et Nurminen, stratifié par niveau de titre d'anticorps neutralisants initial ($<$ médiane ou \geq médiane), pour la différence entre les proportions. La valeur médiane des titres d'anticorps neutralisants initiaux a été calculée sur la base des données groupées issues des 2 groupes comparateurs.
- m. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique est > -10 %.
- n. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique est > -5 %.

Tableau 4. Moyenne géométrique des titres – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, sous-groupes de l'étude 5 – avant et 1 mois après la dose de rappel (quatrième dose) – participants âgés de 12 ans et plus – avec ou sans signe d'infection – population évaluable pour l'immunogénicité

| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 | Moment du prélèvement ^a | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 | | | | | |
|---|------------------------------------|-----------------------------------|---|----------------|---|----------------|---|
| | | 12 à 17 ans | | 18 à 55 ans | | 56 ans et plus | |
| | | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) |
| Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d | Avant la vaccination | 104 | 1 105,8 (835,1 ; 1 464,3) | 294 | 569,6 (471,4 ; 688,2) | 284 | 458,2 (365,2 ; 574,8) |
| | 1 mois | 105 | 8 212,8 (6 807,3 ; 9 908,7) | 297 | 4 455,9 (3 851,7 ; 5 154,8) | 284 | 4 158,1 (3 554,8 ; 4 863,8) |
| Souche de référence – NT50 (titre) ^d | Avant la vaccination | 105 | 6 863,3 (5 587,8 ; 8 430,1) | 296 | 4 017,3 (3 430,7 ; 4 704,1) | 284 | 3 690,6 (3 082,2 ; 4 419,0) |
| | 1 mois | 105 | 23 641,3 (20 473,1 ; 27 299,8) | 296 | 16 323,3 (14 686,5 ; 18 142,6) | 286 | 16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4) |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

- 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 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 $0,5 \times LIQ$.
- Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4-5).

Comirnaty

L'étude 2 est une étude d'efficacité, de sélection du candidat vaccin et de recherche de dose avec observateur en aveugle, multicentrique, internationale, de phase 1/2/3, randomisée, contrôlée contre placebo, menée chez des participants âgés de 12 ans et plus. La randomisation a été stratifiée par groupe d'âge : 12 à 15 ans, 16 à 55 ans ou 56 ans et plus, avec un minimum de 40 % de participants dans le groupe des ≥ 56 ans. Les sujets qui étaient immunodéprimés et ceux pour lesquels un diagnostic clinique ou microbiologique de COVID-19 avait été précédemment établi ont été exclus de l'étude. Les participants présentant une affection préexistante stable, c'est-à-dire ne nécessitant pas de modification significative du traitement ou une hospitalisation pour cause d'aggravation de la maladie dans les 6 semaines précédant le recrutement, ont été inclus, de même que les participants présentant une infection connue et stable par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus de l'hépatite B (VHB).

Efficacité chez les participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

Dans la partie de phase 2/3 de l'étude 2, basée sur les données collectées jusqu'au 14 novembre 2020, environ 44 000 participants ont été randomisés de façon égale, afin de recevoir 2 doses du vaccin à ARNm initialement approuvé contre la COVID-19 ou de placebo. Les analyses de l'efficacité ont inclus les participants ayant reçu leur seconde dose dans les 19 à 42 jours suivant la première dose. La majorité des participants vaccinés (93,1 %) ont reçu la seconde dose 19 à 23 jours après la première dose. Le suivi des participants est prévu sur une durée allant jusqu'à 24 mois après la dose 2, afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du vaccin contre la COVID-19. Dans l'étude clinique, pour l'administration d'un vaccin contre la grippe, il a été demandé aux participants de respecter un intervalle de 14 jours minimum avant ou après l'administration du placebo ou du vaccin à ARNm contre la COVID-19. Dans l'étude clinique, les participants ne devaient pas recevoir de produits

sanguins/plasmatiques ou d'immunoglobulines dans un intervalle minimum de 60 jours avant ou après l'administration du placebo ou du vaccin à ARNm contre la COVID-19 et ce jusqu'à la fin de l'étude.

La population pour l'analyse du critère d'évaluation primaire de l'efficacité comprenait 36 621 participants âgés de 12 ans et plus (18 242 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 18 379 dans le groupe placebo) sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 7 jours après la seconde dose. Par ailleurs, 134 participants étaient âgés de 16 ou 17 ans (66 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 68 dans le groupe placebo) et 1 616 participants étaient âgés de 75 ans et plus (804 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 812 dans le groupe placebo).

Au moment de l'analyse du critère primaire d'efficacité, les participants ont été suivis afin de surveiller l'apparition d'une COVID-19 symptomatique sur une durée totale de 2 214 personne-années pour le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et de 2 222 personne-années pour le groupe placebo.

Aucune différence clinique significative n'a été observée pour l'efficacité globale du vaccin chez les participants à risque d'évolution sévère de la COVID-19, notamment ceux présentant 1 ou plusieurs comorbidités augmentant le risque de COVID-19 sévère (par exemple, asthme, indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30 kg/m², pneumopathie chronique, diabète, hypertension).

Les informations sur l'efficacité du vaccin sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, par sous-groupe d'âge – participants sans infection antérieure avant le délai de 7 jours après la dose 2 – population évaluable pour l'efficacité (7 jours)

| Premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2 chez les participants sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2* | | | |
|---|--|---|---|
| Sous-groupe | Vaccin à ARNm contre la COVID-19 N^a = 18 198 Cas n¹^b Durée de surveillance^c (n²^d) | Placebo N^a = 18 325 Cas n¹^b Durée de surveillance^c (n²^d) | Efficacité du vaccin % (IC à 95 %)^e |
| Ensemble des participants | 8 2,214 (17 411) | 162 2,222 (17 511) | 95,0 (90,0 ; 97,9) |
| 16 à 64 ans | 7 1,706 (13 549) | 143 1,710 (13 618) | 95,1 (89,6 ; 98,1) |
| 65 ans et plus | 1 0,508 (3 848) | 19 0,511 (3 880) | 94,7 (66,7 ; 99,9) |
| 65 à 74 ans | 1 0,406 (3 074) | 14 0,406 (3 095) | 92,9 (53,1 ; 99,8) |
| 75 ans et plus | 0 0,102 (774) | 5 0,106 (785) | 100,0 (-13,1 ; 100,0) |

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une infection à COVID-19 [* Définition des cas (présence d'au moins 1 symptôme parmi les suivants) : fièvre, toux nouvellement apparue ou amplifiée, essoufflement nouvellement apparu ou amplifié, frissons, douleurs musculaires nouvellement apparues ou amplifiées, perte du goût ou de l'odorat nouvellement apparue, maux de gorge, diarrhée ou vomissements.]

* Les participants ne présentant aucun critère sérologique ou virologique (avant le délai de 7 jours après avoir reçu la dernière dose) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

a. N = nombre de participants dans le groupe indiqué.

b. n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.

- c. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- d. n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- e. L'intervalle de confiance (IC) bilatéral pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance. IC non ajusté pour tenir compte de la multiplicité.

L'efficacité du vaccin à ARNm contre la COVID-19 pour prévenir le premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, comparativement au placebo, a été de 94,6 % (intervalle de confiance à 95 % de 89,6 % à 97,6 %) chez les participants âgés de 16 ans et plus avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2.

Par ailleurs, les analyses par sous-groupes du critère primaire d'efficacité ont montré des valeurs estimées d'efficacité similaires de l'efficacité en fonction du sexe, du groupe ethnique, ainsi que chez les participants présentant des comorbidités associées à un risque élevé de COVID-19 sévère.

Des analyses actualisées de l'efficacité ont été réalisées avec des cas confirmés de COVID-19 supplémentaires qui se sont ajoutés pendant le suivi en aveugle contrôlé par placebo, ce qui représente jusqu'à 6 mois après la dose 2 dans la population de l'étude.

Les informations actualisées sur l'efficacité vaccinale sont présentées au Tableau 6.

Tableau 6. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, par sous-groupe d'âge – participants sans signe d'infection antérieure par le SARS-CoV-2* avant le délai de 7 jours après la dose 2 – population évaluable pour l'efficacité (7 jours) pendant la période de suivi contrôlée par placebo

| Sous-groupe | Vaccin à ARNm contre la COVID-19 N ^a = 20 998 Cas n1 ^b Durée de surveillance ^c (n2 ^d) | Placebo N ^a = 21 096 Cas n1 ^b Durée de surveillance ^c (n2 ^d) | Efficacité du vaccin % (IC à 95 % ^e) |
|--|--|--|--|
| Ensemble des participants ^f | 77 6,247 (20 712) | 850 6,003 (20 713) | 91,3 (89,0 ; 93,2) |
| 16 à 64 ans | 70 4,859 (15 519) | 710 4,654 (15 515) | 90,6 (87,9 ; 92,7) |
| 65 ans et plus | 7 1,233 (4 192) | 124 1,202 (4 226) | 94,5 (88,3 ; 97,8) |
| 65 à 74 ans | 6 0,994 (3 350) | 98 0,966 (3 379) | 94,1 (86,6 ; 97,9) |
| 75 ans et plus | 1 0,239 (842) | 26 0,237 (847) | 96,2 (76,9 ; 99,9) |

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une infection à COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement 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 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 7), car le nombre de cas de COVID-19 chez les participants sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 était le même que celui des participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 dans le groupe ayant reçu le vaccin à ARNm contre la COVID-19 et dans le groupe ayant reçu le placebo.

Tableau 7. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 sévère chez des participants avec ou sans infection antérieure selon la FDA (Food and Drug Administration)* après la dose 1 ou à partir de 7 jours après la dose 2 pendant le suivi contrôlé par placebo

| | Vaccin à ARNm contre la COVID-19 | Placebo | Efficacité du vaccin % |
|--------------------------------------|---|---|-----------------------------------|
| | Cas n1^a | Cas n1^a | (IC à 95 %^e) |
| | Durée de surveillance (n2^b) | Durée de surveillance (n2^b) | |
| 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 avaient reçu au moins 1 dose de vaccin à l'étude.
- e. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de la dose 1 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- f. Efficacité évaluée sur base de la population évaluable pour l'efficacité (7 jours) qui incluait l'ensemble des participants randomisés éligibles ayant toutes les doses du vaccin à l'étude, tels que randomisés dans la fenêtre prédéfinie, et n'ayant pas eu d'autres déviations importantes au protocole selon l'avis du médecin.
- g. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

Efficacité et immunogénicité chez les adolescents de 12 à 15 ans – après 2 doses

Lors d'une analyse initiale de l'étude 2 portant sur des adolescents âgés de 12 à 15 ans (avec une durée médiane de suivi de > 2 mois après la dose 2) sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas de COVID-19 n'a été rapporté parmi les 1 005 participants ayant reçu le vaccin alors que 16 cas ont été rapportés parmi les 978 ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 75,3 à 100,0). Parmi les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas n'a été rapporté chez les 1 119 participants vaccinés, tandis que 18 cas ont été rapportés chez 1 110 participants ayant reçu le placebo. Ces données indiquent également une efficacité estimée à 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 78,1 à 100,0).

Des analyses actualisées de l'efficacité ont été réalisées avec les cas supplémentaires de COVID-19 confirmés accumulés pendant la phase de suivi en aveugle, contrôlée contre placebo, représentant une période allant jusqu'à 6 mois après la dose 2 dans la population d'évaluation de l'efficacité.

D'après l'analyse actualisée de l'efficacité dans l'étude 2 chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans sans infection antérieure, aucun cas de COVID-19 n'a été rapporté parmi les 1 057 participants ayant reçu le vaccin alors que 28 cas ont été rapportés parmi les 1 030 participants ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 86,8 à 100,0) durant la période où le variant Alpha était la principale souche en circulation. Parmi les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas n'a été rapporté chez les 1 119 participants vaccinés, tandis que 30 cas ont été rapportés chez les 1 109 participants ayant reçu le placebo. Ces données indiquent également une efficacité estimée à 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 87,5 à 100,0).

Dans l'étude 2, une analyse des titres d'anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 a été réalisée 1 mois après la dose 2 dans un sous-groupe de participants randomisés qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2. Les réponses en anticorps neutralisants entre les adolescents âgés de 12 à 15 ans (n = 190) et les participants âgés de 16 à 25 ans (n = 170) ont été comparées.

Le ratio des moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps entre le groupe d'âge des 12 à 15 ans et le groupe d'âge des 16 à 25 ans était de 1,76, avec un IC bilatéral à 95 % de 1,47 à 2,10. Par conséquent, le critère de non-infériorité correspondant à un ratio fixé à 1,5, a été atteint puisque la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le ratio des moyennes géométriques (RMG) était > 0,67.

Efficacité et immunogénicité chez les enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après 2 doses

L'étude 3 est une étude de phase 1/2/3 comprenant une phase de recherche de dose vaccinale en ouvert (phase 1) et une phase d'évaluation de l'efficacité, multicentrique, internationale, randomisée, contrôlée contre placebo (solution saline), avec observateur en aveugle (phase 2/3), dans laquelle des participants âgés de 5 à 11 ans ont été inclus. La majorité (94,4 %) des sujets randomisés ont reçu la deuxième dose 19 jours à 23 jours après la première dose.

Les résultats descriptifs initiaux concernant l'efficacité du vaccin chez les enfants âgés de 5 à 11 ans sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 sont présentés dans le tableau 8. Aucun cas de COVID-19 n'a été observé dans le groupe ayant reçu le vaccin ou dans le groupe ayant reçu le placebo parmi les participants présentant des signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2.

Tableau 8. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2 : participants sans infection antérieure avant le délai de 7 jours après la dose 2 – phase 2/3 – population des enfants de 5 à 11 ans évaluables 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.

- N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.

Une analyse de l'efficacité basée sur l'hypothèse prédéfinie a été réalisée avec les cas supplémentaires de COVID-19 confirmés accumulés pendant la phase de suivi en aveugle, contrôlée contre placebo, représentant une période allant jusqu'à 6 mois après la dose 2 dans la population d'évaluation de l'efficacité.

D'après l'analyse de l'efficacité dans l'étude 3 chez les enfants âgés de 5 à 11 ans sans infection antérieure, 10 cas de COVID-19 ont été rapportés parmi les 2 703 participants ayant reçu le vaccin et 42 cas ont été rapportés parmi les 1 348 participants ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 88,2 % (intervalle de confiance à 95 % de 76,2 à 94,7) durant la période où le variant Delta était la principale souche en circulation. Parmi les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, 12 cas ont été rapportés chez les 3 018 participants vaccinés et 42 cas ont été rapportés chez les 1 511 participants ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 85,7 % (intervalle de confiance à 95 % de 72,4 à 93,2).

Dans l'étude 3, une analyse des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) contre le SARS-CoV-2 1 mois après la dose 2 dans un sous-groupe de participants sélectionnés de façon aléatoire a démontré l'efficacité par extrapolation (« immunobridging ») des réponses immunitaires en comparant les enfants de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) de la phase 2/3 de l'étude 3 aux participants âgés de 16 à 25 ans de la phase 2/3 de l'étude 2 qui ne présentaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2, remplissant les critères prédéfinis d'immunobridging aussi bien pour le ratio des moyennes géométriques des anticorps (RMG) que pour la différence entre les taux de réponse sérologique, la réponse sérologique

étant établie sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 du NT50 contre le SARS-CoV-2 par rapport à l'inclusion (avant la dose 1).

Le RMG du NT50 contre le SARS-CoV-2 1 mois après la dose 2 entre les enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) et les jeunes adultes âgés de 16 à 25 ans a été de 1,04 (IC bilatéral à 95 % : 0,93 ; 1,18). Parmi les participants sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2, 99,2 % des enfants âgés de 5 à 11 ans et 99,2 % des participants âgés de 16 à 25 ans ont présenté une réponse sérologique 1 mois après la dose 2. La différence entre les 2 groupes d'âge (enfants et jeunes adultes) s'agissant des proportions de participants ayant présenté une réponse sérologique a été de 0,0 % (IC bilatéral à 95 % : -2,0 % ; 2,2 %). Cette information est présentée dans le tableau 9.

Tableau 9. Résumé des ratios des moyennes géométriques pour le titre d'anticorps neutralisants à 50 % et différence de pourcentages de participants ayant présenté une réponse sérologique – comparaison entre les enfants âgés de 5 à 11 ans (étude 3) et les participants âgés de 16 à 25 ans (étude 2) – participants sans signe d'infection jusqu'à 1 mois après la dose 2 – sous-groupe d'immunobridging – phase 2/3 – population évaluable pour l'immunogénicité

| | | Vaccin à ARNm contre la COVID-19 | | 5 à 11 ans/ 16 à 25 ans | |
|--|------------------------------------|--|---|---|---|
| | | 10 microgrammes/ dose 5 à 11 ans N ^a = 264 | 30 microgrammes/ dose 16 à 25 ans N ^a = 253 | | |
| | Délai d'évaluation ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^e) | MGT ^c (IC à 95 % ^e) | 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 $0,5 \times$ 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 %.

Immunogénicité chez les enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après la dose de rappel

Une dose de rappel de Comirnaty a été administrée à 401 participants de l'étude 3 sélectionnés de façon aléatoire. L'efficacité de la dose de rappel chez les enfants de 5 à 11 ans est extrapolée à partir des données d'immunogénicité. L'immunogénicité de cette dose a été évaluée sur la base du NT50 contre la souche de référence du SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Les analyses des NT50 1 mois après la dose de rappel comparés à ceux mesurés avant la dose de rappel ont montré une augmentation importante des MGT chez les personnes âgées de 5 à 11 ans qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2 et la dose de rappel. Cette analyse est résumée dans le tableau 10.

Tableau 10. Résumé des moyennes géométriques des titres – NT50 – participants sans signe d'infection – phase 2/3 – groupe d'évaluation de l'immunogénicité – enfants de 5 à 11 ans – population évaluable pour l'immunogénicité

| Test | Délai de prélèvement ^a | | |
|---|--|---|---|
| | 1 mois après la dose de rappel (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 |
| | 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.

- a. Délai prévu dans le protocole pour le prélèvement des échantillons sanguins.
- b. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué lors de la dose indiquée/au moment prévu pour le prélèvement.
- c. Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times$ LIQ.

- d. Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant la différence moyenne entre les logarithmes des titres (1 mois après la dose de rappel moins 1 mois après la dose 2) et l'IC correspondant (sur la base de la distribution t de Student).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Comirnaty dans la population pédiatrique pour la prévention de la COVID-19 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicologie générale

Des rats exposés au vaccin Comirnaty par voie intramusculaire (3 injections de la dose humaine, à une semaine d'intervalle, conduisant à des niveaux d'exposition plus élevés chez le rat du fait des différences de poids corporel) ont présenté des œdèmes et érythèmes au site d'injection, des augmentations des globules blancs (notamment des basophiles et éosinophiles) caractéristiques d'une réponse inflammatoire, ainsi qu'une vacuolisation des hépatocytes de la région portale sans signe de lésion hépatique associé. Tous les effets ont été réversibles.

Génotoxicité/cancérogénicité

Aucune étude de génotoxicité ou de cancérogénicité n'a été réalisée. Il n'est pas attendu que les composants du vaccin (lipides et ARNm) présentent un potentiel génotoxique.

Toxicité sur la reproduction

La toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement a été évaluée chez le rat dans une étude de toxicologie combinée sur la fertilité et le développement, durant laquelle des rates ont été exposées au vaccin Comirnaty, par voie intramusculaire, avant l'accouplement et durant la gestation (4 injections de la dose humaine induisant des niveaux d'exposition plus élevés chez le rat du fait des différences de poids corporel, s'étalant depuis le jour 21 avant l'accouplement jusqu'au jour 20 de la gestation). Une réponse en anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2 était présente avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'étude, au jour 21 post-natal, et également chez les fœtus et chez la progéniture au 21^e jour post-natal.

Il n'a pas été observé d'effet lié au vaccin sur la fertilité des femelles, la gestation ou le développement de l'embryon/fœtus ou de la progéniture. Il n'y a pas de donnée disponible concernant le transfert placentaire du vaccin Comirnaty ou son excrétion dans le lait maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315)

2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)

1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)

Cholestérol

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

Flacon congelé

18 mois en cas de conservation entre -90 °C et -60 °C.

Le vaccin sera reçu congelé entre -90 °C et -60 °C. Lors de sa réception, le vaccin congelé peut être conservé entre -90 °C et -60 °C ou entre 2 °C et 8 °C.

Flacons unidoses

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons unidoses de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 2 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Flacons multidoses

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons multidoses de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 6 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Flacon décongelé

Peut être conservé et transporté pendant 10 semaines entre 2 °C et 8 °C dans la limite des 18 mois de conservation.

- Lorsque le vaccin est placé à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservé, la nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur et le vaccin doit être utilisé avant cette nouvelle date de péremption ou être éliminé. L'ancienne date de péremption doit être barrée.
- Si le vaccin est reçu à une température de 2 °C à 8 °C, il doit être conservé entre 2 °C et 8 °C. La date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur doit alors avoir été mise à jour pour tenir compte de la nouvelle date de péremption correspondant à la conservation au réfrigérateur et l'ancienne date de péremption doit avoir été barrée.

Avant utilisation, les flacons non ouverts peuvent être conservés pendant un maximum de 12 heures entre 8 °C et 30 °C.

Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Gestion des écarts de température pendant la conservation au réfrigérateur :

- Les données de stabilité indiquent que le flacon non ouvert reste stable sur une durée allant jusqu'à 10 semaines lorsqu'il est conservé à des températures de -2 °C à 2 °C, dans la limite des 10 semaines de conservation entre 2° C et 8 °C.
- Les données de stabilité indiquent que le flacon peut être conservé pendant un maximum de 24 heures à des températures de 8 °C à 30 °C, dont un maximum de 12 heures après la première ponction.

Ces informations visent uniquement à orienter les professionnels de santé en cas d'un écart temporaire de température.

Flacon ouvert

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 12 heures entre 2 °C et 30 °C, en tenant compte d'une durée de transport maximale de 6 heures. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture permette d'exclure tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. À défaut d'une utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Durant la conservation, limiter autant que possible l'exposition à l'éclairage intérieur et éviter toute exposition à la lumière directe du soleil et aux rayons ultraviolets.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation et première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La dispersion de Comirnaty Omicron XBB.1.5 est fournie dans un flacon transparent de 2 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc synthétique bromobutyle) et d'un couvercle bleu amovible en plastique avec opercule en aluminium.

Un flacon unidosé contient 1 dose de 0,3 mL (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Un flacon multidose (2,25 mL) contient 6 doses de 0,3 mL (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Présentation des flacons unidoses : 10 flacons.

Présentation des flacons multidoses : 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty Omicron XBB.1.5 doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la solution préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique bleu** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 microgrammes)/dose dispersion injectable** (enfants de 5 à 11 ans).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.

- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
 - Flacons unidoses : pour une boîte de 10 flacons unidoses, la décongélation pourra prendre 2 heures.
 - Flacons multidoses : pour une boîte de 10 flacons multidoses, la décongélation pourra prendre 6 heures.
- Lorsque les flacons sont placés à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservés, la date de péremption doit être actualisée sur l'emballage.
- Les flacons non ouverts peuvent être **conservés pendant un maximum de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C**, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP).
- Les flacons congelés peuvent également être décongelés individuellement à une température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes.
- Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 12 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C. Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Préparation des doses de 0,3 mL

- Mélanger délicatement en retournant les flacons à 10 reprises avant utilisation. Ne pas secouer.
- Avant le mélange, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Après le mélange, le vaccin doit avoir l'aspect d'une dispersion limpide à légèrement opalescente, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
- Vérifier si le flacon est un flacon unidosé ou un flacon multidosé et suivre les instructions de manipulation correspondantes ci-dessous :
 - Flacons unidoses
 - Prélever une dose unique de 0,3 mL de vaccin.
 - Jeter le flacon et la solution résiduelle.
 - Flacons multidoses
 - Les flacons multidoses contiennent 6 doses de 0,3 mL chacune.
 - En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
 - Prélever 0,3 mL de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pour les enfants âgés de 5 à 11 ans.

Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 6 doses d'un flacon unique. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres. Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique.

- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Noter la date/l'heure correspondante sur le flacon. Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la première ponction.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Allemagne
Tél. : +49 6131 9084-0
Fax : +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Flacons unidoses

EU/1/20/1528/022

Flacons multidoses

EU/1/20/1528/023

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 décembre 2020

Date du dernier renouvellement : 10 octobre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le médicament est fourni dans un flacon multidose avec un couvercle bordeaux et doit être dilué avant utilisation.

Un flacon (0,4 mL) contient 10 doses de 0,2 mL après dilution (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Une dose (0,2 mL) contient 3 microgrammes de raxtozinaméran, un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).

Le raxtozinaméran est un ARN messenger (ARNm) simple brin à coiffe en 5' produit à l'aide d'une transcription *in vitro* sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes et codant pour la protéine Spike (S) virale du SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion à diluer pour dispersion injectable (stérile).

Le vaccin est une dispersion congelée de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 4 ans qui n'ont pas encore reçu de primo-vaccination complète contre la COVID-19 et n'ont pas d'antécédents d'infection par le SARS-CoV-2

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammes/dose doit être administré par voie intramusculaire, après dilution, selon un schéma de primo-vaccination en 3 doses (de 0,2 mL chacune). Il est recommandé d'administrer la seconde dose 3 semaines après la première dose, puis d'administrer la troisième dose au moins 8 semaines après la seconde 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 3 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 ou qui ont des antécédents d'infection par le SARS-CoV-2

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammes/dose doit être administré par voie intramusculaire, après dilution, en une dose unique de 0,2 mL chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans.

Chez les personnes qui ont déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Enfants sévèrement immunodéprimés âgés de 6 mois à 4 ans

Des doses supplémentaires peuvent être administrées chez les personnes sévèrement immunodéprimées, conformément aux recommandations nationales (voir rubrique 4.4).

Interchangeabilité

Pour la primo-vaccination, il est possible d'utiliser Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ou Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ou une combinaison des différents vaccins), 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

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les enfants âgés de 5 à 11 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de ces autres formulations.

La sécurité et l'efficacité du vaccin chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable doit être administré par voie intramusculaire après dilution (voir rubrique 6.6).

Après dilution, les flacons de Comirnaty Omicron XBB.1.5 contiennent 10 doses de 0,2 mL de vaccin. Pour extraire 10 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 de 10 doses d'un flacon unique. Indépendamment du type de seringue et d'aiguille :

- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Ne pas regrouper les résidus de solution provenant de plusieurs flacons.

Chez les nourrissons âgés de 6 à moins de 12 mois, il est recommandé d'effectuer l'injection dans la face antérolatérale de la cuisse. Chez les enfants âgés de 1 an et plus, il est recommandé d'effectuer l'injection dans la face antérolatérale de la cuisse ou dans le muscle deltoïde.

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.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés. Il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné en cas de survenue d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Il est recommandé de surveiller attentivement les sujets vaccinés pendant au moins 15 minutes après la vaccination. Aucune dose supplémentaire du vaccin ne doit être administrée chez les personnes ayant présenté une réaction anaphylactique après une précédente dose de Comirnaty.

Myocardite et péricardite

Il existe un risque accru de myocardite et de péricardite après vaccination par Comirnaty. Ces pathologies peuvent se développer en l'espace de quelques jours seulement après la vaccination et sont survenues principalement dans les 14 jours. Elles ont été observées plus souvent après la seconde vaccination, et plus souvent chez des hommes plus jeunes (voir rubrique 4.8). Les données disponibles indiquent que la plupart des cas se sont résolus. Certains cas ont nécessité un soin médical intensif et des cas d'issue fatale ont été observés.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite. Les sujets vaccinés (parents ou aidants inclus) doivent être informés qu'ils doivent immédiatement consulter un médecin s'ils développent des symptômes révélateurs d'une myocardite ou d'une péricardite, tels que des douleurs thoraciques (aiguës et persistantes), un essoufflement ou des palpitations après la vaccination.

Les professionnels de santé doivent consulter des conseils et/ou des spécialistes pour diagnostiquer et traiter cette affection.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, dont des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress (sensation vertigineuse, palpitations, augmentation de la fréquence cardiaque, modifications de la pression artérielle, paresthésie, hypoesthésie et transpiration, par exemple) peuvent survenir lors de l'acte vaccinal. Les réactions liées au stress sont transitoires et disparaissent spontanément. Les personnes doivent être informées qu'elles doivent consulter le médecin vaccinateur si elles développent de tels symptômes. Il est important que des précautions soient prises afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Affections concomitantes

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une affection fébrile sévère aiguë ou une infection aiguë. La présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre peu élevée ne doit pas retarder la vaccination.

Thrombopénie et troubles de la coagulation

Comme pour les autres injections intramusculaires, le vaccin devra être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation (hémophilie, par exemple) car un saignement ou une ecchymose peut survenir après administration intramusculaire chez ces personnes.

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être diminuée chez les sujets immunodéprimés.

Durée de protection

La durée de protection conférée par le vaccin n'est pas établie et est toujours en cours d'évaluation dans les essais cliniques.

Limites de l'efficacité du vaccin

Comme avec tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées par Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne soient pas toutes protégées. Un délai de 7 jours après la vaccination peut être nécessaire avant que les personnes vaccinées soient protégées de façon optimale.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante de Comirnaty Omicron XBB.1.5 avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable n'est pas destiné à être utilisé chez les personnes âgées de plus de 5 ans.

Pour plus de précisions sur l'utilisation du vaccin chez les personnes âgées de plus de 5 ans, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit des autres formulations.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comirnaty Omicron XBB.1.5 n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules, à faire du vélo 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, à faire du vélo ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Comirnaty Omicron XBB.1.5 est extrapolée à partir des données de sécurité relatives aux précédents vaccins Comirnaty.

Comirnaty

Nourrissons âgés de 6 à 23 mois – après 3 doses

Dans une analyse de l'étude 3 (phase 2/3), 1 776 nourrissons (1 178 ayant reçu le vaccin Comirnaty 3 microgrammes initialement approuvé et 598 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 6 à 23 mois. D'après les données de la période de suivi en aveugle, contrôlé contre placebo, jusqu'à la date limite du 29 avril 2022, 570 nourrissons âgés de 6 à 23 mois ayant reçu les 3 doses du schéma de primo-vaccination (386 vaccinés par Comirnaty 3 microgrammes et 184 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant une durée médiane de 1,3 mois après la troisième dose.

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

Dans une analyse de l'étude 3 (phase 2/3), 2 750 enfants (1 835 vaccinés par Comirnaty 3 microgrammes et 915 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 2 à 4 ans. D'après les données de la période de suivi en aveugle, contrôlé contre placebo, jusqu'à la date limite du 29 avril 2022, 886 enfants âgés de 2 à 4 ans ayant reçu les 3 doses du schéma de primo-vaccination (606 vaccinés par Comirnaty 3 microgrammes et 280 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant une durée médiane de 1,4 mois après la troisième dose.

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 de Comirnaty 10 microgrammes 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 (≥ 20 %), des myalgies, des frissons et une diarrhée (> 10 %).

Enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après la dose de rappel

Un sous-groupe des participants de l'étude 3, constitué de 401 enfants âgés de 5 à 11 ans, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 10 microgrammes au moins 5 mois (intervalle : 5 à 9 mois) après un schéma de primo-vaccination complet. L'analyse du sous-groupe de l'étude 3 de phase 2/3 porte sur les données recueillies jusqu'à la date limite de prise en compte, le 22 mars 2022 (durée de suivi médiane de 1,3 mois).

Le profil de sécurité global de la dose de rappel a été similaire à celui observé après le schéma de primo-vaccination. Les effets indésirables les plus fréquents chez les enfants âgés de 5 à 11 ans étaient une douleur au site d'injection (> 70 %), une fatigue (> 40 %), des céphalées (> 30 %), des myalgies, des frissons, une rougeur et un gonflement au site d'injection (> 10 %).

Adolescents âgés de 12 à 15 ans – après 2 doses

Dans une analyse du suivi à long terme de la sécurité dans l'étude 2, 2 260 adolescents (1 131 vaccinés par Comirnaty et 1 129 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 12 à 15 ans. Parmi ces derniers, 1 559 adolescents (786 vaccinés par Comirnaty et 773 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant ≥ 4 mois après avoir reçu la seconde dose.

Le profil de sécurité global de Comirnaty chez les adolescents de 12 à 15 ans a été similaire à celui observé chez les participants âgés de 16 ans et plus. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les adolescents de 12 à 15 ans ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection (> 90 %), une fatigue et des céphalées (> 70 %), des myalgies et des frissons (> 40 %), des arthralgies et une fièvre (> 20 %).

Participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

Durant l'étude 2, un total de 22 026 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu au moins 1 dose de Comirnaty 30 microgrammes et un total de 22 021 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu un placebo (dont 138 et 145 adolescents de 16 ou 17 ans, dans les groupes vaccin et placebo respectivement). Un total de 20 519 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu 2 doses de Comirnaty.

Au moment de l'analyse de l'étude 2, à la date du 13 mars 2021 où les données ont cessé d'être prises en compte concernant les participants suivis en double aveugle, contrôlés contre placebo jusqu'à la date de levée de l'aveugle, un total de 25 651 (58,2 %) participants (13 031 vaccinés par Comirnaty et 12 620 ayant reçu le placebo) âgés de 16 ans et plus ont été suivis pendant ≥ 4 mois après la seconde dose. Parmi ces derniers, un total de 15 111 participants (7 704 vaccinés par Comirnaty et 7 407 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 16 à 55 ans et un total de 10 540 (5 327 vaccinés par Comirnaty et 5 213 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 56 ans et plus.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 16 ans et plus ayant reçu 2 doses, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 50 %), des myalgies (> 40 %) et des frissons (> 30 %), des arthralgies (> 20 %), une fièvre et un gonflement au site d'injection (> 10 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère ou modérée et se sont résolus en quelques jours après la vaccination. Une moindre fréquence de la réactogénicité a été observée chez les sujets les plus âgés.

Le profil de sécurité chez les 545 participants âgés de 16 ans et plus ayant reçu Comirnaty et séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion était identique à celui observé dans le reste de la population.

Participants âgés de 12 ans et plus – après la dose de rappel

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 306 adultes âgés de 18 à 55 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination par Comirnaty, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 6 mois environ (intervalle : 4,8 à 8,0 mois) après la deuxième dose. Globalement, à la date de l'analyse des données (22 novembre 2021), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 8,3 mois (intervalle : 1,1 à 8,5 mois) et 301 participants avaient été suivis pendant ≥ 6 mois après la dose de rappel.

Le profil de sécurité global de la dose de rappel a été similaire à celui observé après les 2 premières doses. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 18 à 55 ans, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 40 %), des myalgies (> 30 %), des frissons et des arthralgies (> 20 %).

Dans l'étude 4, une étude contrôlée contre placebo portant sur la dose de rappel, des participants âgés de 16 ans et plus recrutés dans l'étude 2 ont reçu une dose de rappel de Comirnaty (5 081 participants) ou un placebo (5 044 participants) au moins 6 mois après la deuxième dose de Comirnaty. Globalement, à la date de l'analyse des données (8 février 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 2,8 mois (intervalle : 0,3 à 7,5 mois) après la dose de rappel pendant la phase de suivi en aveugle contrôlée contre placebo. Parmi ces derniers, 1 281 participants (895 vaccinés par Comirnaty et 386 ayant reçu le placebo) ont été suivis pendant ≥ 4 mois après la dose de rappel. Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 825 adolescents âgés de 12 à 15 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination par Comirnaty, a reçu une dose de rappel de Comirnaty 11,2 mois environ (intervalle : 6,3 à 20,1 mois) après la deuxième dose. Globalement, d'après les données recueillies jusqu'à la date de l'analyse (3 novembre 2022), la durée médiane de suivi des participants ayant reçu une dose de rappel était de 9,5 mois (intervalle : 1,5 à 10,7 mois). Aucun nouvel effet indésirable de Comirnaty n'a été identifié.

Dose de rappel après une primo-vaccination par un autre vaccin autorisé contre la COVID-19

Dans 5 études indépendantes sur l'utilisation d'une dose de rappel de Comirnaty chez des personnes qui avaient reçu une primo-vaccination complète par un autre vaccin autorisé contre la COVID-19 (dose de rappel hétérologue), aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié (voir rubrique 5.1).

Version de Comirnaty adaptée à Omicron

Nourrissons âgés de 6 à 23 mois – après une dose de rappel (quatrième dose)

Dans un sous-groupe de l'étude 6 (phase 3), 39 participants âgés de 6 à 23 mois qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes) 2,1 à 8,6 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 1,7 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 6 à 23 mois, étaient une irritabilité (> 20 %), une diminution de l'appétit (> 10 %) et une somnolence (> 10 %).

Enfants âgés de 2 à 4 ans – après une dose de rappel (quatrième dose)

Dans un sous-groupe de l'étude 6 (phase 3), 124 participants âgés de 2 à 4 ans qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes) 2,2 à 8,6 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 1,8 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 2 à 4 ans, étaient une douleur au site d'injection (> 30 %) et une fatigue (> 20 %).

Enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après une dose de rappel (quatrième dose)

Dans un sous-groupe de l'étude 6 (phase 3), 113 participants âgés de 5 à 11 ans qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes) 2,6 à 8,5 mois après avoir reçu la troisième dose. Pour les participants ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, la durée de suivi médiane a été d'au moins 1,6 mois.

Le profil de sécurité global de la dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a été similaire à celui observé après 3 doses. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 5 à 11 ans, étaient une douleur au site d'injection (> 60 %), une fatigue (> 40 %), des céphalées (> 20 %) et des myalgies (> 10 %).

Participants âgés de 12 ans et plus – après une dose de rappel de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quatrième dose)

Dans un sous-groupe de l'étude 5 (phase 2/3), 107 participants âgés de 12 à 17 ans, 313 participants âgés de 18 à 55 ans et 306 participants âgés de 56 ans et plus qui avaient déjà reçu 3 doses de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammes) 5,4 à 16,9 mois après avoir reçu la troisième dose. Pour les participants ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, la durée de suivi médiane a été d'au moins 1,5 mois.

Le profil de sécurité global de la dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a été similaire à celui observé après 3 doses. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 12 ans et plus, étaient une douleur au site d'injection (> 60 %), une fatigue (> 50 %), des céphalées (> 40 %), des myalgies (> 20 %), des frissons (> 10 %) et des arthralgies (> 10 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans les études cliniques sur Comirnaty et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans le cadre de la surveillance de Comirnaty après l'autorisation chez les personnes âgées de 6 mois et plus.

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont présentés ci-dessous par catégories de fréquence, définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques de Comirnaty et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 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 ⁱ , prurit, urticaire, angio-œdème ^b) |
| | Fréquence indéterminée | Anaphylaxie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Peu fréquent | Diminution de l'appétit ^j |
| Affections psychiatriques | Très fréquent | Irritabilité ^k |
| | Peu fréquent | Insomnies |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Céphalées ; somnolence ^k |
| | Peu fréquent | Sensations vertigineuses ^d ; léthargie |
| | Rare | Paralysie faciale périphérique aiguë ^c |
| | Fréquence indéterminée | Paresthésie ^d ; hypoesthésie ^d |
| Affections cardiaques | Très rare | Myocardite ^d ; péricardite ^d |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Diarrhée ^d |
| | Fréquent | Nausées ; vomissements ^d |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquent | Hyperhydrose, sueurs nocturnes |
| | Fréquence indéterminée | Érythème polymorphe ^d |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Très fréquent | Arthralgies ; myalgies |
| | Peu fréquent | Douleur dans les extrémités ^e |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Fréquence indéterminée | Saignements menstruels importants ^l |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Douleur au site d'injection ; sensibilité au site d'injection ^k ; fatigue ; frissons ; fièvre ^f ; gonflement au site d'injection |
| | Fréquent | Rougeur au site d'injection ^h |
| | Peu fréquent | Asthénie ; malaise ; prurit au site d'injection |
| | Fréquence indéterminée | Gonflement étendu d'un membre vacciné ^d ; gonflement du visage ^g |

- Chez les participants âgés de 5 ans et plus, une fréquence plus élevée de la lymphadénopathie a été rapportée après la dose de rappel ($\leq 2,8\%$) qu'après les doses de primo-vaccination ($\leq 0,9\%$).
- La fréquence dans laquelle l'angio-œdème a été classé est « rare ».
- Sur la période de suivi de la sécurité de l'essai clinique jusqu'au 14 novembre 2020, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) a été rapportée chez quatre participants dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19. La paralysie faciale est apparue le jour 37 après la première dose (ce participant n'a pas reçu la dose 2) et les jours 3, 9 et 48 après la dose 2. Aucun cas de paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) n'a été rapporté dans le groupe placebo.
- Effets indésirables identifiés après l'autorisation.
- Fait référence au bras dans lequel le vaccin a été administré.

- f. Une fréquence plus élevée de la fièvre a été observée après la seconde dose par comparaison avec la première dose.
- g. 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.
- h. La rougeur au site d'injection est survenue plus fréquemment (très fréquente) chez les participants âgés de 6 mois à 11 ans.
- i. La fréquence dans laquelle le rash a été classé est « fréquent » chez les participants âgés de 6 à 23 mois.
- j. La fréquence dans laquelle la diminution de l'appétit a été classée est « très fréquent » chez les participants âgés de 6 à 23 mois.
- k. L'irritabilité, la sensibilité au site d'injection et la somnolence concernent uniquement les participants âgés de 6 à 23 mois.
- l. La plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire.

Description de certains effets indésirables

Myocardite et péricardite

Le risque accru de myocardite après vaccination par Comirnaty est plus élevé chez les hommes plus jeunes (voir rubrique 4.4).

L'excès de risque chez les hommes plus jeunes après la seconde dose de Comirnaty a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré qu'au cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 0,265 (IC à 95 % : 0,255 - 0,275) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 0,56 (IC à 95 % : 0,37 - 0,74) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées.

Des données limitées semblent indiquer que le risque de myocardite et de péricardite après vaccination par Comirnaty est plus faible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans que chez les adolescents de 12 à 17 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#), en précisant le numéro de lot, s'il est disponible.

4.9 Surdosage

Des données concernant le surdosage sont disponibles, 52 participants inclus dans l'essai clinique ayant reçu 58 microgrammes de Comirnaty en raison d'une erreur de dilution. Ces participants vaccinés n'ont pas signalé d'augmentation de la réactogénicité ou des effets indésirables.

En cas de surdosage, une surveillance des fonctions vitales et un traitement symptomatique éventuel sont recommandés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccins, vaccins viraux, Code ATC : J07BN01

Mécanisme d'action

L'ARN messager à nucléoside modifié contenu dans Comirnaty est formulé dans des nanoparticules lipidiques, permettant de délivrer l'ARN non répliquatif 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 nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans – après une dose de rappel (quatrième dose)

Dans le cadre de l'analyse d'un sous-groupe de l'étude 6, 60 participants âgés de 6 mois à 4 ans ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes) après avoir reçu auparavant 3 doses de Comirnaty 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable. Les résultats incluent les données d'immunogénicité issues d'un sous-groupe comparateur de participants âgés de 6 mois à 4 ans qui ont reçu 3 doses de Comirnaty 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable au cours de l'étude 3.

Un mois après son administration, la dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes) a engendré des titres d'anticorps neutralisants spécifiques à Omicron BA.4-5 plus élevés (indépendamment du statut sérologique vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion) par rapport aux titres observés dans le groupe comparateur ayant reçu 3 doses de Comirnaty 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes) 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 6 mois à 4 ans sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Moyenne géométrique des titres – sous-groupe de l'étude 6 – participants avec ou sans signe d'infection – âgés de 6 mois à 4 ans – population évaluable pour l'immunogénicité

| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 | Groupe d'âge | Moment du prélèvement ^a | Groupe de vaccination (selon l'affectation/la randomisation) | | | |
|---|-------------------|------------------------------------|---|---|---|--|
| | | | Étude 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 microgrammes Dose 4 et 1 mois après la dose 4 | | Étude 3 Comirnaty 3 microgrammes Dose 3 et 1 mois après la dose 3 | |
| | | | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | n ^b | MGT ^c (IC à 95% ^c) |
| Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d | 6 mois à 4 ans | Avant la vaccination | 54 | 192,5 (120,4 ; 307,8) | 54 | 70,5 (51,1 ; 97,2) |
| | | 1 mois | 58 | 1 695,2 (1 151,8 ; 2 494,9) | 54 | 607,9 (431,1 ; 857,2) |
| Souche de référence - NT50 (titre) ^d | 6 mois à 4 ans | Avant la vaccination | 57 | 2 678,1 (1 913,0 ; 3 749,2) | 53 | 776,8 (536,4 ; 1 125,0) |
| | | 1 mois | 58 | 9 733,0 (7 708,2 ; 12 289,6) | 53 | 9 057,3 (7 223,4 ; 11 356,8) |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de

quantification ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

- 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 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 $0,5 \times \text{LIQ}$.
- 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 enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après une dose de rappel (quatrième dose)

Dans le cadre de l'analyse d'un sous-groupe de l'étude 6, 103 participants âgés de 5 à 11 ans qui avaient déjà reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination et une dose de rappel de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Les résultats incluent les données d'immunogénicité issues d'un sous-groupe comparateur de participants âgés de 5 à 11 ans qui ont reçu 3 doses de Comirnaty au cours de l'étude 3. Parmi les participants âgés de 5 à 11 ans ayant reçu une quatrième dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et les participants âgés de 5 à 11 ans ayant reçu une troisième dose de Comirnaty, 57,3 % et 58,4 % étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion, respectivement.

La réponse immunitaire, 1 mois après la dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, a généralement engendré des titres d'anticorps neutralisants spécifiques à Omicron BA.4/BA.5 similaires aux titres observés dans le groupe comparateur ayant reçu 3 doses de Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 a également engendré des titres d'anticorps neutralisants spécifiques à la souche de référence similaires aux titres observés dans le groupe comparateur.

Les résultats relatifs à l'immunogénicité du vaccin après la dose de rappel chez les participants âgés de 5 à 11 ans sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Étude 6 – ratio des moyennes géométriques des titres et moyenne géométrique des titres – participants avec ou sans signe d'infection – âgés de 5 à 11 ans – population évaluable pour l'immunogénicité

| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 | Moment du prélèvement ^a | Groupe de vaccination (selon l'affectation/la randomisation) | | | | |
|---|------------------------------------|---|--|--|--|--|
| | | Étude 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgrammes Dose 4 et 1 mois après la dose 4 | | Étude 3 Comirnaty 10 microgrammes Dose 3 et 1 mois après la dose 3 | | Étude 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgrammes |
| | | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | RMG ^d (IC à 95 % ^d) |
| Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^e | Avant la vaccination | 102 | 488,3 (361,9 ; 658,8) | 112 | 248,3 (187,2 ; 329,5) | - |
| | 1 mois | 102 | 2 189,9 (1 742,8 ; 2 751,7) | 113 | 1 393,6 (1 175,8 ; 1 651,7) | 1,12 (0,92 ; 1,37) |
| Souche de référence - NT50 (titre) ^e | Avant la vaccination | 102 | 2 904,0 (2 372,6 ; 3 554,5) | 113 | 1 323,1 (1 055,7 ; 1 658,2) | - |
| | 1 mois | 102 | 8 245,9 (7 108,9 ; 9 564,9) | 113 | 7 235,1 (6 331,5 ; 8 267,8) | - |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; MC = moindres carrés ; fixant la protéine N = fixant la nucléoprotéine du SARS-CoV-2 ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

- Moment défini par le protocole pour le prélèvement de l'échantillon sanguin.

- 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 % ont été calculés en exponentialisant les différences entre les moyennes des MC pour le test et les IC correspondants sur la base de l'analyse des résultats de test log-transformés en utilisant un modèle de régression linéaire avec les titres d'anticorps neutralisants initiaux log-transformés, le statut infectieux post-inclusion et le groupe de vaccination comme covariables.
- e. Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4/BA.5).

Immunogénicité chez les participants âgés de 12 ans et plus – après une dose de rappel (quatrième dose)

Dans le cadre de l'analyse d'un sous-groupe de l'étude 5, 105 participants âgés de 12 à 17 ans, 297 participants âgés de 18 à 55 ans et 286 participants âgés de 56 ans et plus qui avaient déjà reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination et une dose de rappel de Comirnaty ont reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Parmi les participants âgés de 12 à 17 ans, de 18 à 55 ans et de 56 ans et plus, 75,2 %, 71,7 % et 61,5 % étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion, respectivement.

Les analyses des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) dirigés contre Omicron BA.4-5 et contre la souche de référence, chez les participants âgés de 56 ans et plus ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 au cours de l'étude 5, par comparaison avec un sous-groupe de participants de l'étude 4 ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty, ont démontré la supériorité de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 par rapport à Comirnaty sur la base du ratio des moyennes géométriques des titres (RMG) et sa non-infériorité sur la base des taux de réponse sérologique, s'agissant de la réponse contre Omicron BA.4-5, ainsi que la non-infériorité de la réponse immunitaire contre la souche de référence sur la base du RMG (tableau 4).

Les analyses des NT50 dirigés contre Omicron BA.4/BA.5, chez les participants âgés de 18 à 55 ans par comparaison avec les participants âgés de 56 ans et plus ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 au cours de l'étude 5, ont démontré la non-infériorité de la réponse contre Omicron BA.4-5 chez les participants âgés de 18 à 55 ans par rapport aux participants âgés de 56 ans et plus, sur la base du RMG aussi bien que de la différence entre les taux de réponse sérologique (tableau 4).

L'étude a également évalué le niveau de NT50 dirigés contre le variant Omicron BA.4-5 du SARS-CoV-2 et contre les souches de référence avant la vaccination et 1 mois après la vaccination des participants ayant reçu une dose de rappel (quatrième dose) (tableau 5).

Tableau 4. MGT du SARS-CoV-2 (NT50) et différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique 1 mois après la vaccination – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dans l'étude 5 et Comirnaty dans le sous-groupe de l'étude 4 – participants avec ou sans signe d'infection par le SARS-CoV-2 – population évaluable pour l'immunogénicité

| MGT du SARS-CoV-2 (NT50) 1 mois après la vaccination | | | | | | | | |
|---|---|---|----------------|---|---------------------------------------|---|---|---|
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 | Étude 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 | | | | Sous-groupe de l'étude 4 Comirnaty | | Comparaison entre les groupes d'âge | Comparaison entre les groupes de vaccination |
| | 18 à 55 ans | | 56 ans et plus | | 56 ans et plus | | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 à 55 ans/ ≥ 56 ans | ≥ 56 ans Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty |
| | n ^a | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | n ^a | MGT ^b (IC à 95 % ^b) | n ^a | MGT ^b (IC à 95 % ^b) | RMG ^c (IC à 95 % ^c) | RMG ^c (IC à 95 % ^c) |
| Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d | 297 | 4 455,9 (3 851,7 ; 5 154,8) | 284 | 4 158,1 (3 554,8 ; 4 863,8) | 282 | 938,9 (802,3 ; 1 098,8) | 0,98 (0,83 ; 1,16) ^e | 2,91 (2,45 ; 3,44) ^f |
| Souche de référence – NT50 (titre) ^d | - | - | 286 | 16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4) | 289 | 10 415,5 (9 366,7 ; 11 581,8) | - | 1,38 (1,22 ; 1,56) ^g |
| Différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique 1 mois après la vaccination | | | | | | | | |
| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 | | | | Sous-groupe de l'étude 4 Comirnaty | | Comparaison entre les groupes d'âge | Comparaison entre les groupes de vaccination |
| | 18 à 55 ans | | 56 ans et plus | | 56 ans et plus | | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 à 55 ans/ ≥ 56 ans | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty |
| | N ^h | n ⁱ (%) (IC à 95 % ^k) | N ^h | n ⁱ (%) (IC à 95 % ^k) | N ^h | n ⁱ (%) (IC à 95 % ^j) | Différence ^k (IC à 95 % ^l) | Différence ^k (IC à 95 % ^l) |
| Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d | 294 | 180 (61,2) (55,4 ; 66,8) | 282 | 188 (66,7) (60,8 ; 72,1) | 273 | 127 (46,5) (40,5 ; 52,6) | -3,03 (-9,68 ; 3,63) ^m | 26,77 (19,59 ; 33,95) ⁿ |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; MC = moindres carrés ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

Remarque : La réponse sérologique est établie sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 par rapport à l'inclusion. Si la mesure à l'inclusion est inférieure à la LIQ, une mesure post-vaccination $\geq 4 \times$ LIQ est considérée comme une réponse sérologique.

- 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 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 $0,5 \times$ LIQ.

- c. Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant les différences entre les moyennes des MC et les IC correspondants sur la base de l'analyse des titres d'anticorps neutralisants log-transformés en utilisant un modèle de régression linéaire avec pour variables le titre d'anticorps neutralisants initial (échelle logarithmique) et le groupe de vaccination ou le groupe d'âge.
- d. Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4/BA.5).
- e. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67.
- f. La supériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 1.
- g. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67 et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,8$.
- h. N = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué avant la vaccination et au moment prévu pour le prélèvement. Cette valeur est le dénominateur utilisé pour le calcul des pourcentages.
- i. n = nombre de participants présentant une réponse sérologique lors du test indiqué au moment du prélèvement indiqué.
- j. IC bilatéral exact basé sur la méthode de Clopper-Pearson.
- k. Différence entre les proportions, exprimée en pourcentage.
- l. IC bilatéral basé sur la méthode de Miettinen et Nurminen, stratifié par niveau de titre d'anticorps neutralisants initial ($<$ médiane ou \geq médiane), pour la différence entre les proportions. La valeur médiane des titres d'anticorps neutralisants initiaux a été calculée sur la base des données groupées issues des 2 groupes comparateurs.
- m. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique est > -10 %.
- n. La non-infériorité est déclarée si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de pourcentages de participants présentant une réponse sérologique est > -5 %.

Tableau 5. Moyenne géométrique des titres – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, sous-groupes de l'étude 5 – avant et 1 mois après la dose de rappel (quatrième dose) – participants âgés de 12 ans et plus – avec ou sans signe d'infection – population évaluable pour l'immunogénicité

| Test de neutralisation du SARS-CoV-2 | Moment du prélèvement ^a | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 | | | | | |
|---|------------------------------------|-----------------------------------|--|----------------|--|----------------|--|
| | | 12 à 17 ans | | 18 à 55 ans | | 56 ans et plus | |
| | | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) | n ^b | MGT ^c (IC à 95 % ^c) |
| Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d | Avant la vaccination | 104 | 1 105,8 (835,1 ; 1 464,3) | 294 | 569,6 (471,4 ; 688,2) | 284 | 458,2 (365,2 ; 574,8) |
| | 1 mois | 105 | 8 212,8 (6 807,3 ; 9 908,7) | 297 | 4 455,9 (3 851,7 ; 5 154,8) | 284 | 4 158,1 (3 554,8 ; 4 863,8) |
| Souche de référence – NT50 (titre) ^d | Avant la vaccination | 105 | 6 863,3 (5 587,8 ; 8 430,1) | 296 | 4 017,3 (3 430,7 ; 4 704,1) | 284 | 3 690,6 (3 082,2 ; 4 419,0) |
| | 1 mois | 105 | 23 641,3 (20 473,1 ; 27 299,8) | 296 | 16 323,3 (14 686,5 ; 18 142,6) | 286 | 16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4) |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

- a. Moment défini par le protocole pour le prélèvement de l'échantillon sanguin.
- b. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué au moment prévu pour le prélèvement.
- c. Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times$ LIQ.
- d. Les NT50 contre le SARS-CoV-2 ont été déterminés en utilisant une plateforme de test validée à 384 puits (souche originelle [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et Omicron B.1.1.529, sous-variant BA.4-5).

Comirnaty

L'étude 2 est une étude d'efficacité, de sélection du candidat vaccin et de recherche de dose avec observateur en aveugle, multicentrique, internationale, de phase 1/2/3, randomisée, contrôlée contre placebo, menée chez des participants âgés de 12 ans et plus. La randomisation a été stratifiée par groupe d'âge : 12 à 15 ans, 16 à 55 ans ou 56 ans et plus, avec un minimum de 40 % de participants dans le groupe des ≥ 56 ans. Les sujets qui étaient immunodéprimés et ceux pour lesquels un diagnostic clinique ou microbiologique de COVID-19 avait été précédemment établi ont été exclus de l'étude. Les participants présentant une affection préexistante stable, c'est-à-dire ne nécessitant pas de modification significative du traitement ou une hospitalisation pour cause d'aggravation de la maladie dans les 6 semaines précédant le recrutement, ont été inclus, de même que les participants présentant une infection connue et stable par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus de l'hépatite B (VHB).

Efficacité chez les participants âgés de 16 ans et plus – après 2 doses

Dans la partie de phase 2/3 de l'étude 2, basée sur les données collectées jusqu'au 14 novembre 2020, environ 44 000 participants ont été randomisés de façon égale, afin de recevoir 2 doses du vaccin à ARNm initialement approuvé contre la COVID-19 ou de placebo. Les analyses de l'efficacité ont inclus les participants ayant reçu leur seconde dose dans les 19 à 42 jours suivant la première dose. La majorité des participants vaccinés (93,1 %) ont reçu la seconde dose 19 à 23 jours après la première dose. Le suivi des participants est prévu sur une durée allant jusqu'à 24 mois après la dose 2, afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du vaccin contre la COVID-19. Dans l'étude clinique, pour l'administration d'un vaccin contre la grippe, il a été demandé aux participants de respecter un intervalle de 14 jours minimum avant ou après l'administration du placebo ou du vaccin à ARNm contre la COVID-19. Dans l'étude clinique, les participants ne devaient pas recevoir de produits sanguins/plasmatiques ou d'immunoglobulines dans un intervalle minimum de 60 jours avant ou après l'administration du placebo ou du vaccin à ARNm contre la COVID-19 et ce jusqu'à la fin de l'étude.

La population pour l'analyse du critère d'évaluation primaire de l'efficacité comprenait 36 621 participants âgés de 12 ans et plus (18 242 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 18 379 dans le groupe placebo) sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 7 jours après la seconde dose. Par ailleurs, 134 participants étaient âgés de 16 ou 17 ans (66 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 68 dans le groupe placebo) et 1 616 participants étaient âgés de 75 ans et plus (804 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et 812 dans le groupe placebo).

Au moment de l'analyse du critère primaire d'efficacité, les participants ont été suivis afin de surveiller l'apparition d'une COVID-19 symptomatique sur une durée totale de 2 214 personne-années pour le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 et de 2 222 personne-années pour le groupe placebo.

Aucune différence clinique significative n'a été observée pour l'efficacité globale du vaccin chez les participants à risque d'évolution sévère de la COVID-19, notamment ceux présentant 1 ou plusieurs comorbidités augmentant le risque de COVID-19 sévère (par exemple, asthme, indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30 kg/m², pneumopathie chronique, diabète, hypertension).

Les informations sur l'efficacité du vaccin sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, par sous-groupe d’âge – participants sans 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.

- N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d’évaluation.
- Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d’évaluation indiqué sur l’ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d’évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s’étend de 7 jours après la dose 2 jusqu’à la fin de la période de surveillance.
- n2 = nombre de participants à risque pour le critère d’évaluation.
- L’intervalle de confiance (IC) bilatéral 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 7.

Tableau 7. 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 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 d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.

- N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- n2 = nombre de participants à risque pour le critère d'évaluation.
- L'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance.
- Comprenant des cas confirmés de participants âgés de 12 à 15 ans : 0 dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19 ; 16 dans le groupe placebo.

Dans l'analyse actualisée de l'efficacité, l'efficacité du vaccin à ARNm contre la COVID-19 pour prévenir le premier épisode de la COVID-19 à partir de 7 jours après la dose 2, comparativement au placebo, a été de 91,1 % (intervalle de confiance à 95 % de 88,8 % à 93,0 %) durant la période où la souche originelle de Wuhan et le variant Alpha étaient les principales souches en circulation chez les participants faisant partie de la population d'efficacité évaluable avec ou sans signe d'infection antérieure par le SARS-CoV-2.

Par ailleurs, les analyses par sous-groupes de l'efficacité ont montré des valeurs estimées d'efficacité similaires en fonction du sexe, du groupe ethnique, de la géographie ainsi que chez les participants présentant des comorbidités et une obésité associées à un risque élevé de COVID-19 sévère

Efficacité contre la COVID-19 sévère

Des analyses actualisées des critères d'évaluation secondaires d'efficacité ont étayé le bénéfice du vaccin à ARNm contre la COVID-19 dans la prévention de la COVID-19.

Au 13 mars 2021, l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 sévère est présentée uniquement pour les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2 (Tableau 8), 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 8. Efficacité du vaccin – premier épisode de la COVID-19 sévère chez des participants avec ou sans infection antérieure selon la FDA (Food and Drug Administration)* après la dose 1 ou à partir de 7 jours après la dose 2 pendant le suivi contrôlé par placebo

| | Vaccin à ARNm contre la COVID-19 Cas n1^a Durée de surveillance (n2^b) | Placebo Cas n1^a Durée de surveillance (n2^b) | Efficacité du vaccin % (IC à 95 %^c) |
|--------------------------------------|---|--|---|
| Après la dose 1 ^d | 1 8,439 ^e (22 505) | 30 8,288 ^e (22 435) | 96,7 (80,3 ; 99,9) |
| 7 jours après la dose 2 ^f | 1 6,522 ^g (21 649) | 21 6,404 ^g (21 730) | 95,3 (70,9 ; 99,9) |

Remarque : les cas confirmés ont été établis par RT-PCR en présence d'au moins 1 symptôme concordant avec une infection à COVID-19 (symptômes incluant : fièvre ; toux nouvellement apparue ou amplifiée ; essoufflement nouvellement 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 avaient reçu au moins 1 dose de vaccin à l'étude.

e. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de la dose 1 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

f. Efficacité évaluée sur base de la population évaluable pour l'efficacité (7 jours) qui incluait l'ensemble des participants randomisés éligibles ayant reçu toutes les doses du vaccin à l'étude, tels que randomisés dans la fenêtre prédéfinie, et n'ayant pas eu d'autres déviations importantes au protocole selon l'avis du médecin.

g. Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.

Efficacité et immunogénicité chez les adolescents de 12 à 15 ans – après 2 doses

Lors d'une analyse initiale de l'étude 2 portant sur des adolescents âgés de 12 à 15 ans (avec une durée médiane de suivi de > 2 mois après la dose 2) sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas de COVID-19 n'a été rapporté parmi les 1 005 participants ayant reçu le vaccin alors que 16 cas ont été rapportés parmi les 978 ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 75,3 à 100,0). Parmi les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas n'a été rapporté chez les 1 119 participants vaccinés, tandis que 18 cas ont été rapportés chez 1 110 participants ayant reçu le placebo. Ces données indiquent également une efficacité estimée à 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 78,1 à 100,0).

Des analyses actualisées de l'efficacité ont été réalisées avec les cas supplémentaires de COVID-19 confirmés accumulés pendant la phase de suivi en aveugle, contrôlée contre placebo, représentant une période allant jusqu'à 6 mois après la dose 2 dans la population d'évaluation de l'efficacité.

D'après l'analyse actualisée de l'efficacité dans l'étude 2 chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans sans infection antérieure, aucun cas de COVID-19 n'a été rapporté parmi les 1 057 participants ayant reçu le vaccin alors que 28 cas ont été rapportés parmi les 1 030 participants ayant reçu le placebo. L'efficacité vaccinale estimée était de 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 86,8 à 100,0) durant la période où le variant Alpha était la principale souche en circulation. Parmi les participants avec ou sans infection antérieure par le SARS-CoV-2, aucun cas n'a été rapporté chez les 1 119 participants vaccinés, tandis que 30 cas ont été rapportés chez les 1 109 participants ayant reçu le placebo. Ces données indiquent également une efficacité estimée à 100 % (intervalle de confiance à 95 % de 87,5 à 100,0).

Dans l'étude 2, une analyse des titres d'anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 a été réalisée 1 mois après la dose 2 dans un sous-groupe de participants randomisés qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose 2. Les réponses en anticorps neutralisants entre les adolescents âgés de 12 à 15 ans (n = 190) et les participants âgés de 16 à 25 ans (n = 170) ont été comparées.

Le ratio des moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps entre le groupe d'âge des 12 à 15 ans et le groupe d'âge des 16 à 25 ans était de 1,76, avec un IC bilatéral à 95 % de 1,47 à 2,10. Par conséquent, le critère de non-infériorité correspondant à un ratio fixé à 1,5, a été atteint puisque la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le ratio des moyennes géométriques (RMG) était > 0,67.

Efficacité et immunogénicité chez les enfants âgés de 5 à 11 ans (c.-à-d. de 5 à moins de 12 ans) – après 2 doses

L'étude 3 est une étude de phase 1/2/3 comprenant une phase de recherche de dose vaccinale en ouvert (phase 1) et une phase d'évaluation de l'efficacité, multicentrique, internationale, randomisée, contrôlée contre placebo (solution saline), avec observateur en aveugle (phase 2/3), dans laquelle des participants âgés de 5 à 11 ans ont été inclus. La majorité (94,4 %) des sujets randomisés ont reçu la deuxième dose 19 jours à 23 jours après la première dose.

Les résultats descriptifs initiaux concernant l'efficacité du vaccin chez les enfants âgés de 5 à 11 ans sans signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 sont présentés dans le tableau 9. 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 9. 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 évaluables 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 n^{1b} Durée de surveillance^c (n^{2d}) | Placebo N^a = 663 Cas n^{1b} Durée de surveillance^c (n^{2d}) | 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 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 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 10.

Tableau 10. 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 d'anticorps neutralisants à 50 % ^f | 1 mois après la dose 2 | 1 197,6 (1 106,1 ; 1 296,6) | 1 146,5 (1 045,5 ; 1 257,2) | 1,04 (0,93 ; 1,18) | O |
| | Délai d'évaluation ^b | n ^g (%) (IC à 95 % ^h) | n ^g (%) (IC à 95 % ^h) | Différence % ⁱ (IC à 95 % ^j) | Objectif d'immunobridging atteint ^k (O/N) |
| Taux de réponse sérologique (%) pour les titres d'anticorps neutralisants à 50 % ^f | 1 mois après la dose 2 | 262 (99,2) (97,3 ; 99,9) | 251 (99,2) (97,2 ; 99,9) | 0,0 (-2,0 ; 2,2) | O |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques des titres ; MGT = moyenne géométrique des titres ; LIQ = limite inférieure de quantification ; TAAN = test d'amplification des acides nucléiques ; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 % ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère.

Remarque : Les participants ne présentant aucune preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 1 mois après la prise de sang post-dose 2) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite de la dose 1 et 1 mois après la dose 2, et pas de détection du SARS-CoV-2 par le test TAAN [prélèvement nasal] lors des visites de la dose 1 et de la dose 2 et ayant eu un résultat négatif au test TAAN [prélèvement nasal] lors de toute visite non programmée jusqu'à 1 mois après la prise de sang de la dose 2) et sans antécédents médicaux de COVID-19 ont été inclus dans l'analyse.

Remarque : la réponse sérologique est établie sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 par rapport à l'inclusion (avant la dose 1). Si la mesure à l'inclusion est inférieure à la LIQ, un résultat du dosage post-vaccination $\geq 4 \times$ LIQ est considéré comme une réponse sérologique.

- N = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants avant la vaccination et 1 mois après la dose 2. Ces valeurs sont également les dénominateurs utilisés pour le calcul des taux de réponse sérologique.
- Délai prévu dans le protocole pour le prélèvement des échantillons sanguins.
- Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en 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 $0,5 \times$ LIQ.
- Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentiant la différence moyenne entre les logarithmes des titres (5 à 11 ans moins 16 à 25 ans) et l'IC correspondant (sur la base de la distribution t de Student).
- L'immunobridging basé sur les MGT est déclaré si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est supérieure à 0,67 et si la valeur estimée du RMG est $\geq 0,8$.

- 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 %.

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 11.

Tableau 11. Résumé des moyennes géométriques des titres – NT50 – participants sans signe d'infection – phase 2/3 – groupe d'évaluation de l'immunogénicité – enfants de 5 à 11 ans – population évaluable pour l'immunogénicité

| Test | Délai de prélèvement ^a | | |
|---|---|---|--|
| | 1 mois après la dose de rappel (n ^b = 67) MGT ^c (IC à 95 % ^c) | 1 mois après la dose 2 (n ^b = 96) MGT ^c (IC à 95 % ^c) | 1 mois après la dose de rappel/ 1 mois après la dose 2 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.

- a. Délai prévu dans le protocole pour le prélèvement des échantillons sanguins.
- b. n = nombre de participants disposant de résultats de test valides et déterminants pour le test indiqué lors de la dose indiquée/au moment prévu pour le prélèvement.
- c. Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (sur la base de la distribution t de Student). Les résultats de test inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times LIQ$.
- d. Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en exponentialisant la différence moyenne entre les logarithmes des titres (1 mois après la dose de rappel moins 1 mois après la dose 2) et l'IC correspondant (sur la base de la distribution t de Student).

Efficacité et immunogénicité d'un schéma de primo-vaccination de 3 doses 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 (rapport de randomisation de 2/1) ayant reçu la totalité des 3 doses du vaccin de l'étude pendant la période de suivi en aveugle à un 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 12.

Tableau 12. 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 = coronavirus 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.

- N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d’évaluation.
- Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d’évaluation indiqué sur l’ensemble des participants au sein de chaque groupe à risque pour le critère d’évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de COVID-19 s’étend de 7 jours après la dose 3 jusqu’à la fin de la période de surveillance.
- n2 = nombre de participants à risque pour le critère d’évaluation.
- L’intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour l’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 évaluables 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 13).

Tableau 13. 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) ^e | | | | | | | |
| 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) ^e | | | | | | | |
| 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.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Comirnaty dans la population pédiatrique pour la prévention de la COVID-19 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicologie générale

Des rats exposés au vaccin Comirnaty par voie intramusculaire (3 injections de la dose humaine, à une semaine d'intervalle, conduisant à des niveaux d'exposition plus élevés chez le rat du fait des différences de poids corporel) ont présenté des œdèmes et érythèmes au site d'injection, des augmentations des globules blancs (notamment des basophiles et éosinophiles) caractéristiques d'une réponse inflammatoire, ainsi qu'une vacuolisation des hépatocytes de la région portale sans signe de lésion hépatique associé. Tous les effets ont été réversibles.

Génotoxicité/cancérogénicité

Aucune étude de génotoxicité ou de cancérogénicité n'a été réalisée. Il n'est pas attendu que les composants du vaccin (lipides et ARNm) présentent un potentiel génotoxique.

Toxicité sur la reproduction

La toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement a été évaluée chez le rat dans une étude de toxicologie combinée sur la fertilité et le développement, durant laquelle des rates ont été exposées au vaccin Comirnaty, par voie intramusculaire, avant l'accouplement et durant la gestation (4 injections de la dose humaine induisant des niveaux d'exposition plus élevés chez le rat du fait des différences de poids corporel, s'étalant depuis le jour 21 avant l'accouplement jusqu'au jour 20 de la gestation). Une réponse en anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2 était présente avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'étude, au jour 21 post-natal, et également chez les fœtus et chez la progéniture au 21^e jour post-natal.

Il n'a pas été observé d'effet lié au vaccin sur la fertilité des femelles, la gestation ou le développement de l'embryon/fœtus ou de la progéniture. Il n'y a pas de donnée disponible concernant le transfert placentaire du vaccin Comirnaty ou son excrétion dans le lait maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315)

2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)

1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)

Cholestérol

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

Flacon congelé

18 mois en cas de conservation entre -90 °C et -60 °C.

Le vaccin sera reçu congelé entre -90 °C et -60 °C. Lors de sa réception, le vaccin congelé peut être conservé entre -90 °C et -60 °C ou entre 2 °C et 8 °C.

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons 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.

Flacon décongelé

Conservation et transport sur une durée de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C dans la limite des 18 mois de conservation.

- Lorsque le vaccin est placé à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservé, la nouvelle date de péremption doit être notée sur l'emballage extérieur et le vaccin doit être utilisé avant cette nouvelle date de péremption ou être éliminé. L'ancienne date de péremption doit être barrée.
- Si le vaccin est reçu à une température de 2 °C à 8 °C, il doit être conservé entre 2 °C et 8 °C. La date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur doit alors avoir été mise à jour pour tenir compte de la nouvelle date de péremption correspondant à la conservation au réfrigérateur et l'ancienne date de péremption doit avoir été barrée.

Avant utilisation, les flacons non ouverts peuvent être conservés pendant un maximum de 12 heures entre 8 °C et 30 °C.

Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Gestion des écarts de température pendant la conservation au réfrigérateur :

- Les données de stabilité indiquent que le flacon non ouvert reste stable sur une durée allant jusqu'à 10 semaines lorsqu'il est conservé à des températures de -2 °C à 2 °C, dans la limite des 10 semaines de conservation entre 2 °C et 8 °C.
- Les données de stabilité indiquent que le flacon peut être conservé pendant un maximum de 24 heures à des températures de 8 °C à 30 °C, dont un maximum de 12 heures après la première ponction.

Ces informations visent uniquement à orienter les professionnels de santé en cas d'un écart temporaire de température.

Médicament dilué

Après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), 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 de dilution permette d'exclure tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. À défaut d'une utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Durant la conservation, limiter autant que possible l'exposition à l'éclairage intérieur et éviter toute exposition à la lumière directe du soleil et aux rayons ultraviolets.

Pour les conditions de conservation du médicament après décongélation et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,4 mL de dispersion à diluer dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc synthétique bromobutyle) et d'un couvercle amovible en plastique bordeaux avec opercule en aluminium. Chaque flacon contient 10 doses (voir rubrique 6.6).

Présentation : 10 flacons

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty Omicron XBB.1.5 doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la solution préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique bordeaux** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable** (nourrissons et enfants de 6 mois à 4 ans).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 10 flacons, la décongélation pourra prendre 2 heures. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
- 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.

Dilution

- Laisser le flacon décongelé se réchauffer à température ambiante et le retourner délicatement à 10 reprises avant la dilution. Ne pas secouer.
- Avant la dilution, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Le vaccin décongelé doit être dilué dans son flacon d'origine à l'aide de **2,2 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)** , en utilisant une aiguille de calibre 21 G (gauge) ou plus fine et en respectant les règles d'asepsie.
- Avant de retirer l'aiguille du bouchon du flacon, équilibrer la pression du flacon en aspirant 2,2 mL d'air dans la seringue de diluant vide.
- Retourner délicatement la solution diluée à 10 reprises. Ne pas secouer.
- Le vaccin dilué doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempt de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin dilué si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
- **La date et l'heure de l'expiration** de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons dilués.
- **Après dilution** , le produit doit être conservé entre 2 °C et 30 °C et être utilisé dans les **12 heures** .
- Ne pas congeler ni secouer la solution diluée. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

Préparation des doses de 0,2 mL

- Après dilution, le flacon contient 2,6 mL, ce qui permet d'extraire 10 doses de 0,2 mL.
- En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
- Prélever 0,2 mL de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pour les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans.
 Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 10 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 de dix doses d'un flacon unique.

- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la dilution.

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

EU/1/20/1528/024

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

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Allemagne

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlande

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
88471 Laupheim
Allemagne

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burtt Road
Andover, MA 01810
États-Unis

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMIRNATY 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable
adultes et adolescents à partir de 12 ans
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après dilution, chaque flacon contient 6 doses de 0,3 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholestérol, chlorure de potassium, phosphate monopotassique, chlorure de sodium, phosphate disodique dihydraté, saccharose, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion à diluer pour dispersion injectable
195 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire après dilution.
Lire la notice avant utilisation.



Scanner pour plus d'informations.
www.comirnatyglobal.com

Avant utilisation, diluer chaque flacon à l'aide de 1,8 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP (entre -90 °C et -60 °C)
Date de péremption entre 2 °C et 8 °C :
(1 mois maximum. Barrer la date de péremption précédente.)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant dilution, à conserver entre -90 °C et -60 °C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
Après dilution, à conserver entre 2 °C et 30 °C et utiliser dans les 6 heures.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1528/001

13. NUMÉRO DU LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

COMIRNATY 30 microgrammes dispersion à diluer stérile
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6 doses de 30 microgrammes après dilution

6. AUTRE

Heure d'élimination :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON (10 flacons)
ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE (195 flacons)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMIRNATY 30 microgrammes/dose dispersion injectable
adultes et adolescents à partir de 12 ans
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Flacons unidoses

Chaque flacon contient 1 dose de 0,3 mL.

Flacons multidoses

Chaque flacon contient 6 doses de 0,3 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholestérol, trométamol, chlorhydrate de trométamol, saccharose, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable

Flacons unidoses

10 flacons unidoses

Flacons multidoses

10 flacons multidoses

195 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Ne pas diluer avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.



Scanner pour plus d'informations.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP (entre -90 °C et -60 °C)

Date de péremption entre 2 °C et 8 °C :

(10 semaines maximum. Barrer la date de péremption précédente.)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver entre 2 °C et 8 °C après réception. Ne pas recongeler.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Flacons multidoses

Après la première ponction, à conserver entre 2 °C et 30 °C et à utiliser dans les 12 heures.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Flacons unidoses

EU/1/20/1528/013

Flacons multidoses

EU/1/20/1528/002 10 flacons multidoses

EU/1/20/1528/003 195 flacons multidoses

13. NUMÉRO DU LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

COMIRNATY 30 microgrammes dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas diluer

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Flacons unidoses

1 dose

Flacons multidoses

6 doses de 30 microgrammes

6. AUTRE

Flacons multidoses

Heure d'élimination :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON (10 flacons)
ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE (195 flacons)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMIRNATY 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable
enfants âgés de 5 à 11 ans
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après dilution, chaque flacon contient 10 doses de 0,2 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholestérol, trométamol, chlorhydrate de trométamol, saccharose, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion à diluer pour dispersion injectable
10 flacons multidoses
195 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire après dilution.
Lire la notice avant utilisation.



Scanner pour plus d'informations.
www.comirnatyglobal.com

Avant utilisation, diluer chaque flacon à l'aide de 1,3 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP (entre -90 °C et -60 °C)

Date de péremption entre 2 °C et 8 °C :

(10 semaines maximum. Barrer la date de péremption précédente.)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver entre 2 °C et 8 °C après réception. Ne pas recongeler.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Après dilution, à conserver entre 2 °C et 30 °C et utiliser dans les 12 heures.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1528/004 10 flacons multidoses

EU/1/20/1528/005 195 flacons multidoses

13. NUMÉRO DU LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

COMIRNATY 10 microgrammes dispersion à diluer stérile
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 doses de 10 microgrammes après dilution

6. AUTRE

Heure d'élimination :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMIRNATY 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable
enfants âgés de 6 mois à 4 ans
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après dilution, chaque flacon contient 10 doses de 0,2 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholestérol, trométamol, chlorhydrate de trométamol, saccharose, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion à diluer pour dispersion injectable
10 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire après dilution.
Lire la notice avant utilisation.



Scanner pour plus d'informations.
www.comirnatyglobal.com

Avant utilisation, diluer chaque flacon à l'aide de 2,2 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP (entre -90 °C et -60 °C)

Date de péremption entre 2 °C et 8 °C :

(10 semaines maximum. Barrer la date de péremption précédente.)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver entre 2 °C et 8 °C après réception. Ne pas recongeler.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Après dilution, à conserver entre 2 °C et 30 °C et utiliser dans les 12 heures.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1528/010

13. NUMÉRO DU LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

COMIRNATY 3 microgrammes dispersion à diluer stérile
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 doses de 3 microgrammes après dilution

6. AUTRE

Heure d'élimination :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON (10 flacons)
ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE (195 flacons)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMIRNATY Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes)/dose dispersion injectable
adultes et adolescents à partir de 12 ans
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran/riltozinaméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 6 doses de 0,3 mL.
Une dose contient 15 microgrammes de tozinaméran et 15 microgrammes de riltozinaméran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholestérol, trométamol, chlorhydrate de trométamol, saccharose, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable
10 flacons multidoses
195 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Ne pas diluer avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.



Scanner pour plus d'informations.
www.comirnatyglobal.com

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP (entre -90 °C et -60 °C)

Date de péremption entre 2 °C et 8 °C :

(10 semaines maximum. Barrer la date de péremption précédente.)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver entre 2 °C et 8 °C après réception. Ne pas recongeler.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Après la première ponction, à conserver entre 2 °C et 30 °C et à utiliser dans les 12 heures.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1528/006 10 flacons multidoses

EU/1/20/1528/007 195 flacons multidoses

13. NUMÉRO DU LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

COMIRNATY Origine/Omicron BA.1 15/15 microgrammes dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran/riltozinaméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas diluer

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6 doses de 15/15 microgrammes

6. AUTRE

Heure d'élimination :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON (10 flacons)
ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE (195 flacons)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammes)/dose dispersion injectable
adultes et adolescents à partir de 12 ans
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran/famtozinaméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une dose contient 15 microgrammes de tozinaméran et 15 microgrammes de famtozinaméran.

Flacons unidoses

Chaque flacon contient 1 dose de 0,3 mL.

Flacons multidoses

Chaque flacon contient 6 doses de 0,3 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholestérol, trométamol, chlorhydrate de trométamol, saccharose, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable

Flacons unidoses

10 flacons unidoses

Flacons multidoses

10 flacons multidoses

195 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Ne pas diluer avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.



Scanner pour plus d'informations.
www.comirnatyglobal.com

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP (entre -90 °C et -60 °C)
Date de péremption entre 2 °C et 8 °C :
(10 semaines maximum. Barrer la date de péremption précédente.)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver entre 2 °C et 8 °C après réception. Ne pas recongeler.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Flacons multidoses

Après la première ponction, à conserver entre 2 °C et 30 °C et à utiliser dans les 12 heures.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Flacons unidoses

EU/1/20/1528/014

Flacons multidoses

EU/1/20/1528/008 10 flacons multidoses

EU/1/20/1528/009 195 flacons multidoses

13. NUMÉRO DU LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

COMIRNATY Origine/Omicron BA.4-5 15/15 microgrammes dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran/famtozinaméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas diluer

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Flacons unidoses

1 dose

Flacons multidoses

6 doses de 15/15 microgrammes

6. AUTRE

Flacons multidoses

Heure d'élimination :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON (10 flacons)
ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE (195 flacons)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable
enfants âgés de 5 à 11 ans
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran/famtozinaméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après dilution, chaque flacon contient 10 doses de 0,2 mL.
Une dose contient 5 microgrammes de tozinaméran et 5 microgrammes de famtozinaméran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholestérol, trométamol, chlorhydrate de trométamol, saccharose, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion à diluer pour dispersion injectable
10 flacons multidoses
195 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire après dilution.
Lire la notice avant utilisation.



Scanner pour plus d'informations.
www.comirnatyglobal.com

Avant utilisation, diluer chaque flacon à l'aide de 1,3 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP (entre -90 °C et -60 °C)

Date de péremption entre 2 °C et 8 °C :

(10 semaines maximum. Barrer la date de péremption précédente.)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver entre 2 °C et 8 °C après réception. Ne pas recongeler.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Après dilution, à conserver entre 2 °C et 30 °C et utiliser dans les 12 heures.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1528/011 10 flacons multidoses
EU/1/20/1528/012 195 flacons multidoses

13. NUMÉRO DU LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 5/5 microgrammes dispersion à diluer stérile
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran/famtozinaméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 doses 5/5 microgrammes après dilution

6. AUTRE

Heure d'élimination :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose dispersion injectable
enfants âgés de 5 à 11 ans
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran/famtozinaméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une dose contient 5 microgrammes de tozinaméran et 5 microgrammes de famtozinaméran.

Flacons unidoses

Chaque flacon contient 1 dose de 0,3 mL.

Flacons multidoses

Chaque flacon contient 6 doses de 0,3 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholestérol, trométamol, chlorhydrate de trométamol, saccharose, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable

Flacons unidoses

10 flacons unidoses

Flacons multidoses

10 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Ne pas diluer avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.



Scanner pour plus d'informations.
www.comirnatyglobal.com

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP (entre -90 °C et -60 °C)
Date de péremption entre 2 °C et 8 °C :
(10 semaines maximum. Barrer la date de péremption précédente.)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver entre 2 °C et 8 °C après réception. Ne pas recongeler.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Flacons multidoses

Après la première ponction, à conserver entre 2 °C et 30 °C et à utiliser dans les 12 heures.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Flacons unidoses
EU/1/20/1528/015

Flacons multidoses
EU/1/20/1528/016

13. NUMÉRO DU LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

COMIRNATY Origine/Omicron BA.4-5 5/5 microgrammes dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran/famtozinaméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas diluer

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Flacons unidoses

1 dose

Flacons multidoses

6 doses de 5/5 microgrammes

6. AUTRE

Flacons multidoses

Heure d'élimination :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable
enfants âgés de 6 mois à 4 ans
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran/famtozinaméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après dilution, chaque flacon contient 10 doses de 0,2 mL.
Une dose contient 1,5 microgrammes de tozinaméran et 1,5 microgrammes de famtozinaméran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholestérol, trométamol, chlorhydrate de trométamol, saccharose, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion à diluer pour dispersion injectable
10 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire après dilution.
Lire la notice avant utilisation.



Scanner pour plus d'informations.
www.comirnatyglobal.com

Avant utilisation, diluer chaque flacon à l'aide de 2,2 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP (entre -90 °C et -60 °C)

Date de péremption entre 2 °C et 8 °C :

(10 semaines maximum. Barrer la date de péremption précédente.)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver entre 2 °C et 8 °C après réception. Ne pas recongeler.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Après dilution, à conserver entre 2 °C et 30 °C et utiliser dans les 12 heures.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1528/017

13. NUMÉRO DU LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

COMIRNATY Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 microgrammes dispersion à diluer stérile
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
tozinaméran/famtozinaméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 doses de 1,5/1,5 microgrammes après dilution

6. AUTRE

Heure d'élimination :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON (10 flacons)
ÉTIQUETTE DE LA BOÎTE (195 flacons)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 microgrammes/dose dispersion injectable
adultes et adolescents à partir de 12 ans
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
raxtozinaméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une dose contient 30 microgrammes de raxtozinaméran.

Flacons unidoses

Chaque flacon contient 1 dose de 0,3 mL.

Flacons multidoses

Chaque flacon contient 6 doses de 0,3 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholestérol, trométamol, chlorhydrate de trométamol, saccharose, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable

Flacons unidoses

10 flacons unidoses

Flacons multidoses

10 flacons multidoses

195 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Ne pas diluer avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.



Scanner pour plus d'informations.
www.comirnatyglobal.com

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP (entre -90 °C et -60 °C)
Date de péremption entre 2 °C et 8 °C :
(10 semaines maximum. Barrer la date de péremption précédente.)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver entre 2 °C et 8 °C après réception. Ne pas recongeler.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Flacons multidoses

Après la première ponction, à conserver entre 2 °C et 30 °C et à utiliser dans les 12 heures.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Flacons unidoses
EU/1/20/1528/018

Flacons multidoses

EU/1/20/1528/019 10 flacons multidoses

EU/1/20/1528/020 195 flacons multidoses

13. NUMÉRO DU LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 30 microgrammes dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
raxtozinaméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas diluer

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Flacons unidoses

1 dose

Flacons multidoses

6 doses de 30 microgrammes

6. AUTRE

Flacons multidoses

Heure d'élimination :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable
enfants âgés de 5 à 11 ans
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
raxtozinaméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après dilution, chaque flacon contient 10 doses de 0,2 mL.
Une dose contient 10 microgrammes de raxtozinaméran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholestérol, trométamol, chlorhydrate de trométamol, saccharose, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion à diluer pour dispersion injectable
10 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire après dilution.
Lire la notice avant utilisation.



Scanner pour plus d'informations.
www.comirnatyglobal.com

Avant utilisation, diluer chaque flacon à l'aide de 1,3 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP (entre -90 °C et -60 °C)

Date de péremption entre 2 °C et 8 °C :

(10 semaines maximum. Barrer la date de péremption précédente.)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver entre 2 °C et 8 °C après réception. Ne pas recongeler.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Après dilution, à conserver entre 2 °C et 30 °C et utiliser dans les 12 heures.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1528/021

13. NUMÉRO DU LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 microgrammes dispersion à diluer stérile
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
raxtozinaméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 doses de 10 microgrammes après dilution

6. AUTRE

Heure d'élimination :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose dispersion injectable
enfants âgés de 5 à 11 ans
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
raxtozinaméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une dose contient 10 microgrammes de raxtozinaméran.

Flacons unidoses

Chaque flacon contient 1 dose de 0,3 mL.

Flacons multidoses

Chaque flacon contient 6 doses de 0,3 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholestérol, trométamol, chlorhydrate de trométamol, saccharose, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable

Flacons unidoses

10 flacons unidoses

Flacons multidoses

10 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Ne pas diluer avant utilisation.
Lire la notice avant utilisation.



Scanner pour plus d'informations.
www.comirnatyglobal.com

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP (entre -90 °C et -60 °C)
Date de péremption entre 2 °C et 8 °C :
(10 semaines maximum. Barrer la date de péremption précédente.)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver entre 2 °C et 8 °C après réception. Ne pas recongeler.
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Flacons multidoses

Après la première ponction, à conserver entre 2 °C et 30 °C et à utiliser dans les 12 heures.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Flacons unidoses
EU/1/20/1528/022

Flacons multidoses
EU/1/20/1528/023

13. NUMÉRO DU LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 10 microgrammes dispersion injectable
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
raxtozinaméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas diluer

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Flacons unidoses

1 dose

Flacons multidoses

6 doses de 10 microgrammes

6. AUTRE

Flacons multidoses

Heure d'élimination :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable
enfants âgés de 6 mois à 4 ans
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
raxtozinaméran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après dilution, chaque flacon contient 10 doses de 0,2 mL.
Une dose contient 3 microgrammes de raxtozinaméran.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : ALC-0315, ALC-0159, DSPC, cholestérol, trométamol, chlorhydrate de trométamol, saccharose, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion à diluer pour dispersion injectable
10 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire après dilution.
Lire la notice avant utilisation.



Scanner pour plus d'informations.
www.comirnatyglobal.com

Avant utilisation, diluer chaque flacon à l'aide de 2,2 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP (entre -90 °C et -60 °C)

Date de péremption entre 2 °C et 8 °C :

(10 semaines maximum. Barrer la date de péremption précédente.)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver entre 2 °C et 8 °C après réception. Ne pas recongeler.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Après dilution, à conserver entre 2 °C et 30 °C et utiliser dans les 12 heures.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1528/024

13. NUMÉRO DU LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

COMIRNATY Omicron XBB.1.5 3 microgrammes dispersion à diluer stérile
Vaccin à ARNm contre la COVID-19
raxtozinaméran
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 doses de 3 microgrammes après dilution

6. AUTRE

Heure d'élimination :

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable Adultes et adolescents à partir de 12 ans Vaccin à ARNm contre la COVID-19 tozinaméran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir à la rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Comirnaty et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Comirnaty
3. Comment Comirnaty est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Comirnaty
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Comirnaty et dans quels cas est-il utilisé ?

Comirnaty est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 due au SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable peut être administré aux adultes et aux adolescents à partir de l'âge de 12 ans.

Le vaccin permet au système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) de produire des anticorps et des cellules sanguines qui agissent contre le virus, apportant ainsi une protection contre la COVID-19.

Comirnaty ne contient pas le virus et ne risque donc pas de vous donner la COVID-19.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Comirnaty ?

Vous ne devez jamais recevoir Comirnaty

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir le vaccin si :

- vous avez déjà connu une réaction allergique ou des problèmes respiratoires sévères après l'injection d'un autre vaccin ou lors d'une précédente administration de ce vaccin ;
- l'acte vaccinal vous rend nerveux/se ou vous vous êtes déjà évanoui(e) après une injection ;

- vous avez une maladie ou une infection sévère accompagnée d'une forte fièvre – en revanche, vous pouvez recevoir le vaccin si vous avez une légère fièvre ou une infection des voies respiratoires supérieures de type rhume ;
- vous avez un problème de saignement, développez facilement des ecchymoses ou utilisez un médicament pour prévenir les caillots sanguins ;
- votre système immunitaire est affaibli en raison d'une maladie telle qu'une infection par le VIH ou d'un médicament tel qu'un corticoïde qui affecte votre système immunitaire.

Il existe un risque accru de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur) après vaccination par Comirnaty (voir rubrique 4). 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. Le risque de myocardite et de péricardite semble être plus faible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans que chez les adolescents de 12 à 17 ans. La plupart des cas se sont résolus. Certains cas ont nécessité un soin médical intensif et des cas d'issue fatale ont été observés. Après la vaccination, vous devez être attentif aux signes de myocardite et de péricardite, tels que l'essoufflement, les palpitations et les douleurs thoraciques, et consulter immédiatement un médecin si de tels signes apparaissent.

Comme avec tout vaccin, il est possible que Comirnaty ne protège pas totalement toutes les personnes qui le reçoivent et la durée de la protection n'est pas connue.

Comirnaty peut être moins efficace si vous êtes immunodéprimé(e). Si vous êtes immunodéprimé(e), vous pourrez recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty. Dans ce cas, vous devrez continuer à respecter les mesures barrières pour vous protéger contre la COVID-19. Par ailleurs, les personnes avec lesquelles vous êtes en contact étroit devront être vaccinées dans la mesure du possible. Discutez des recommandations individuelles appropriées avec votre médecin.

Enfants

L'utilisation de Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus et les enfants âgés de moins de 12 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter à la notice de ces autres formulations.

L'utilisation du vaccin n'est pas recommandée chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Autres médicaments et Comirnaty

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament ou si vous avez reçu récemment un autre vaccin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, informez-en votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien avant de recevoir ce vaccin.

Comirnaty peut être utilisé pendant la grossesse. Il existe un grand nombre d'informations disponibles concernant les femmes enceintes vaccinées par Comirnaty au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse et celles-ci n'ont pas montré d'effets néfastes pour la grossesse ou sur le nouveau-né. Bien que les informations concernant les effets sur la grossesse ou sur le nouveau-né après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse-couche n'a été observée.

Comirnaty peut être administré au cours de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets de la vaccination mentionnés dans la rubrique 4 (« Quels sont les effets indésirables éventuels ?») pourraient altérer temporairement votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Attendez que ces effets se soient dissipés avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Comirnaty contient du potassium et du sodium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Comirnaty est-il administré ?

Comirnaty est administré après dilution sous la forme d'une injection de 0,3 mL dans un muscle du haut du bras.

Vous recevrez 1 injection, que vous ayez déjà reçu ou non un vaccin contre la COVID-19 auparavant.

Si vous avez déjà reçu un vaccin contre la COVID-19 auparavant, vous devrez recevoir la dose de Comirnaty au moins 3 mois après la dernière dose reçue.

Si vous êtes immunodéprimé(e), vous pouvez recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Comirnaty, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les vaccins, Comirnaty peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- site d'injection : douleur, gonflement
- fatigue, maux de tête
- douleurs musculaires, douleurs articulaires
- frissons, fièvre
- diarrhée

Certains de ces effets indésirables ont été légèrement plus fréquents chez les adolescents de 12 à 15 ans que chez les adultes.

Effets indésirables fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- rougeur au site d'injection
- nausées, vomissements
- gonflement des ganglions lymphatiques (observé plus fréquemment après une dose de rappel)

Effets indésirables peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- sensation de malaise, sensation de faiblesse ou manque d'énergie/somnolence
- douleur dans le bras
- insomnies
- démangeaisons au site d'injection
- réactions allergiques de type éruption cutanée ou démangeaison

- diminution de l'appétit
- vertiges
- transpiration excessive, sueurs nocturnes

Effets indésirables rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement
- réactions allergiques de type urticaire ou gonflement du visage

Effets indésirables très rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur (péricardite) pouvant entraîner un essoufflement, des palpitations ou des douleurs thoraciques

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réaction allergique sévère
- gonflement étendu du membre vacciné
- gonflement du visage (un gonflement du visage peut survenir chez les patients ayant reçu des injections de produits de comblement dermique au niveau du visage)
- réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe)
- sensation inhabituelle au niveau de la peau, telle qu'un picotement ou un fourmillement (paresthésie)
- diminution des sensations ou de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie)
- saignements menstruels importants (la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**, en précisant le numéro de lot, s'il est disponible. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Comirnaty ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes concernant la conservation, la péremption et l'utilisation et la manipulation sont destinées aux professionnels de santé.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C. Les flacons non ouverts peuvent être conservés et transportés entre -25 °C et -15 °C pendant une période unique d'un maximum de 2 semaines, puis être replacés à une température de -90 °C à -60 °C, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP).

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 195 flacons de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 3 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Transfert des flacons congelés conservés à ultra-basse température (< -60 °C)

- Les plateaux porte-flacons contenant 195 flacons avec un couvercle fermé peuvent être sortis du congélateur à ultra-basse température (< -60 °C) et rester à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 5 minutes.
- Les plateaux porte-flacons dont le couvercle a été ouvert, ou les plateaux porte-flacons contenant moins de 195 flacons, peuvent être sortis du congélateur à ultra-basse température (< -60 °C) et rester à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 3 minutes.
- Lorsque les plateaux porte-flacons sont remis au congélateur après avoir été exposés à une température allant jusqu'à 25 °C, ils doivent rester au congélateur pendant au moins 2 heures avant de pouvoir en être de nouveau sortis.

Transfert des flacons congelés conservés entre -25 °C et -15 °C

- Les plateaux porte-flacons contenant 195 flacons avec un couvercle fermé peuvent être sortis du congélateur (-25 °C à -15 °C) et rester à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 3 minutes.
- Les plateaux porte-flacons dont le couvercle a été ouvert, ou les plateaux porte-flacons contenant moins de 195 flacons, peuvent être sortis du congélateur (-25 °C à -15 °C) et rester à des températures allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 1 minute.

Une fois qu'un flacon est extrait du plateau porte-flacon, il doit être décongelé pour être utilisé.

Après décongélation, le vaccin doit être dilué et utilisé immédiatement. Cependant, les données de stabilité en cours d'utilisation ont montré que le vaccin non dilué, une fois sorti du congélateur, peut être conservé jusqu'à 1 mois entre 2 °C et 8 °C, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP). Durant la période de conservation de 1 mois entre 2 °C et 8 °C, il peut être transporté pendant un maximum de 48 heures. Avant utilisation, le vaccin non ouvert peut être conservé jusqu'à 2 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C.

Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Après dilution, conserver et transporter le vaccin entre 2 °C et 30 °C et l'utiliser dans les 6 heures. Éliminer tout vaccin non utilisé.

Une fois le produit sorti du congélateur et dilué, les nouvelles date et heure d'expiration de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons. Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

N'utilisez pas ce vaccin si vous remarquez la présence de particules dans la solution diluée ou une coloration anormale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Comirnaty

- La substance active du vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié) est appelée tozinaméran. Après dilution, le flacon contient 6 doses de 0,3 mL constituées de 30 microgrammes de tozinaméran chacune.
- Les autres composants sont :
 - ((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
 - chlorure de potassium
 - phosphate monopotassique

- chlorure de sodium
- phosphate disodique dihydraté
- saccharose
- eau pour préparations injectables
- hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
- acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Comment se présente Comirnaty et contenu de l'emballage extérieur

Le vaccin est une dispersion de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9) fournie dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 6 doses, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique violet avec opercule en aluminium.

Présentation : 195 flacons

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

Fabricants

BioNTech Manufacturing GmbH
 Kupferbergterrasse 17 - 19
 55116 Mainz
 Allemagne

Pfizer Manufacturing Belgium NV
 Rijksweg 12
 Puurs-Sint-Amands, 2870
 Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100

- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Scannez le code à l'aide d'un appareil mobile afin d'accéder à la notice dans les différentes langues.



URL : www.comirnatyglobal.com

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Administrer Comirnaty par voie intramusculaire après dilution, en une dose unique de 0,3 mL, indépendamment du statut vaccinal contre la COVID-19.

Chez les personnes qui ont déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, Comirnaty doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Des doses supplémentaires peuvent être administrées chez les personnes sévèrement immunodéprimées.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la dispersion préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvre- en plastique violet** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable** (12 ans et plus).
- 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.
- Le flacon doit être conservé congelé et être décongelé avant dilution. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 195 flacons, la décongélation pourra prendre 3 heures. Les flacons congelés peuvent également être décongelés à une température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes pour une utilisation immédiate.

- Le flacon non ouvert peut être **conservé jusqu'à 1 mois entre 2 °C et 8 °C**, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP). Durant la période de conservation de 1 mois entre 2 °C et 8 °C, il peut être transporté pendant un maximum de 48 heures.
- Laisser le flacon décongelé atteindre la température ambiante. Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 2 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C. Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Dilution

- Retourner délicatement le flacon à 10 reprises avant dilution. Ne pas secouer.
- Avant dilution, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Le vaccin décongelé doit être dilué dans son flacon d'origine à l'aide de **1,8 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)**, en utilisant une aiguille de calibre 21 G (gauge) ou plus fine et en respectant les règles d'asepsie.
- Avant de retirer l'aiguille du bouchon du flacon, équilibrer la pression du flacon en aspirant 1,8 mL d'air dans la seringue de diluant vide.
- Retourner délicatement la solution diluée à 10 reprises. Ne pas secouer.
- Le vaccin dilué doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin dilué si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
- **La date et l'heure de l'expiration** de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons dilués.
- **Après dilution**, le produit doit être conservé entre 2 °C et 30 °C et être utilisé dans les **6 heures**, temps de transport inclus.
- Ne pas congeler ni secouer la solution diluée. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

Préparation des doses de 0,3 mL

- Après dilution, le flacon contient 2,25 mL, ce qui permet d'extraire 6 doses de 0,3 mL.
- 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.
- **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.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 6 heures suivant la dilution.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information de l'utilisateur

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable Adultes et adolescents à partir de 12 ans Vaccin à ARNm contre la COVID-19 tozinaméran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir à la rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Comirnaty et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Comirnaty
3. Comment Comirnaty est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Comirnaty
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Comirnaty et dans quels cas est-il utilisé ?

Comirnaty est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 due au SARS-CoV-2.

Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable peut être administré aux adultes et aux adolescents à partir de l'âge de 12 ans.

Le vaccin permet au système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) de produire des anticorps et des cellules sanguines qui agissent contre le virus, apportant ainsi une protection contre la COVID-19.

Comirnaty ne contient pas le virus et ne risque donc pas de vous donner la COVID-19.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Comirnaty ?

Vous ne devez jamais recevoir Comirnaty

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir le vaccin si :

- vous avez déjà connu une réaction allergique ou des problèmes respiratoires sévères après l'injection d'un autre vaccin ou lors d'une précédente administration de ce vaccin ;
- l'acte vaccinal vous rend nerveux/se ou vous vous êtes déjà évanoui(e) après une injection ;

- vous avez une maladie ou une infection sévère accompagnée d'une forte fièvre – en revanche, vous pouvez recevoir le vaccin si vous avez une légère fièvre ou une infection des voies respiratoires supérieures de type rhume ;
- vous avez un problème de saignement, développez facilement des ecchymoses ou utilisez un médicament pour prévenir les caillots sanguins ;
- votre système immunitaire est affaibli en raison d'une maladie telle qu'une infection par le VIH ou d'un médicament tel qu'un corticoïde qui affecte votre système immunitaire.

Il existe un risque accru de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur) après vaccination par Comirnaty (voir rubrique 4). 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. Le risque de myocardite et de péricardite semble être plus faible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans que chez les adolescents de 12 à 17 ans. La plupart des cas se sont résolus. Certains cas ont nécessité un soin médical intensif et des cas d'issue fatale ont été observés. Après la vaccination, vous devez être attentif aux signes de myocardite et de péricardite, tels que l'essoufflement, les palpitations et les douleurs thoraciques, et consulter immédiatement un médecin si de tels signes apparaissent.

Comme avec tout vaccin, il est possible que Comirnaty ne protège pas totalement toutes les personnes qui le reçoivent et la durée de la protection n'est pas connue.

Comirnaty peut être moins efficace si vous êtes immunodéprimé(e). Si vous êtes immunodéprimé(e), vous pourrez recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty. Dans ce cas, vous devrez continuer à respecter les mesures barrières pour vous protéger contre la COVID-19. Par ailleurs, les personnes avec lesquelles vous êtes en contact étroit devront être vaccinées dans la mesure du possible. Discutez des recommandations individuelles appropriées avec votre médecin.

Enfants

L'utilisation de Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus et les enfants âgés de moins de 12 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter à la notice de ces autres formulations.

L'utilisation du vaccin n'est pas recommandée chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Autres médicaments et Comirnaty

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament ou si vous avez reçu récemment un autre vaccin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, informez-en votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien avant de recevoir ce vaccin.

Comirnaty peut être utilisé pendant la grossesse. Il existe un grand nombre d'informations disponibles concernant les femmes enceintes vaccinées par Comirnaty au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse et celles-ci n'ont pas montré d'effets néfastes pour la grossesse ou sur le nouveau-né. Bien que les informations concernant les effets sur la grossesse ou sur le nouveau-né après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée.

Comirnaty peut être administré au cours de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets de la vaccination mentionnés dans la rubrique 4 (« Quels sont les effets indésirables éventuels ?») pourraient altérer temporairement votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Attendez que ces effets se soient dissipés avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

3. Comment Comirnaty est-il administré ?

Comirnaty est administré sous la forme d'une injection de 0,3 mL dans un muscle du haut du bras.

Vous recevrez 1 injection, que vous ayez déjà reçu ou non un vaccin contre la COVID-19 auparavant.

Si vous avez déjà reçu un vaccin contre la COVID-19 auparavant, vous devrez recevoir la dose de Comirnaty au moins 3 mois après la dernière dose reçue.

Si vous êtes immunodéprimé(e), vous pouvez recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Comirnaty, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les vaccins, Comirnaty peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- site d'injection : douleur, gonflement
- fatigue, maux de tête
- douleurs musculaires, douleurs articulaires
- frissons, fièvre
- diarrhée

Certains de ces effets indésirables ont été légèrement plus fréquents chez les adolescents de 12 à 15 ans que chez les adultes.

Effets indésirables fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- rougeur au site d'injection
- nausées, vomissements
- gonflement des ganglions lymphatiques (observé plus fréquemment après une dose de rappel)

Effets indésirables peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- sensation de malaise, sensation de faiblesse ou manque d'énergie/somnolence
- douleur dans le bras
- insomnies
- démangeaisons au site d'injection
- réactions allergiques de type éruption cutanée ou démangeaison
- diminution de l'appétit
- vertiges
- transpiration excessive, sueurs nocturnes

Effets indésirables rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement
- réactions allergiques de type urticaire ou gonflement du visage

Effets indésirables très rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur (péricardite) pouvant entraîner un essoufflement, des palpitations ou des douleurs thoraciques

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réaction allergique sévère
- gonflement étendu du membre vacciné
- gonflement du visage (un gonflement du visage peut survenir chez les patients ayant reçu des injections de produits de comblement dermique au niveau du visage)
- réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe)
- sensation inhabituelle au niveau de la peau, telle qu'un picotement ou un fourmillement (paresthésie)
- diminution des sensations ou de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie)
- saignements menstruels importants (la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#), en précisant le numéro de lot, s'il est disponible. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Comirnaty ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes concernant la conservation, la péremption et l'utilisation et la manipulation sont destinées aux professionnels de santé.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Le vaccin sera reçu congelé entre -90 °C et -60 °C. Lors de sa réception, le vaccin congelé peut être conservé entre -90 °C et -60 °C ou entre 2 °C et 8 °C.

Flacons unidoses : s'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons unidoses de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 2 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Flacons multidoses : s'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons 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 : une fois sorti du congélateur, le flacon non ouvert peut être conservé au réfrigérateur et transporté réfrigéré entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 10 semaines, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP). La nouvelle date d'élimination, applicable en cas de

conservation entre 2 °C et 8 °C, doit être notée sur l'emballage extérieur. Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

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.

Flacons ouverts : après la première ponction, conserver le vaccin entre 2 °C et 30 °C et l'utiliser dans les 12 heures en tenant compte d'une durée de transport maximale de 6 heures. Éliminer tout vaccin non utilisé.

N'utilisez pas ce vaccin si vous remarquez la présence de particules dans la solution ou une coloration anormale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Comirnaty

- La substance active du vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié) est appelée tozinaméran.
 - Un flacon unidose contient 1 dose de 0,3 mL constituée de 30 microgrammes de tozinaméran.
 - Un flacon multidose contient 6 doses de 0,3 mL constituées de 30 microgrammes de tozinaméran chacune.
- Les autres composants sont :
 - ((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

Comment se présente Comirnaty et contenu de l'emballage extérieur

Le vaccin est une dispersion de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9) fournie dans :

- un flacon unidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 1 dose, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique gris avec opercule en aluminium, ou
- un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 6 doses, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique gris avec opercule en aluminium.

Présentation des flacons unidoses : 10 flacons

Présentations des flacons multidoses : 10 flacons ou 195 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Fabricants

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Allemagne

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Scannez le code à l'aide d'un appareil mobile afin d'accéder à la notice dans les différentes langues.



URL : www.comirnatyglobal.com

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Administrer Comirnaty par voie intramusculaire, en une dose unique de 0,3 mL, indépendamment du statut vaccinal contre la COVID-19.

Chez les personnes qui ont déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, Comirnaty doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Des doses supplémentaires peuvent être administrées chez les personnes sévèrement immunodéprimées.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la dispersion préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique gris** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable** (12 ans et plus).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
 - Flacons unidoses : pour une boîte de 10 flacons unidoses, la décongélation pourra prendre 2 heures.
 - Flacons multidoses : pour une boîte de 10 flacons multidoses, la décongélation pourra prendre 6 heures.
- Lorsque les flacons sont placés à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservés, la date de péremption doit être actualisée sur l'emballage.
- Les flacons non ouverts peuvent être **conservés pendant un maximum de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C**, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP).
- Les flacons congelés peuvent également être décongelés individuellement à une température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes.
- Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 12 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C. Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Préparation des doses de 0,3 mL

- Mélanger délicatement en retournant les flacons à 10 reprises avant utilisation. Ne pas secouer.
- Avant le mélange, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.

- Après le mélange, le vaccin doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, 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.
- Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort** doivent être utilisées pour extraire 6 doses d'un flacon unique. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres. Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique.
- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
 - Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
 - Noter la date/l'heure correspondante sur le flacon. Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la première ponction.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information de l'utilisateur

Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable Enfants âgés de 5 à 11 ans Vaccin à ARNm contre la COVID-19 tozinaméran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez chez votre enfant. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant reçoive ce vaccin car elle contient des informations importantes pour votre enfant.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir à la rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Comirnaty et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Comirnaty
3. Comment Comirnaty est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Comirnaty
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Comirnaty et dans quels cas est-il utilisé ?

Comirnaty est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 due au SARS-CoV-2.

Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable peut être administré aux enfants âgés de 5 à 11 ans.

Le vaccin permet au système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) de produire des anticorps et des cellules sanguines qui agissent contre le virus, apportant ainsi une protection contre la COVID-19.

Comirnaty ne contient pas le virus et ne risque donc pas de donner la COVID-19 à votre enfant.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Comirnaty ?

Votre enfant ne doit jamais recevoir Comirnaty

- si votre enfant est allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant avant que votre enfant reçoive le vaccin si :

- votre enfant a déjà connu une réaction allergique ou des problèmes respiratoires sévères après l'injection d'un autre vaccin ou lors d'une précédente administration de ce vaccin ;

- l'acte vaccinal rend votre enfant nerveux/se ou si votre enfant s'est déjà évanoui(e) après une injection ;
- votre enfant a une maladie ou une infection sévère accompagnée d'une forte fièvre – en revanche, votre enfant peut recevoir le vaccin s'il/si elle a une légère fièvre ou une infection des voies respiratoires supérieures de type rhume ;
- votre enfant a un problème de saignement, développe facilement des ecchymoses ou utilise un médicament pour prévenir les caillots sanguins ;
- son système immunitaire est affaibli en raison d'une maladie telle qu'une infection par le VIH ou d'un médicament tel qu'un corticoïde qui affecte le système immunitaire.

Il existe un risque accru de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur) après vaccination par Comirnaty (voir rubrique 4). 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. Le risque de myocardite et de péricardite semble être plus faible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans que chez les adolescents de 12 à 17 ans. La plupart des cas se sont résolus. Certains cas ont nécessité un soin médical intensif et des cas d'issue fatale ont été observés. Après la vaccination, vous devez être attentif aux signes de myocardite et de péricardite, tels que l'essoufflement, les palpitations et les douleurs thoraciques, et consulter immédiatement un médecin si de tels signes apparaissent.

Comme avec tout vaccin, il est possible que Comirnaty ne protège pas totalement toutes les personnes qui le reçoivent et la durée de la protection n'est pas connue.

Comirnaty peut être moins efficace chez les personnes immunodéprimées. Si votre enfant est immunodéprimé(e), il/elle pourra recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty. Dans ce cas, votre enfant devra continuer à respecter les mesures barrières pour se protéger contre la COVID-19. Par ailleurs, les personnes avec lesquelles votre enfant est en contact étroit devront être vaccinées dans la mesure du possible. Discutez des recommandations individuelles appropriées avec le médecin de votre enfant.

Enfants

L'utilisation de Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter à la notice de ces autres formulations.

L'utilisation du vaccin n'est pas recommandée chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Autres médicaments et Comirnaty

Informez le médecin ou pharmacien de votre enfant si votre enfant utilise, a récemment utilisé ou pourrait utiliser tout autre médicament ou s'il/si elle a reçu récemment un autre vaccin.

Grossesse et allaitement

Si votre enfant est enceinte, informez-en son médecin, infirmier/ère ou pharmacien avant que votre enfant reçoive ce vaccin.

Comirnaty peut être utilisé pendant la grossesse. Il existe un grand nombre d'informations disponibles concernant les femmes enceintes vaccinées par Comirnaty au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse et celles-ci n'ont pas montré d'effets néfastes pour la grossesse ou sur le nouveau-né. Bien que les informations concernant les effets sur la grossesse ou sur le nouveau-né après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée.

Comirnaty peut être administré au cours de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets de la vaccination mentionnés dans la rubrique 4 (« Quels sont les effets indésirables éventuels ?») pourraient altérer temporairement l'aptitude de votre enfant à utiliser des machines ou à mener des activités telles que faire du vélo. Attendez que ces effets se soient dissipés avant de reprendre des activités nécessitant la pleine vigilance de votre enfant.

3. Comment Comirnaty est-il administré ?

Comirnaty est administré après dilution sous la forme d'une injection de 0,2 mL dans un muscle du haut du bras de votre enfant.

Votre enfant recevra 1 injection, qu'il/elle ait déjà reçu ou non un vaccin contre la COVID-19 auparavant.

Si votre enfant a déjà reçu un vaccin contre la COVID-19 auparavant, il/elle devra recevoir la dose de Comirnaty au moins 3 mois après la dernière dose reçue.

Si votre enfant est immunodéprimé(e), il/elle peut recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Comirnaty, demandez plus d'informations au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les vaccins, Comirnaty peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- site d'injection : douleur, gonflement
- fatigue, maux de tête
- douleurs musculaires, douleurs articulaires
- frissons, fièvre
- diarrhée

Effets indésirables fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- nausées, vomissements
- rougeur au site d'injection (« très fréquent » chez les enfants de 5 à 11 ans)
- gonflement des ganglions lymphatiques (observé plus fréquemment après une dose de rappel)

Effets indésirables peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- sensation de malaise, sensation de faiblesse ou manque d'énergie/somnolence
- douleur dans le bras
- insomnies
- démangeaisons au site d'injection
- réactions allergiques de type éruption cutanée ou démangeaison
- diminution de l'appétit
- vertiges
- transpiration excessive, sueurs nocturnes

Effets indésirables rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement
- réactions allergiques de type urticaire ou gonflement du visage

Effets indésirables très rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur (péricardite) pouvant entraîner un essoufflement, des palpitations ou des douleurs thoraciques

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réaction allergique sévère
- gonflement étendu du membre vacciné
- gonflement du visage (un gonflement du visage peut survenir chez les patients ayant reçu des injections de produits de comblement dermique au niveau du visage)
- réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe)
- sensation inhabituelle au niveau de la peau, telle qu'un picotement ou un fourmillement (paresthésie)
- diminution des sensations ou de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie)
- saignements menstruels importants (la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire)

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#), en précisant le numéro de lot, s'il est disponible. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Comirnaty ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes concernant la conservation, la péremption et l'utilisation et la manipulation sont destinées aux professionnels de santé.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

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.

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 4 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Une fois sorti du congélateur, le flacon non ouvert peut être conservé au réfrigérateur et transporté réfrigéré entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 10 semaines, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP). La nouvelle date d'élimination, applicable en cas de conservation entre 2 °C et 8 °C, doit être notée sur l'emballage extérieur. Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

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.

Après dilution, conserver le vaccin entre 2 °C et 30 °C et l'utiliser dans les 12 heures, en tenant compte d'une durée de transport maximale de 6 heures. Éliminer tout vaccin non utilisé.

N'utilisez pas ce vaccin si vous remarquez la présence de particules dans la solution diluée ou une coloration anormale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Comirnaty

- La substance active du vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié) est appelée tozinaméran. Après dilution, le flacon contient 10 doses de 0,2 mL constituées de 10 microgrammes de tozinaméran chacune.
- Les autres composants sont :
 - ((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

Comment se présente Comirnaty et contenu de l'emballage extérieur

Le vaccin est une dispersion de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9) fournie dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 10 doses, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique orange avec opercule en aluminium.

Présentations : 10 flacons ou 195 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Fabricants

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Allemagne

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V., Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Scannez le code à l'aide d'un appareil mobile afin d'accéder à la notice dans les différentes langues.



URL : www.comirnatyglobal.com

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Administer Comirnaty par voie intramusculaire après dilution, en une dose unique de 0,2 mL, indépendamment du statut vaccinal contre la COVID-19.

Chez les personnes qui ont déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, Comirnaty doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Des doses supplémentaires peuvent être administrées chez les personnes sévèrement immunodéprimées.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la dispersion préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique orange** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable** (enfants de 5 à 11 ans).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 10 flacons, la décongélation pourra prendre 4 heures. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
- 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.

Dilution

- Laisser le flacon décongelé se réchauffer à température ambiante et le retourner délicatement à 10 reprises avant la dilution. Ne pas secouer.
- Avant la dilution, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Le vaccin décongelé doit être dilué dans son flacon d'origine à l'aide de **1,3 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)**, en utilisant une aiguille de calibre 21 G (gauge) ou plus fine et en respectant les règles d'asepsie.
- Avant de retirer l'aiguille du bouchon du flacon, équilibrer la pression du flacon en aspirant 1,3 mL d'air dans la seringue de diluant vide.
- Retourner délicatement la solution diluée à 10 reprises. Ne pas secouer.
- Le vaccin dilué doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin dilué si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
- **La date et l'heure de l'expiration** de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons dilués.
- **Après dilution**, le produit doit être conservé entre 2 °C et 30 °C et être utilisé dans les **12 heures**.
- Ne pas congeler ni secouer la solution diluée. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

Préparation des doses de 0,2 mL

- Après dilution, le flacon contient 2,6 mL, ce qui permet d'extraire 10 doses de 0,2 mL.
- En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
- Prélever 0,2 mL de Comirnaty pour les enfants âgés de 5 à 11 ans.
Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 10 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 de dix doses d'un flacon unique.
- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la dilution.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information de l'utilisateur

Comirnaty 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable Nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 4 ans Vaccin à ARNm contre la COVID-19 tozinaméran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez chez votre enfant. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant reçoive ce vaccin car elle contient des informations importantes pour votre enfant.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir à la rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Comirnaty et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Comirnaty
3. Comment Comirnaty est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Comirnaty
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Comirnaty et dans quels cas est-il utilisé ?

Comirnaty est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 due au SARS-CoV-2.

Comirnaty 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable peut être administré aux nourrissons et aux enfants âgés de 6 mois à 4 ans.

Le vaccin permet au système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) de produire des anticorps et des cellules sanguines qui agissent contre le virus, apportant ainsi une protection contre la COVID-19.

Comirnaty ne contient pas le virus et ne risque donc pas de donner la COVID-19 à votre enfant.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Comirnaty ?

Votre enfant ne doit jamais recevoir Comirnaty

- si votre enfant est allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant avant que votre enfant reçoive le vaccin si :

- votre enfant a déjà connu une réaction allergique ou des problèmes respiratoires sévères après l'injection d'un autre vaccin ou lors d'une précédente administration de ce vaccin ;

- l'acte vaccinal rend votre enfant nerveux/se ou si votre enfant s'est déjà évanoui(e) après une injection ;
- votre enfant a une maladie ou une infection sévère accompagnée d'une forte fièvre – en revanche, votre enfant peut recevoir le vaccin s'il/si elle a une légère fièvre ou une infection des voies respiratoires supérieures de type rhume ;
- votre enfant a un problème de saignement, développe facilement des ecchymoses ou utilise un médicament pour prévenir les caillots sanguins ;
- son système immunitaire est affaibli en raison d'une maladie telle qu'une infection par le VIH ou d'un médicament tel qu'un corticoïde qui affecte le système immunitaire.

Il existe un risque accru de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur) après vaccination par Comirnaty (voir rubrique 4). 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. Le risque de myocardite et de péricardite semble être plus faible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans que chez les adolescents de 12 à 17 ans. La plupart des cas se sont résolus. Certains cas ont nécessité un soin médical intensif et des cas d'issue fatale ont été observés. Après la vaccination, vous devez être attentif aux signes de myocardite et de péricardite, tels que l'essoufflement, les palpitations et les douleurs thoraciques, et consulter immédiatement un médecin si de tels signes apparaissent.

Comme avec tout vaccin, il est possible que Comirnaty ne protège pas totalement toutes les personnes qui le reçoivent et la durée de la protection n'est pas connue.

Comirnaty peut être moins efficace chez les personnes immunodéprimées. Si votre enfant est immunodéprimé(e), il/elle pourra recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty. Dans ce cas, votre enfant devra continuer à respecter les mesures barrières pour se protéger contre la COVID-19. Par ailleurs, les personnes avec lesquelles votre enfant est en contact étroit devront être vaccinées dans la mesure du possible. Discutez des recommandations individuelles appropriées avec le médecin de votre enfant.

Enfants

L'utilisation de Comirnaty 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 5 ans à 11 ans.

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les enfants âgés de 5 à 11 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter à la notice de ces autres formulations.

L'utilisation du vaccin n'est pas recommandée chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Autres médicaments et Comirnaty

Informez le médecin ou pharmacien de votre enfant si votre enfant utilise, a récemment utilisé ou pourrait utiliser tout autre médicament ou s'il/si elle a reçu récemment un autre vaccin.

Grossesse et allaitement

Comirnaty 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable n'est pas destiné à être utilisé chez les personnes âgées de plus de 5 ans.

Pour plus de précisions sur l'utilisation du vaccin chez les personnes âgées de plus de 5 ans, veuillez vous reporter à la notice des autres formulations.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets de la vaccination mentionnés dans la rubrique 4 (« Quels sont les effets indésirables éventuels ? ») pourraient altérer temporairement l'aptitude de votre enfant à utiliser des machines ou à mener des activités telles que faire du vélo. Attendez que ces effets se soient dissipés avant de reprendre des activités nécessitant la pleine vigilance de votre enfant.

3. Comment Comirnaty est-il administré ?

Si votre enfant est un nourrisson âgé de 6 mois à moins de 12 mois, il/elle recevra Comirnaty après dilution sous la forme d'une injection de 0,2 mL dans un muscle de la cuisse. Si votre enfant est âgé(e) de 1 an ou plus, il/elle recevra Comirnaty après dilution sous la forme d'une injection de 0,2 mL dans un muscle de la cuisse ou dans un muscle du haut du bras.

Si votre enfant n'a pas reçu un schéma de primo-vaccination complet contre la COVID-19 ou n'a pas été infecté(e) par la COVID-19 auparavant, il/elle recevra un maximum de 3 injections (nombre total de doses nécessaires pour la primo-vaccination). Il est recommandé qu'il/elle reçoive la deuxième dose 3 semaines après la première, puis la troisième au moins 8 semaines après la deuxième pour que la vaccination soit complète.

Si votre enfant a déjà reçu un schéma de primo-vaccination complet contre la COVID-19 ou a déjà eu la COVID-19, il/elle recevra 1 injection. Si votre enfant a déjà reçu un vaccin contre la COVID-19 auparavant, il/elle devra recevoir la dose de Comirnaty au moins 3 mois après la dernière dose reçue.

Si votre enfant atteint l'âge de 5 ans entre les doses du schéma de primo-vaccination, il/elle devra recevoir la même dose de 3 microgrammes pour compléter le schéma.

Si votre enfant est immunodéprimé(e), il/elle peut recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty.

Interchangeabilité

Votre enfant pourra recevoir Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ou Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ou une combinaison des différents vaccins) pour la primo-vaccination. Votre enfant ne devra pas recevoir plus que le nombre total de doses nécessaires à la primo-vaccination. Les doses de primo-vaccination devront être administrées une seule fois à votre enfant.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Comirnaty, demandez plus d'informations au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les vaccins, Comirnaty peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- irritabilité (chez les enfants de 6 mois à moins de 2 ans)
- site d'injection : douleur/sensibilité, gonflement
- fatigue, maux de tête
- somnolence (chez les enfants de 6 mois à moins de 2 ans)
- douleurs musculaires, douleurs articulaires
- frissons, fièvre
- diarrhée

Effets indésirables fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- nausées, vomissements
- rougeur au site d'injection (« très fréquent » chez les enfants de 6 mois à 11 ans)
- gonflement des ganglions lymphatiques (observé plus fréquemment après une dose de rappel)

Effets indésirables peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- sensation de malaise, sensation de faiblesse ou manque d'énergie/somnolence
- douleur dans le bras
- insomnies

- démangeaisons au site d'injection
- réactions allergiques de type éruption cutanée (« fréquent » chez les enfants de 6 mois à moins de 2 ans) ou démangeaison
- diminution de l'appétit (« très fréquent » chez les enfants de 6 mois à moins de 2 ans)
- vertiges
- transpiration excessive, sueurs nocturnes

Effets indésirables rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement
- réactions allergiques de type urticaire ou gonflement du visage

Effets indésirables très rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur (péricardite) pouvant entraîner un essoufflement, des palpitations ou des douleurs thoraciques

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réaction allergique sévère
- gonflement étendu du membre vacciné
- gonflement du visage (un gonflement du visage peut survenir chez les patients ayant reçu des injections de produits de comblement dermique au niveau du visage)
- réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe)
- sensation inhabituelle au niveau de la peau, telle qu'un picotement ou un fourmillement (paresthésie)
- diminution des sensations ou de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie)
- saignements menstruels importants (la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire)

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#), en précisant le numéro de lot, s'il est disponible. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Comirnaty ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes concernant la conservation, la péremption et l'utilisation et la manipulation sont destinées aux professionnels de santé.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

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.

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons 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.

Une fois sorti du congélateur, le flacon non ouvert peut être conservé au réfrigérateur et transporté réfrigéré entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 10 semaines, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP). La nouvelle date d'élimination, applicable en cas de conservation entre 2 °C et 8 °C, doit être notée sur l'emballage extérieur. Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

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.

Après dilution, conserver le vaccin entre 2 °C et 30 °C et l'utiliser dans les 12 heures, en tenant compte d'une durée de transport maximale de 6 heures. Éliminer tout vaccin non utilisé.

N'utilisez pas ce vaccin si vous remarquez la présence de particules dans la solution diluée ou une coloration anormale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Comirnaty

- La substance active du vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié) est appelée tozinaméran. Après dilution, le flacon contient 10 doses de 0,2 mL constituées de 3 microgrammes de tozinaméran chacune.
- Les autres composants sont :
 - ((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

Comment se présente Comirnaty et contenu de l'emballage extérieur

Le vaccin est une dispersion de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9) fournie dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 10 doses, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique bordeaux avec opercule en aluminium.

Présentation : 10 flacons

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

Fabricants

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Allemagne

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Scannez le code à l'aide d'un appareil mobile afin d'accéder à la notice dans les différentes langues.



URL : www.comirnatyglobal.com

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Si l'enfant n'a pas reçu de schéma de primo-vaccination complet contre la COVID-19 auparavant et n'a pas d'antécédents d'infection par le SARS-CoV-2, administrer Comirnaty par voie intramusculaire après dilution, selon le schéma de primo-vaccination en 3 injections successives maximum (nombre total de doses nécessaires à la primo-vaccination) (de 0,2 mL chacune) ; la seconde dose est administrée 3 semaines après la première dose et suivie d'une troisième dose administrée au moins 8 semaines après la seconde dose pour obtenir un schéma de primo-vaccination complet.

Si l'enfant a déjà reçu un schéma de primo-vaccination complet contre la COVID-19 ou a des antécédents d'infection par le SARS-CoV-2, administrer Comirnaty par voie intramusculaire après dilution en une dose unique de 0,2 mL. Si l'enfant a déjà reçu un vaccin contre la COVID-19 auparavant, il/elle devra recevoir la dose de Comirnaty au moins 3 mois après la dernière dose reçue.

Des doses supplémentaires peuvent être administrées chez les personnes sévèrement immunodéprimées.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la dispersion préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique bordeaux** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable** (nourrissons et enfants de 6 mois à 4 ans).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 10 flacons, la décongélation pourra prendre 2 heures. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
- 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.

Dilution

- Laisser le flacon décongelé se réchauffer à température ambiante et le retourner délicatement à 10 reprises avant la dilution. Ne pas secouer.
- Avant la dilution, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Le vaccin décongelé doit être dilué dans son flacon d'origine à l'aide de **2,2 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)**, en utilisant une aiguille de calibre 21 G (gauge) ou plus fine et en respectant les règles d'asepsie.
- Avant de retirer l'aiguille du bouchon du flacon, équilibrer la pression du flacon en aspirant 2,2 mL d'air dans la seringue de diluant vide.
- Retourner délicatement la solution diluée à 10 reprises. Ne pas secouer.
- Le vaccin dilué doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempt de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin dilué si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
- **La date et l'heure de l'expiration** de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons dilués.
- **Après dilution**, le produit doit être conservé entre 2 °C et 30 °C et être utilisé dans les **12 heures**.
- Ne pas congeler ni secouer la solution diluée. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

Préparation des doses de 0,2 mL

- Après dilution, le flacon contient 2,6 mL, ce qui permet d'extraire 10 doses de 0,2 mL.
- En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
- Prélever 0,2 mL de Comirnaty pour les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans.
Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 10 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 de dix doses d'un flacon unique.
- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la dilution.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information de l'utilisateur

Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes)/dose dispersion injectable Adultes et adolescents à partir de 12 ans Vaccin à ARNm contre la COVID-19 tozinaméran/riltozinaméran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir à la rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Comirnaty Original/Omicron BA.1 et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Comirnaty Original/Omicron BA.1
3. Comment Comirnaty Original/Omicron BA.1 est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Comirnaty Original/Omicron BA.1
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Comirnaty Original/Omicron BA.1 et dans quels cas est-il utilisé ?

Comirnaty Original/Omicron BA.1 est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 due au SARS-CoV-2. Il peut être administré aux adultes et aux adolescents à partir de l'âge de 12 ans.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 est destiné uniquement aux personnes qui ont déjà reçu au moins un schéma de primo-vaccination contre la COVID-19.

Le vaccin permet au système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) de produire des anticorps et des cellules sanguines qui agissent contre le virus, apportant ainsi une protection contre la COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 ne contient pas le virus et ne risque donc pas de vous donner la COVID-19.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Comirnaty Original/Omicron BA.1 ?

Vous ne devez jamais recevoir Comirnaty Original/Omicron BA.1

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir le vaccin si :

- vous avez déjà connu une réaction allergique ou des problèmes respiratoires sévères après

- l'injection d'un autre vaccin ou lors d'une précédente administration de ce vaccin ;
- l'acte vaccinal vous rend nerveux/se ou vous vous êtes déjà évanoui(e) après une injection ;
- vous avez une maladie ou une infection sévère accompagnée d'une forte fièvre – en revanche, vous pouvez recevoir le vaccin si vous avez une légère fièvre ou une infection des voies respiratoires supérieures de type rhume ;
- vous avez un problème de saignement, développez facilement des ecchymoses ou utilisez un médicament pour prévenir les caillots sanguins ;
- votre système immunitaire est affaibli en raison d'une maladie telle qu'une infection par le VIH ou d'un médicament tel qu'un corticoïde qui affecte votre système immunitaire.

Il existe un risque accru de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur) après vaccination par Comirnaty (voir rubrique 4). 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. Le risque de myocardite et de péricardite semble être plus faible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans que chez les adolescents de 12 à 17 ans. La plupart des cas se sont résolus. Certains cas ont nécessité un soin médical intensif et des cas d'issue fatale ont été observés. Après la vaccination, vous devez être attentif aux signes de myocardite et de péricardite, tels que l'essoufflement, les palpitations et les douleurs thoraciques, et consulter immédiatement un médecin si de tels signes apparaissent.

Comme avec tout vaccin, il est possible que Comirnaty Original/Omicron BA.1 ne protège pas totalement toutes les personnes qui le reçoivent et la durée de la protection n'est pas connue.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 peut être moins efficace si vous êtes immunodéprimé(e). Si vous êtes immunodéprimé(e), vous pourrez recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty Original/Omicron BA.1. Dans ce cas, vous devez continuer à respecter les mesures barrières pour vous protéger contre la COVID-19. Par ailleurs, les personnes avec lesquelles vous êtes en contact étroit devront être vaccinées dans la mesure du possible. Discutez des recommandations individuelles appropriées avec votre médecin.

Enfants

L'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes)/dose dispersion injectable n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus et les enfants âgés de moins de 12 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter à la notice de ces autres formulations.

L'utilisation du vaccin n'est pas recommandée chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Autres médicaments et Comirnaty Original/Omicron BA.1

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament ou si vous avez reçu récemment un autre vaccin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, informez-en votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien avant de recevoir ce vaccin.

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.1 pendant la grossesse. Cependant, il existe un grand nombre d'informations disponibles concernant les femmes enceintes vaccinées par le vaccin Comirnaty initialement approuvé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse et celles-ci n'ont pas montré d'effets néfastes pour la grossesse ou sur le nouveau-né. Bien que les informations concernant les effets sur la grossesse ou sur le nouveau-né après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Comirnaty Original/Omicron BA.1 peut être utilisé pendant la grossesse.

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.1 pendant l'allaitement. Cependant, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu. Les données concernant 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 Original/Omicron BA.1 peut être utilisé au cours de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets de la vaccination mentionnés dans la rubrique 4 (« Quels sont les effets indésirables éventuels ?») pourraient altérer temporairement votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Attendez que ces effets se soient dissipés avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

3. Comment Comirnaty Original/Omicron BA.1 est-il administré ?

Comirnaty Original/Omicron BA.1 est administré sous la forme d'une injection de 0,3 mL dans un muscle du haut du bras.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 est destiné uniquement aux personnes qui ont déjà reçu au moins un schéma de primo-vaccination contre la COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Veillez vous adresser à votre professionnel de santé pour vérifier votre éligibilité à la dose de rappel et le délai d'administration de cette dose.

Si vous êtes immunodéprimé(e), vous pouvez recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty Original/Omicron BA.1.

Pour plus de précisions sur le schéma de primo-vaccination chez les personnes âgées de 12 ans et plus, veuillez vous reporter à la notice des autres formulations.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.1, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les vaccins, Comirnaty Original/Omicron BA.1 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- site d'injection : douleur, gonflement
- fatigue, maux de tête
- douleurs musculaires, douleurs articulaires
- frissons, fièvre
- diarrhée

Certains de ces effets indésirables ont été légèrement plus fréquents chez les adolescents de 12 à 15 ans que chez les adultes.

Effets indésirables fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- rougeur au site d'injection
- nausées, vomissements
- gonflement des ganglions lymphatiques (observé plus fréquemment après une dose de rappel)

Effets indésirables peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- sensation de malaise, sensation de faiblesse ou manque d'énergie/somnolence
- douleur dans le bras
- insomnies
- démangeaisons au site d'injection
- réactions allergiques de type éruption cutanée ou démangeaison
- diminution de l'appétit
- vertiges
- transpiration excessive, sueurs nocturnes

Effets indésirables rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement
- réactions allergiques de type urticaire ou gonflement du visage

Effets indésirables très rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur (péricardite) pouvant entraîner un essoufflement, des palpitations ou des douleurs thoraciques

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réaction allergique sévère
- gonflement étendu du membre vacciné
- gonflement du visage (un gonflement du visage peut survenir chez les patients ayant reçu des injections de produits de comblement dermique au niveau du visage)
- réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe)
- sensation inhabituelle au niveau de la peau, telle qu'un picotement ou un fourmillement (paresthésie)
- diminution des sensations ou de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie)
- saignements menstruels importants (la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V, en précisant le numéro de lot, s'il est disponible. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Comirnaty Original/Omicron BA.1 ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes concernant la conservation, la péremption et l'utilisation et la manipulation sont destinées aux professionnels de santé.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

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.

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons 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.

Une fois sorti du congélateur, le flacon non ouvert peut être conservé au réfrigérateur et transporté réfrigéré entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 10 semaines, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP). La nouvelle date d'élimination, applicable en cas de conservation entre 2 °C et 8 °C, doit être notée sur l'emballage extérieur. Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

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.

Après la première ponction, conserver le vaccin entre 2 °C et 30 °C et l'utiliser dans les 12 heures en tenant compte d'une durée de transport maximale de 6 heures. Éliminer tout vaccin non utilisé.

N'utilisez pas ce vaccin si vous remarquez la présence de particules dans la solution ou une coloration anormale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Comirnaty Original/Omicron BA.1

- Les substances actives du vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié) sont appelées tozinaméran et riltozinaméran. Le flacon contient 6 doses de 0,3 mL constituées de 15 microgrammes de tozinaméran (Original) et de 15 microgrammes de riltozinaméran (Omicron BA.1) par dose.
- Les autres composants sont :
 - ((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

Comment se présente Comirnaty Original/Omicron BA.1 et contenu de l'emballage extérieur

Le vaccin est une dispersion de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9) fournie dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 6 doses, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique gris avec opercule en aluminium.

Présentations : 10 flacons ou 195 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Fabricants

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Allemagne

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Scannez le code à l'aide d'un appareil mobile afin d'accéder à la notice dans les différentes langues.



URL : www.comirnatyglobal.com

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

La dose de Comirnaty Original/Omicron BA.1 est de 0,3 mL à administrer par voie intramusculaire.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 est indiqué uniquement pour les personnes qui ont déjà reçu au moins un schéma de primo-vaccination contre la COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.1 doit être administré au moins 3 mois après la dernière dose reçue d'un vaccin contre la COVID-19.

Des doses supplémentaires peuvent être administrées chez les personnes sévèrement immunodéprimées.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty Original/Omicron BA.1 doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la dispersion préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique gris** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammes)/dose dispersion injectable** (12 ans et plus).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 10 flacons, la décongélation pourra prendre 6 heures. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
- Lorsque les flacons sont placés à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservés, la date de péremption doit être actualisée sur l'emballage.
- Les flacons non ouverts peuvent être **conservés pendant un maximum de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C** , sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP).
- Les flacons congelés peuvent également être décongelés individuellement à une température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes.
- Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 12 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C. Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Préparation des doses de 0,3 mL

- Mélanger délicatement en retournant les flacons à 10 reprises avant utilisation. Ne pas secouer.

- Avant le mélange, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Après le mélange, le vaccin doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
- 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 Original/Omicron BA.1.
Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 6 doses d'un flacon unique. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres. Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique.
- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Noter la date/l'heure correspondante sur le flacon. Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la première ponction.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information de l'utilisateur

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammes)/dose dispersion injectable Adultes et adolescents à partir de 12 ans Vaccin à ARNm contre la COVID-19 tozinaméran/famtozinaméran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir à la rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Comment Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans quels cas est-il utilisé ?

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 due au SARS-CoV-2. Il peut être administré aux adultes et aux adolescents à partir de l'âge de 12 ans.

Le vaccin permet au système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) de produire des anticorps et des cellules sanguines qui agissent contre le virus, apportant ainsi une protection contre la COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne contient pas le virus et ne risque donc pas de vous donner la COVID-19.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ?

Vous ne devez jamais recevoir Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir le vaccin si :

- vous avez déjà connu une réaction allergique ou des problèmes respiratoires sévères après l'injection d'un autre vaccin ou lors d'une précédente administration de ce vaccin ;

- l'acte vaccinal vous rend nerveux/se ou vous vous êtes déjà évanoui(e) après une injection ;
- vous avez une maladie ou une infection sévère accompagnée d'une forte fièvre – en revanche, vous pouvez recevoir le vaccin si vous avez une légère fièvre ou une infection des voies respiratoires supérieures de type rhume ;
- vous avez un problème de saignement, développez facilement des ecchymoses ou utilisez un médicament pour prévenir les caillots sanguins ;
- votre système immunitaire est affaibli en raison d'une maladie telle qu'une infection par le VIH ou d'un médicament tel qu'un corticoïde qui affecte votre système immunitaire.

Il existe un risque accru de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur) après vaccination par Comirnaty (voir rubrique 4). 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. Le risque de myocardite et de péricardite semble être plus faible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans que chez les adolescents de 12 à 17 ans. La plupart des cas se sont résolus. Certains cas ont nécessité un soin médical intensif et des cas d'issue fatale ont été observés. Après la vaccination, vous devez être attentif aux signes de myocardite et de péricardite, tels que l'essoufflement, les palpitations et les douleurs thoraciques, et consulter immédiatement un médecin si de tels signes apparaissent.

Comme avec tout vaccin, il est possible que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne protège pas totalement toutes les personnes qui le reçoivent et la durée de la protection n'est pas connue.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 peut être moins efficace si vous êtes immunodéprimé(e). Si vous êtes immunodéprimé(e), vous pourrez recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Dans ce cas, vous devez continuer à respecter les mesures barrières pour vous protéger contre la COVID-19. Par ailleurs, les personnes avec lesquelles vous êtes en contact étroit devront être vaccinées dans la mesure du possible. Discutez des recommandations individuelles appropriées avec votre médecin.

Enfants

L'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammes)/dose dispersion injectable n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus et les enfants âgés de moins de 12 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter à la notice de ces autres formulations.

L'utilisation du vaccin n'est pas recommandée chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Autres médicaments et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament ou si vous avez reçu récemment un autre vaccin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, informez-en votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien avant de recevoir ce vaccin.

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pendant la grossesse. Cependant, il existe un grand nombre d'informations disponibles concernant les femmes enceintes vaccinées par le vaccin Comirnaty initialement approuvé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse et celles-ci n'ont pas montré d'effets néfastes pour la grossesse ou sur le nouveau-né. Bien que les informations concernant les effets sur la grossesse ou sur le nouveau-né après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 peut être utilisé pendant la grossesse.

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pendant l'allaitement. Cependant, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu. Les données concernant 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 Original/Omicron BA.4-5 peut être utilisé au cours de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets de la vaccination mentionnés dans la rubrique 4 (« Quels sont les effets indésirables éventuels ?») pourraient altérer temporairement votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Attendez que ces effets se soient dissipés avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

3. Comment Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 est-il administré ?

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 est administré sous la forme d'une injection de 0,3 mL dans un muscle du haut du bras.

Vous recevrez 1 injection, que vous ayez déjà reçu ou non un vaccin contre la COVID-19 auparavant.

Si vous avez déjà reçu un vaccin contre la COVID-19 auparavant, vous devrez recevoir la dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 au moins 3 mois après la dernière dose reçue.

Si vous êtes immunodéprimé(e), vous pouvez recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les vaccins, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- site d'injection : douleur, gonflement
- fatigue, maux de tête
- douleurs musculaires, douleurs articulaires
- frissons, fièvre
- diarrhée

Certains de ces effets indésirables ont été légèrement plus fréquents chez les adolescents de 12 à 15 ans que chez les adultes.

Effets indésirables fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- rougeur au site d'injection
- nausées, vomissements
- gonflement des ganglions lymphatiques (observé plus fréquemment après une dose de rappel)

Effets indésirables peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- sensation de malaise, sensation de faiblesse ou manque d'énergie/somnolence
- douleur dans le bras
- insomnies
- démangeaisons au site d'injection

- réactions allergiques de type éruption cutanée ou démangeaison
- diminution de l'appétit
- vertiges
- transpiration excessive, sueurs nocturnes

Effets indésirables rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement
- réactions allergiques de type urticaire ou gonflement du visage

Effets indésirables très rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur (péricardite) pouvant entraîner un essoufflement, des palpitations ou des douleurs thoraciques

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réaction allergique sévère
- gonflement étendu du membre vacciné
- gonflement du visage (un gonflement du visage peut survenir chez les patients ayant reçu des injections de produits de comblement dermique au niveau du visage)
- réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe)
- sensation inhabituelle au niveau de la peau, telle qu'un picotement ou un fourmillement (paresthésie)
- diminution des sensations ou de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie)
- saignements menstruels importants (la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**, en précisant le numéro de lot, s'il est disponible. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes concernant la conservation, la péremption et l'utilisation et la manipulation sont destinées aux professionnels de santé.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Le vaccin sera reçu congelé entre -90 °C et -60 °C. Lors de sa réception, le vaccin congelé peut être conservé entre -90 °C et -60 °C ou entre 2 °C et 8 °C.

Flacons unidoses : s'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons unidoses de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 2 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Flacons multidoses : s'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons 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 : une fois sorti du congélateur, le flacon non ouvert peut être conservé au réfrigérateur et transporté réfrigéré entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 10 semaines, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP). La nouvelle date d'élimination, applicable en cas de conservation entre 2 °C et 8 °C, doit être notée sur l'emballage extérieur. Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

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.

Flacons ouverts : après la première ponction, conserver le vaccin entre 2 °C et 30 °C et l'utiliser dans les 12 heures en tenant compte d'une durée de transport maximale de 6 heures. Éliminer tout vaccin non utilisé.

N'utilisez pas ce vaccin si vous remarquez la présence de particules dans la solution ou une coloration anormale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- Les substances actives du vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié) sont appelées tozinaméran et famtozinaméran.
 - Un flacon unidose contient 1 dose de 0,3 mL constituée de 15 microgrammes de tozinaméran (Original) et de 15 microgrammes de famtozinaméran (Omicron BA.4-5) par dose.
 - Un flacon multidose contient 6 doses de 0,3 mL constituées de 15 microgrammes de tozinaméran (Original) et de 15 microgrammes de famtozinaméran (Omicron BA.4-5) par dose.
- Les autres composants sont :
 - ((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

Comment se présente Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et contenu de l'emballage extérieur

Le vaccin est une dispersion de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9) fournie dans :

- un flacon unidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 1 dose, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique gris avec opercule en aluminium ; ou
- un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 6 doses, muni d'un bouchon

en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique gris avec opercule en aluminium.

Présentation des flacons unidoses : 10 flacons

Présentations des flacons multidoses : 10 flacons ou 195 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Fabricants

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Allemagne

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870

Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Scannez le code à l'aide d'un appareil mobile afin d'accéder à la notice dans les différentes langues.



URL : www.comirnatyglobal.com

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Administrer Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 par voie intramusculaire, en une dose unique de 0,3 mL, indépendamment du statut vaccinal contre la COVID-19.

Chez les personnes qui ont déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Des doses supplémentaires peuvent être administrées chez les personnes sévèrement immunodéprimées.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la dispersion préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique gris** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammes)/dose dispersion injectable** (12 ans et plus).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
 - Flacons unidoses : pour une boîte de 10 flacons unidoses, la décongélation pourra prendre 2 heures.
 - Flacons multidoses : pour une boîte de 10 flacons multidoses, la décongélation pourra prendre 6 heures.
- Lorsque les flacons sont placés à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservés, la date de péremption doit être actualisée sur l'emballage.
- Les flacons non ouverts peuvent être **conservés pendant un maximum de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C** , sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP).

- Les flacons congelés peuvent également être décongelés individuellement à une température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes.
- Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 12 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C. Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Préparation des doses de 0,3 mL

- Mélanger délicatement en retournant les flacons à 10 reprises avant utilisation. Ne pas secouer.
- Avant le mélange, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Après le mélange, le vaccin doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, 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 Original/Omicron BA.4-5.

Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 6 doses d'un flacon unique. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres. Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique.

- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Noter la date/l'heure correspondante sur le flacon. Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la première ponction.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information de l'utilisateur

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable

Enfants âgés de 5 à 11 ans

Vaccin à ARNm contre la COVID-19

tozinaméran/famtozinaméran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez chez votre enfant. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant reçoive ce vaccin car elle contient des informations importantes pour votre enfant.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir à la rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Comment Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans quels cas est-il utilisé ?

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 due au SARS-CoV-2. Il peut être administré aux enfants âgés de 5 à 11 ans.

Le vaccin permet au système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) de produire des anticorps et des cellules sanguines qui agissent contre le virus, apportant ainsi une protection contre la COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne contient pas le virus et ne risque donc pas de donner la COVID-19 à votre enfant.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ?

Votre enfant ne doit jamais recevoir Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- si votre enfant est allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant avant que votre enfant reçoive le vaccin si :

- votre enfant a déjà connu une réaction allergique ou des problèmes respiratoires sévères après l'injection d'un autre vaccin ou lors d'une précédente administration de ce vaccin ;
- l'acte vaccinal rend votre enfant nerveux/se ou si votre enfant s'est déjà évanoui(e) après une injection ;
- votre enfant a une maladie ou une infection sévère accompagnée d'une forte fièvre – en revanche, votre enfant peut recevoir le vaccin s'il/si elle a une légère fièvre ou une infection des voies respiratoires supérieures de type rhume ;
- votre enfant a un problème de saignement, développe facilement des ecchymoses ou utilise un médicament pour prévenir les caillots sanguins ;
- son système immunitaire est affaibli en raison d'une maladie telle qu'une infection par le VIH ou d'un médicament tel qu'un corticoïde qui affecte le système immunitaire.

Il existe un risque accru de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur) après vaccination par Comirnaty (voir rubrique 4). 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. Le risque de myocardite et de péricardite semble être plus faible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans que chez les adolescents de 12 à 17 ans. La plupart des cas se sont résolus. Certains cas ont nécessité un soin médical intensif et des cas d'issue fatale ont été observés. Après la vaccination, vous devez être attentif aux signes de myocardite et de péricardite, tels que l'essoufflement, les palpitations et les douleurs thoraciques, et consulter immédiatement un médecin si de tels signes apparaissent.

Comme avec tout vaccin, il est possible que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne protège pas totalement toutes les personnes qui le reçoivent et la durée de la protection n'est pas connue.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 peut être moins efficace chez les personnes immunodéprimées. Si votre enfant est immunodéprimé(e), il/elle pourra recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Dans ce cas, votre enfant devra continuer à respecter les mesures barrières pour se protéger contre la COVID-19. Par ailleurs, les personnes avec lesquelles votre enfant est en contact étroit devront être vaccinées dans la mesure du possible. Discutez des recommandations individuelles appropriées avec le médecin de votre enfant.

Enfants

L'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter à la notice de ces autres formulations.

L'utilisation du vaccin n'est pas recommandée chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Autres médicaments et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Informez le médecin ou pharmacien de votre enfant si votre enfant utilise, a récemment utilisé ou pourrait utiliser tout autre médicament ou s'il/si elle a reçu récemment un autre vaccin.

Grossesse et allaitement

Si votre enfant est enceinte, informez-en le médecin, l'infirmier/ère ou le pharmacien de votre enfant avant que votre enfant reçoive ce vaccin.

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pendant la grossesse. Cependant, il existe un grand nombre d'informations disponibles concernant les femmes enceintes vaccinées par le vaccin Comirnaty initialement approuvé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse et celles-ci n'ont pas montré d'effets néfastes pour la

grossesse ou sur le nouveau-né. Bien que les informations concernant les effets sur la grossesse ou sur le nouveau-né après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 peut être utilisé pendant la grossesse.

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pendant l'allaitement. Cependant, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu. Les données concernant 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 Original/Omicron BA.4-5 peut être utilisé au cours de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets de la vaccination mentionnés dans la rubrique 4 (« Quels sont les effets indésirables éventuels ?») pourraient altérer temporairement l'aptitude de votre enfant à utiliser des machines ou à mener des activités telles que faire du vélo. Attendez que ces effets se soient dissipés avant de reprendre des activités nécessitant la pleine vigilance de votre enfant.

3. Comment Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 est-il administré ?

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 est administré après dilution sous la forme d'une injection de 0,2 mL dans un muscle du haut du bras de votre enfant.

Votre enfant recevra 1 injection, qu'il/elle ait déjà reçu ou non un vaccin contre la COVID-19 auparavant.

Si votre enfant a déjà reçu un vaccin contre la COVID-19 auparavant, il/elle devra recevoir la dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 au moins 3 mois après la dernière dose reçue.

Si votre enfant est immunodéprimé(e), il/elle peut recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, demandez plus d'informations au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les vaccins, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- site d'injection : douleur, gonflement
- fatigue, maux de tête
- douleurs musculaires, douleurs articulaires
- frissons, fièvre
- diarrhée

Effets indésirables fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- nausées, vomissements
- rougeur au site d'injection (« très fréquent » chez les enfants de 5 à 11 ans)
- gonflement des ganglions lymphatiques (observé plus fréquemment après une dose de rappel)

Effets indésirables peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- sensation de malaise, sensation de faiblesse ou manque d'énergie/somnolence

- douleur dans le bras
- insomnies
- démangeaisons au site d'injection
- réactions allergiques de type éruption cutanée ou démangeaison
- diminution de l'appétit
- vertiges
- transpiration excessive, sueurs nocturnes

Effets indésirables rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement
- réactions allergiques de type urticaire ou gonflement du visage

Effets indésirables très rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur (péricardite) pouvant entraîner un essoufflement, des palpitations ou des douleurs thoraciques

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réaction allergique sévère
- gonflement étendu du membre vacciné
- gonflement du visage (un gonflement du visage peut survenir chez les patients ayant reçu des injections de produits de comblement dermique au niveau du visage)
- réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe)
- sensation inhabituelle au niveau de la peau, telle qu'un picotement ou un fourmillement (paresthésie)
- diminution des sensations ou de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie)
- saignements menstruels importants (la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire)

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#), en précisant le numéro de lot, s'il est disponible. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes concernant la conservation, la péremption et l'utilisation et la manipulation sont destinées aux professionnels de santé.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

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.

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 4 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Une fois sorti du congélateur, le flacon non ouvert peut être conservé au réfrigérateur et transporté réfrigéré entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 10 semaines, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP). La nouvelle date d'élimination, applicable en cas de conservation entre 2 °C et 8 °C, doit être notée sur l'emballage extérieur. Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

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.

Après dilution, conserver le vaccin entre 2 °C et 30 °C et l'utiliser dans les 12 heures, en tenant compte d'une durée de transport maximale de 6 heures. Éliminer tout vaccin non utilisé.

N'utilisez pas ce vaccin si vous remarquez la présence de particules dans la solution diluée ou une coloration anormale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- Les substances actives du vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié) sont appelées tozinaméran et famtozinaméran. Après dilution, le flacon contient 10 doses de 0,2 mL constituées de 5 microgrammes de tozinaméran (Original) et de 5 microgrammes de famtozinaméran (Omicron BA.4-5) par dose.
- Les autres composants sont :
 - ((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

Comment se présente Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et contenu de l'emballage extérieur

Le vaccin est une dispersion de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9) fournie dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 10 doses, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique orange avec opercule en aluminium.

Présentations : 10 flacons ou 195 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Fabricants

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Allemagne

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Scannez le code à l'aide d'un appareil mobile afin d'accéder à la notice dans les différentes langues.



URL : www.comirnatyglobal.com

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Administrer Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 par voie intramusculaire après dilution, en une dose unique de 0,2 mL, indépendamment du statut vaccinal contre la COVID-19.

Chez les personnes qui ont déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Des doses supplémentaires peuvent être administrées chez les personnes sévèrement immunodéprimées.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la dispersion préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique orange** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable** (enfants de 5 à 11 ans).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 10 flacons, la décongélation pourra prendre 4 heures. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
- 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.

Dilution

- Laisser le flacon décongelé se réchauffer à température ambiante et le retourner délicatement à 10 reprises avant la dilution. Ne pas secouer.

- Avant la dilution, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Le vaccin décongelé doit être dilué dans son flacon d'origine à l'aide de **1,3 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)**, en utilisant une aiguille de calibre 21 G (gauge) ou plus fine et en respectant les règles d'asepsie.
- Avant de retirer l'aiguille du bouchon du flacon, équilibrer la pression du flacon en aspirant 1,3 mL d'air dans la seringue de diluant vide.
- Retourner délicatement la solution diluée à 10 reprises. Ne pas secouer.
- Le vaccin dilué doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin dilué si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
- **La date et l'heure de l'expiration** de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons dilués.
- **Après dilution**, le produit doit être conservé entre 2 °C et 30 °C et être utilisé dans les **12 heures**.
- Ne pas congeler ni secouer la solution diluée. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

Préparation des doses de 0,2 mL

- Après dilution, le flacon contient 2,6 mL, ce qui permet d'extraire 10 doses de 0,2 mL.
- En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
- Prélever 0,2 mL de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pour les enfants âgés de 5 à 11 ans. **Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort** doivent être utilisées pour extraire 10 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 de dix doses d'un flacon unique.
- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la dilution.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information de l'utilisateur

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose dispersion injectable Enfants âgés de 5 à 11 ans Vaccin à ARNm contre la COVID-19 tozinaméran/famtozinaméran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez chez votre enfant. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant reçoive ce vaccin car elle contient des informations importantes pour votre enfant.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir à la rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Comment Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans quels cas est-il utilisé ?

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 due au SARS-CoV-2. Il peut être administré aux enfants âgés de 5 à 11 ans.

Le vaccin permet au système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) de produire des anticorps et des cellules sanguines qui agissent contre le virus, apportant ainsi une protection contre la COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne contient pas le virus et ne risque donc pas de donner la COVID-19 à votre enfant.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ?

Votre enfant ne doit jamais recevoir Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- si votre enfant est allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant avant que votre enfant reçoive le vaccin si :

- votre enfant a déjà connu une réaction allergique ou des problèmes respiratoires sévères après

- l'injection d'un autre vaccin ou lors d'une précédente administration de ce vaccin ;
- l'acte vaccinal rend votre enfant nerveux/se ou si votre enfant s'est déjà évanoui(e) après une injection ;
- votre enfant a une maladie ou une infection sévère accompagnée d'une forte fièvre – en revanche, votre enfant peut recevoir le vaccin s'il/si elle a une légère fièvre ou une infection des voies respiratoires supérieures de type rhume ;
- votre enfant a un problème de saignement, développe facilement des ecchymoses ou utilise un médicament pour prévenir les caillots sanguins ;
- son système immunitaire est affaibli en raison d'une maladie telle qu'une infection par le VIH ou d'un médicament tel qu'un corticoïde qui affecte votre système immunitaire.

Il existe un risque accru de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur) après vaccination par Comirnaty (voir rubrique 4). 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. Le risque de myocardite et de péricardite semble être plus faible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans que chez les adolescents de 12 à 17 ans. La plupart des cas se sont résolus. Certains cas ont nécessité un soin médical intensif et des cas d'issue fatale ont été observés. Après la vaccination, vous devez être attentif aux signes de myocardite et de péricardite, tels que l'essoufflement, les palpitations et les douleurs thoraciques, et consulter immédiatement un médecin si de tels signes apparaissent.

Comme avec tout vaccin, il est possible que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne protège pas totalement toutes les personnes qui le reçoivent et la durée de la protection n'est pas connue.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 peut être moins efficace si vous êtes immunodéprimé(e). Si votre enfant est immunodéprimé(e), il/elle pourra recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Dans ce cas, votre enfant devra continuer à respecter les mesures barrières pour se protéger contre la COVID-19. Par ailleurs, les personnes avec lesquelles votre enfant est en contact étroit devront être vaccinées dans la mesure du possible. Discutez des recommandations individuelles appropriées avec le médecin de votre enfant.

Enfants

L'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose dispersion injectable n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter à la notice de ces autres formulations.

L'utilisation du vaccin n'est pas recommandée chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Autres médicaments et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Informez le médecin ou pharmacien de votre enfant si votre enfant utilise, a récemment utilisé ou pourrait utiliser tout autre médicament ou s'il/si elle a reçu récemment un autre vaccin.

Grossesse et allaitement

Si votre enfant est enceinte, informez-en le médecin, l'infirmier/ère ou le pharmacien de votre enfant avant que votre enfant reçoive ce vaccin.

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pendant la grossesse. Cependant, il existe un grand nombre d'informations disponibles concernant les femmes enceintes vaccinées par le vaccin Comirnaty initialement approuvé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse et celles-ci n'ont pas montré d'effets néfastes pour la grossesse ou sur le nouveau-né. Bien que les informations concernant les effets sur la grossesse ou sur le nouveau-né après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 peut être utilisé pendant la grossesse.

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pendant l'allaitement. Cependant, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu. Les données concernant 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 Original/Omicron BA.4-5 peut être utilisé au cours de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets de la vaccination mentionnés dans la rubrique 4 (« Quels sont les effets indésirables éventuels ?») pourraient altérer temporairement l'aptitude de votre enfant à utiliser des machines ou à mener des activités telles que faire du vélo. Attendez que ces effets se soient dissipés avant de reprendre des activités nécessitant la pleine vigilance de votre enfant.

3. Comment Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 est-il administré ?

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 est administré sous la forme d'une injection de 0,3 mL dans un muscle du haut du bras de votre enfant.

Votre enfant recevra 1 injection, qu'il/elle ait déjà reçu ou non un vaccin contre la COVID-19 auparavant.

Si votre enfant a déjà reçu un vaccin contre la COVID-19 auparavant, il/elle devra recevoir la dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 au moins 3 mois après la dernière dose reçue.

Si votre enfant est immunodéprimé(e), il/elle peut recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, demandez plus d'informations au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les vaccins, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- site d'injection : douleur, gonflement
- fatigue, maux de tête
- douleurs musculaires, douleurs articulaires
- frissons, fièvre
- diarrhée

Effets indésirables fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- nausées, vomissements
- rougeur au site d'injection (« très fréquent » chez les enfants de 5 à 11 ans)
- gonflement des ganglions lymphatiques (observé plus fréquemment après une dose de rappel)

Effets indésirables peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- sensation de malaise, sensation de faiblesse ou manque d'énergie/somnolence
- douleur dans le bras
- insomnies
- démangeaisons au site d'injection
- réactions allergiques de type éruption cutanée ou démangeaison

- diminution de l'appétit
- vertiges
- transpiration excessive, sueurs nocturnes

Effets indésirables rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement
- réactions allergiques de type urticaire ou gonflement du visage

Effets indésirables très rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur (péricardite) pouvant entraîner un essoufflement, des palpitations ou des douleurs thoraciques

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réaction allergique sévère
- gonflement étendu du membre vacciné
- gonflement du visage (un gonflement du visage peut survenir chez les patients ayant reçu des injections de produits de comblement dermique au niveau du visage)
- réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe)
- sensation inhabituelle au niveau de la peau, telle qu'un picotement ou un fourmillement (paresthésie)
- diminution des sensations ou de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie)
- saignements menstruels importants (la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire)

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le **système national de déclaration décrit en Annexe V**, en précisant le numéro de lot, s'il est disponible. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes concernant la conservation, la péremption et l'utilisation et la manipulation sont destinées aux professionnels de santé.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Le vaccin sera reçu congelé entre -90 °C et -60 °C. Lors de sa réception, le vaccin congelé peut être conservé entre -90 °C et -60 °C ou entre 2 °C et 8 °C.

Flacons unidoses : s'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons unidoses de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 2 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Flacons multidoses : s'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons 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 : une fois sorti du congélateur, le flacon non ouvert peut être conservé au réfrigérateur et transporté réfrigéré entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 10 semaines, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP). La nouvelle date d'élimination, applicable en cas de conservation entre 2 °C et 8 °C, doit être notée sur l'emballage extérieur. Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

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.

Flacons ouverts : après la première ponction, conserver le vaccin entre 2 °C et 30 °C et l'utiliser dans les 12 heures en tenant compte d'une durée de transport maximale de 6 heures. Éliminer tout vaccin non utilisé.

N'utilisez pas ce vaccin si vous remarquez la présence de particules dans la solution ou une coloration anormale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- Les substances actives du vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié) sont appelées tozinaméran et famtozinaméran.
 - Un flacon unidose contient 1 dose de 0,3 mL constituée de 5 microgrammes de tozinaméran (Original) et de 5 microgrammes de famtozinaméran (Omicron BA.4-5) par dose.
 - Un flacon multidose contient 6 doses de 0,3 mL constituées de 5 microgrammes de tozinaméran (Original) et de 5 microgrammes de famtozinaméran (Omicron BA.4-5) par dose.
- Les autres composants sont :
 - ((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

Comment se présente Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et contenu de l'emballage extérieur

Le vaccin est une dispersion limpide à légèrement opalescente (pH : 6,9 - 7,9) fournie dans :

- un flacon unidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 1 dose, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique bleu avec opercule en aluminium ; ou
- un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 6 doses, muni d'un bouchon

en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique bleu avec opercule en aluminium.

Présentation des flacons unidoses : 10 flacons

Présentation des flacons multidoses : 10 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Fabricants

BioNTech Manufacturing GmbH

Kupferbergterrasse 17 - 19

55116 Mainz

Allemagne

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12

Puurs-Sint-Amands, 2870

Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400

- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Scannez le code à l'aide d'un appareil mobile afin d'accéder à la notice dans les différentes langues.



URL : www.comirnatyglobal.com

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Administrer Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 par voie intramusculaire, en une dose unique de 0,3 mL, indépendamment du statut vaccinal contre la COVID-19.

Chez les personnes qui ont déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Des doses supplémentaires peuvent être administrées chez les personnes sévèrement immunodéprimées.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la dispersion préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique bleu** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammes)/dose dispersion injectable** (enfants de 5 à 11 ans).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
 - Flacons unidoses : pour une boîte de 10 flacons unidoses, la décongélation pourra prendre 2 heures.
 - Flacons multidoses : pour une boîte de 10 flacons multidoses, la décongélation pourra prendre 6 heures.
- Lorsque les flacons sont placés à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservés, la date de péremption doit être actualisée sur l'emballage.
- Les flacons non ouverts peuvent être **conservés pendant un maximum de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C** , sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP).

- Les flacons congelés peuvent également être décongelés individuellement à une température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes.
- Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 12 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C. Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Préparation des doses de 0,3 mL

- Mélanger délicatement en retournant les flacons à 10 reprises avant utilisation. Ne pas secouer.
- Avant le mélange, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Après le mélange, le vaccin doit avoir l'aspect d'une dispersion limpide à légèrement opalescente, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
- Vérifier si le flacon est un flacon unidose ou un flacon multidose et suivre les instructions de manipulation correspondantes ci-dessous :
 - Flacons unidoses
 - Prélever une dose unique de 0,3 mL de vaccin.
 - Jeter le flacon et la solution résiduelle.
 - Flacons multidoses
 - Les flacons multidoses contiennent 6 doses de 0,3 mL chacune.
 - En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
 - Prélever 0,3 mL de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pour les enfants âgés de 5 à 11 ans.

Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 6 doses d'un flacon unique. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres. Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique.

- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Noter la date/l'heure correspondante sur le flacon. Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la première ponction.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information de l'utilisateur

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable

Nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 4 ans

Vaccin à ARNm contre la COVID-19

tozinaméran/famtozinaméran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez chez votre enfant. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant reçoive ce vaccin car elle contient des informations importantes pour votre enfant.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir à la rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
3. Comment Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et dans quels cas est-il utilisé ?

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 due au SARS-CoV-2. Il peut être administré aux nourrissons et aux enfants âgés de 6 mois à 4 ans.

Le vaccin permet au système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) de produire des anticorps et des cellules sanguines qui agissent contre le virus, apportant ainsi une protection contre la COVID-19.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne contient pas le virus et ne risque donc pas de donner la COVID-19 à votre enfant.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ?

Votre enfant ne doit jamais recevoir Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- si votre enfant est allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant avant que votre enfant reçoive le vaccin si :

- votre enfant a déjà connu une réaction allergique ou des problèmes respiratoires sévères après l'injection d'un autre vaccin ou lors d'une précédente administration de ce vaccin ;
- l'acte vaccinal rend votre enfant nerveux/se ou si votre enfant s'est déjà évanoui(e) après une injection ;
- votre enfant a une maladie ou une infection sévère accompagnée d'une forte fièvre – en revanche, votre enfant peut recevoir le vaccin s'il/si elle a une légère fièvre ou une infection des voies respiratoires supérieures de type rhume ;
- votre enfant a un problème de saignement, développe facilement des ecchymoses ou utilise un médicament pour prévenir les caillots sanguins ;
- son système immunitaire est affaibli en raison d'une maladie telle qu'une infection par le VIH ou d'un médicament tel qu'un corticoïde qui affecte le système immunitaire.

Il existe un risque accru de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur) après vaccination par Comirnaty (voir rubrique 4). 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. Le risque de myocardite et de péricardite semble être plus faible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans que chez les adolescents de 12 à 17 ans. La plupart des cas se sont résolus. Certains cas ont nécessité un soin médical intensif et des cas d'issue fatale ont été observés. Après la vaccination, vous devez être attentif aux signes de myocardite et de péricardite, tels que l'essoufflement, les palpitations et les douleurs thoraciques, et consulter immédiatement un médecin si de tels signes apparaissent.

Comme avec tout vaccin, il est possible que Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ne protège pas totalement toutes les personnes qui le reçoivent et la durée de la protection n'est pas connue.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 peut être moins efficace chez les personnes immunodéprimées. Si votre enfant est immunodéprimé(e), il/elle pourra recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Dans ce cas, votre enfant devra continuer à respecter les mesures barrières pour se protéger contre la COVID-19. Par ailleurs, les personnes avec lesquelles votre enfant est en contact étroit devront être vaccinées dans la mesure du possible. Discutez des recommandations individuelles appropriées avec votre médecin.

Enfants

L'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 5 ans à 11 ans.

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les enfants âgés de 5 à 11 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter à la notice de ces autres formulations.

L'utilisation du vaccin n'est pas recommandée chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Autres médicaments et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Informez le médecin ou pharmacien de votre enfant si votre enfant utilise, a récemment utilisé ou pourrait utiliser tout autre médicament ou s'il/si elle a reçu récemment un autre vaccin.

Grossesse et allaitement

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable n'est pas destiné à être utilisé chez les personnes âgées de plus de 5 ans.

Pour plus de précisions sur l'utilisation du vaccin chez les personnes âgées de plus de 5 ans, veuillez vous reporter à la notice des autres formulations.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets de la vaccination mentionnés dans la rubrique 4 (« Quels sont les effets indésirables éventuels ?») pourraient altérer temporairement l'aptitude de votre enfant à utiliser des machines ou à mener des activités telles que faire du vélo. Attendez que ces effets se soient dissipés avant de reprendre des activités nécessitant la pleine vigilance de votre enfant.

3. Comment Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 est-il administré ?

Si votre enfant est un nourrisson âgé de 6 mois à moins de 12 mois, il/elle recevra Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 après dilution sous la forme d'une injection de 0,2 mL dans un muscle de la cuisse. Si votre enfant est âgé(e) de 1 an ou plus, il/elle recevra Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 après dilution sous la forme d'une injection de 0,2 mL dans un muscle de la cuisse ou dans un muscle du haut du bras.

Si votre enfant n'a pas reçu un schéma de primo-vaccination complet contre la COVID-19 ou n'a pas été infecté(e) par la COVID-19 auparavant, il/elle recevra un maximum de 3 injections (nombre total de doses nécessaires pour la primo-vaccination). Il est recommandé qu'il/elle reçoive la seconde dose 3 semaines après la première dose, puis une troisième dose au moins 8 semaines après la seconde dose pour que la primo-vaccination soit complète.

Si votre enfant a déjà reçu un schéma de primo-vaccination complet contre la COVID-19 ou a déjà eu la COVID-19, il/elle recevra 1 injection. Si votre enfant a déjà reçu un vaccin contre la COVID-19 auparavant, il/elle devra recevoir la dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 au moins 3 mois après la dernière dose reçue.

Si votre enfant atteint l'âge de 5 ans entre les doses du schéma de primo-vaccination, il/elle devra recevoir la même dose de 3 microgrammes pour compléter le schéma.

Si votre enfant est immunodéprimé(e), il/elle peut recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Interchangeabilité

Votre enfant pourra recevoir soit Comirnaty soit Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (ou une combinaison des deux) pour la primo-vaccination. Votre enfant ne devra pas recevoir plus que le nombre total de doses nécessaires à la primo-vaccination. Les doses de primo-vaccination devront être administrées une seule fois à votre enfant.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, demandez plus d'informations au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les vaccins, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- irritabilité (chez les enfants de 6 mois à moins de 2 ans)
- site d'injection : douleur/sensibilité, gonflement
- fatigue, maux de tête
- somnolence (chez les enfants de 6 mois à moins de 2 ans)
- douleurs musculaires, douleurs articulaires
- frissons, fièvre
- diarrhée

Effets indésirables fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- nausées, vomissements

- rougeur au site d'injection (« très fréquent » chez les enfants de 6 mois à 11 ans)
- gonflement des ganglions lymphatiques (observé plus fréquemment après une dose de rappel)

Effets indésirables peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- sensation de malaise, sensation de faiblesse ou manque d'énergie/somnolence
- douleur dans le bras
- insomnies
- démangeaisons au site d'injection
- réactions allergiques de type éruption cutanée (« fréquent » chez les enfants de 6 mois à moins de 2 ans) ou démangeaison
- diminution de l'appétit (« très fréquent » chez les enfants de 6 mois à moins de 2 ans)
- vertiges
- transpiration excessive, sueurs nocturnes

Effets indésirables rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement
- réactions allergiques de type urticaire ou gonflement du visage

Effets indésirables très rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur (péricardite) pouvant entraîner un essoufflement, des palpitations ou des douleurs thoraciques

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réaction allergique sévère
- gonflement étendu du membre vacciné
- gonflement du visage (un gonflement du visage peut survenir chez les patients ayant reçu des injections de produits de comblement dermique au niveau du visage)
- réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe)
- sensation inhabituelle au niveau de la peau, telle qu'un picotement ou un fourmillement (paresthésie)
- diminution des sensations ou de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie)
- saignements menstruels importants (la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire)

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#), en précisant le numéro de lot, s'il est disponible. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes concernant la conservation, la péremption et l'utilisation et la manipulation sont destinées aux professionnels de santé.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

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.

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons 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.

Une fois sorti du congélateur, le flacon non ouvert peut être conservé au réfrigérateur et transporté réfrigéré entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 10 semaines, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP). La nouvelle date d'élimination, applicable en cas de conservation entre 2 °C et 8 °C, doit être notée sur l'emballage extérieur. Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

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.

Après dilution, conserver le vaccin entre 2 °C et 30 °C et l'utiliser dans les 12 heures, en tenant compte d'une durée de transport maximale de 6 heures. Éliminer tout vaccin non utilisé.

N'utilisez pas ce vaccin si vous remarquez la présence de particules dans la solution diluée ou une coloration anormale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

- Les substances actives du vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié) sont appelées tozinaméran et famtozinaméran. Après dilution, le flacon contient 10 doses de 0,2 mL constituées de 1,5 microgrammes de tozinaméran (Original) et 1,5 microgrammes de famtozinaméran (Omicron BA.4-5) par dose.
- Les autres composants sont :
 - ((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

Comment se présente Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 et contenu de l'emballage extérieur

Le vaccin est une dispersion de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9) fournie dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 10 doses, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique bordeaux avec opercule en aluminium.

Présentation : 10 flacons

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

Fabricants

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Allemagne

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Scannez le code à l'aide d'un appareil mobile afin d'accéder à la notice dans les différentes langues.



URL : www.comirnatyglobal.com

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Si l'enfant n'a pas reçu de schéma de primo-vaccination complet contre la COVID-19 auparavant et n'a pas d'antécédents d'infection par le SARS-CoV-2, administrer Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 par voie intramusculaire après dilution, selon le schéma de primo-vaccination en 3 injections successives maximum (nombre total de doses nécessaires à la primo-vaccination) (de 0,2 mL chacune) ; la seconde dose est administrée 3 semaines après la première dose et suivie d'une troisième dose administrée au moins 8 semaines après la seconde dose pour obtenir un schéma de primo-vaccination complet.

Si l'enfant a déjà reçu un schéma de primo-vaccination complet contre la COVID-19 ou a des antécédents d'infection par le SARS-CoV-2, administrer Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 par voie intramusculaire après dilution en une dose unique de 0,2 mL. Si l'enfant a déjà reçu un vaccin contre la COVID-19 auparavant, il/elle devra recevoir la dose de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 au moins 3 mois après la dernière dose reçue.

Des doses supplémentaires peuvent être administrées chez les personnes sévèrement immunodéprimées.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la dispersion préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique bordeaux** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable** (nourrissons et enfants de 6 mois à 4 ans).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 10 flacons, la décongélation pourra prendre 2 heures. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
- 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.

Dilution

- Laisser le flacon décongelé se réchauffer à température ambiante et le retourner délicatement à 10 reprises avant la dilution. Ne pas secouer.
- Avant la dilution, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Le vaccin décongelé doit être dilué dans son flacon d'origine à l'aide de **2,2 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)**, en utilisant une aiguille de calibre 21 G (gauge) ou plus fine et en respectant les règles d'asepsie.
- Avant de retirer l'aiguille du bouchon du flacon, équilibrer la pression du flacon en aspirant 2,2 mL d'air dans la seringue de diluant vide.
- Retourner délicatement la solution diluée à 10 reprises. Ne pas secouer.
- Le vaccin dilué doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin dilué si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
- **La date et l'heure de l'expiration** de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons dilués.
- **Après dilution**, le produit doit être conservé entre 2 °C et 30 °C et être utilisé dans les **12 heures**.
- Ne pas congeler ni secouer la solution diluée. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

Préparation des doses de 0,2 mL

- Après dilution, le flacon contient 2,6 mL, ce qui permet d'extraire 10 doses de 0,2 mL.
- En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
- Prélever 0,2 mL de Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 pour les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans.
Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 10 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 de dix doses d'un flacon unique.
- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la dilution.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information de l'utilisateur

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammes/dose dispersion injectable **Adultes et adolescents à partir de 12 ans** **Vaccin à ARNm contre la COVID-19** raxtozinaméran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir à la rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Comirnaty Omicron XBB.1.5 et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Comment Comirnaty Omicron XBB.1.5 est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Comirnaty Omicron XBB.1.5 et dans quels cas est-il utilisé ?

Comirnaty Omicron XBB.1.5 est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 due au SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammes/dose dispersion injectable peut être administré aux adultes et aux adolescents à partir de l'âge de 12 ans.

Le vaccin permet au système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) de produire des anticorps et des cellules sanguines qui agissent contre le virus, apportant ainsi une protection contre la COVID-19.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne contient pas le virus et ne risque donc pas de vous donner la COVID-19.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Comirnaty Omicron XBB.1.5 ?

Vous ne devez jamais recevoir Comirnaty Omicron XBB.1.5

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir le vaccin si :

- vous avez déjà connu une réaction allergique ou des problèmes respiratoires sévères après l'injection d'un autre vaccin ou lors d'une précédente administration de ce vaccin ;

- l'acte vaccinal vous rend nerveux/se ou vous vous êtes déjà évanoui(e) après une injection ;
- vous avez une maladie ou une infection sévère accompagnée d'une forte fièvre – en revanche, vous pouvez recevoir le vaccin si vous avez une légère fièvre ou une infection des voies respiratoires supérieures de type rhume ;
- vous avez un problème de saignement, développez facilement des ecchymoses ou utilisez un médicament pour prévenir les caillots sanguins ;
- votre système immunitaire est affaibli en raison d'une maladie telle qu'une infection par le VIH ou d'un médicament tel qu'un corticoïde qui affecte votre système immunitaire.

Il existe un risque accru de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur) après vaccination par Comirnaty (voir rubrique 4). 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. Le risque de myocardite et de péricardite semble être plus faible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans que chez les adolescents de 12 à 17 ans. La plupart des cas se sont résolus. Certains cas ont nécessité un soin médical intensif et des cas d'issue fatale ont été observés. Après la vaccination, vous devez être attentif aux signes de myocardite et de péricardite, tels que l'essoufflement, les palpitations et les douleurs thoraciques, et consulter immédiatement un médecin si de tels signes apparaissent.

Comme avec tout vaccin, il est possible que Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne protège pas totalement toutes les personnes qui le reçoivent et la durée de la protection n'est pas connue.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être moins efficace si vous êtes immunodéprimé(e). Si vous êtes immunodéprimé(e), vous pourrez recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty Omicron XBB.1.5. Dans ce cas, vous devez continuer à respecter les mesures barrières pour vous protéger contre la COVID-19. Par ailleurs, les personnes avec lesquelles vous êtes en contact étroit devront être vaccinées dans la mesure du possible. Discutez des recommandations individuelles appropriées avec votre médecin.

Enfants

L'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 microgrammes/dose dispersion injectable n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les nourrissons âgés de 6 mois et plus et les enfants âgés de moins de 12 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter à la notice de ces autres formulations.

L'utilisation du vaccin n'est pas recommandée chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Autres médicaments et Comirnaty Omicron XBB.1.5

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament ou si vous avez reçu récemment un autre vaccin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, informez-en votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien avant de recevoir ce vaccin.

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pendant la grossesse. Cependant, il existe un grand nombre d'informations disponibles concernant les femmes enceintes vaccinées par le vaccin Comirnaty initialement approuvé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse et celles-ci n'ont pas montré d'effets néfastes pour la grossesse ou sur le nouveau-né. Bien que les informations concernant les effets sur la grossesse ou sur le nouveau-né après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être utilisé pendant la grossesse.

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pendant l'allaitement. Cependant, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu. Les données concernant les femmes ayant allaité après la vaccination par le vaccin Comirnaty initialement approuvé n'ont pas mis en évidence de risque d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être utilisé au cours de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets de la vaccination mentionnés dans la rubrique 4 (« Quels sont les effets indésirables éventuels ?») pourraient altérer temporairement votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Attendez que ces effets se soient dissipés avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

3. Comment Comirnaty Omicron XBB.1.5 est-il administré ?

Comirnaty Omicron XBB.1.5 est administré sous la forme d'une injection de 0,3 mL dans un muscle du haut du bras.

Vous recevrez 1 injection, que vous ayez déjà reçu ou non un vaccin contre la COVID-19 auparavant.

Si vous avez déjà reçu un vaccin contre la COVID-19 auparavant, vous devrez recevoir la dose de Comirnaty Omicron XBB.1.5 au moins 3 mois après la dernière dose reçue.

Si vous êtes immunodéprimé(e), vous pouvez recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les vaccins, Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- site d'injection : douleur, gonflement
- fatigue, maux de tête
- douleurs musculaires, douleurs articulaires
- frissons, fièvre
- diarrhée

Certains de ces effets indésirables ont été légèrement plus fréquents chez les adolescents de 12 à 15 ans que chez les adultes.

Effets indésirables fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- rougeur au site d'injection
- nausées, vomissements
- gonflement des ganglions lymphatiques (observé plus fréquemment après une dose de rappel)

Effets indésirables peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- sensation de malaise, sensation de faiblesse ou manque d'énergie/somnolence
- douleur dans le bras
- insomnies
- démangeaisons au site d'injection
- réactions allergiques de type éruption cutanée ou démangeaison

- diminution de l'appétit
- vertiges
- transpiration excessive, sueurs nocturnes

Effets indésirables rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement
- réactions allergiques de type urticaire ou gonflement du visage

Effets indésirables très rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur (péricardite) pouvant entraîner un essoufflement, des palpitations ou des douleurs thoraciques

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réaction allergique sévère
- gonflement étendu du membre vacciné
- gonflement du visage (un gonflement du visage peut survenir chez les patients ayant reçu des injections de produits de comblement dermique au niveau du visage)
- réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe)
- sensation inhabituelle au niveau de la peau, telle qu'un picotement ou un fourmillement (paresthésie)
- diminution des sensations ou de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie)
- saignements menstruels importants (la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**, en précisant le numéro de lot, s'il est disponible. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Comirnaty Omicron XBB.1.5 ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes concernant la conservation, la péremption et l'utilisation et la manipulation sont destinées aux professionnels de santé.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Le vaccin sera reçu congelé entre -90 °C et -60 °C. Lors de sa réception, le vaccin congelé peut être conservé entre -90 °C et -60 °C ou entre 2 °C et 8 °C.

Flacons unidoses : s'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons unidoses de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 2 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Flacons multidoses : s'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons 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 : une fois sorti du congélateur, le flacon non ouvert peut être conservé au réfrigérateur et transporté réfrigéré entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 10 semaines, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP). La nouvelle date d'élimination, applicable en cas de conservation entre 2 °C et 8 °C, doit être notée sur l'emballage extérieur. Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

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.

Flacons ouverts : après la première ponction, conserver le vaccin entre 2 °C et 30 °C et l'utiliser dans les 12 heures en tenant compte d'une durée de transport maximale de 6 heures. Éliminer tout vaccin non utilisé.

N'utilisez pas ce vaccin si vous remarquez la présence de particules dans la solution ou une coloration anormale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Comirnaty Omicron XBB.1.5

- La substance active du vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié) est appelée raxtozinaméran.
 - Un flacon unidose contient 1 dose de 0,3 mL constituée de 30 microgrammes de raxtozinaméran.
 - Un flacon multidose contient 6 doses de 0,3 mL constituées de 30 microgrammes de raxtozinaméran chacune.
- Les autres composants sont :
 - ((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

Comment se présente Comirnaty Omicron XBB.1.5 et contenu de l'emballage extérieur

Le vaccin est une dispersion de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9) fournie dans :

- un flacon unidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 1 dose, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique gris avec opercule en aluminium, ou
- un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 6 doses, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique gris avec opercule en aluminium.

Présentation des flacons unidoses : 10 flacons

Présentations des flacons multidoses : 10 flacons ou 195 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Fabricants

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Allemagne

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Scannez le code à l'aide d'un appareil mobile afin d'accéder à la notice dans les différentes langues.



URL : www.comirnatyglobal.com

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Administrer Comirnaty Omicron XBB.1.5 par voie intramusculaire, en une dose unique de 0,3 mL, indépendamment du statut vaccinal contre la COVID-19.

Chez les personnes qui ont déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Des doses supplémentaires peuvent être administrées chez les personnes sévèrement immunodéprimées.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty Omicron XBB.1.5 doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la dispersion préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique gris** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (30 microgrammes)/dose dispersion injectable** (12 ans et plus).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
 - Flacons unidoses : pour une boîte de 10 flacons unidoses, la décongélation pourra prendre 2 heures.
 - Flacons multidoses : pour une boîte de 10 flacons multidoses, la décongélation pourra prendre 6 heures.
- Lorsque les flacons sont placés à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservés, la date de péremption doit être actualisée sur l'emballage.
- Les flacons non ouverts peuvent être **conservés pendant un maximum de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C** , sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP).
- Les flacons congelés peuvent également être décongelés individuellement à une température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes.
- Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 12 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C. Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Préparation des doses de 0,3 mL

- Mélanger délicatement en retournant les flacons à 10 reprises avant utilisation. Ne pas secouer.
- Avant le mélange, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Après le mélange, le vaccin doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
- Vérifier si le flacon est un flacon unidose ou un flacon multidose et suivre les instructions de manipulation correspondantes ci-dessous :
 - Flacons unidoses
 - Prélever une dose unique de 0,3 mL de vaccin.
 - Jeter le flacon et la solution résiduelle.
 - Flacons multidoses
 - Les flacons multidoses contiennent 6 doses de 0,3 mL chacune.
 - En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
 - Prélever 0,3 mL de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 6 doses d'un flacon unique. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres. Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique.

- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Noter la date/l'heure correspondante sur le flacon. Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la première ponction.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information de l'utilisateur

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable

Enfants âgés de 5 à 11 ans

Vaccin à ARNm contre la COVID-19

raxtozinaméran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez chez votre enfant. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant reçoive ce vaccin car elle contient des informations importantes pour votre enfant.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir à la rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Comirnaty Omicron XBB.1.5 et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Comment Comirnaty Omicron XBB.1.5 est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Comirnaty Omicron XBB.1.5 et dans quels cas est-il utilisé ?

Comirnaty Omicron XBB.1.5 est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 due au SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable peut être administré aux enfants âgés de 5 à 11 ans.

Le vaccin permet au système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) de produire des anticorps et des cellules sanguines qui agissent contre le virus, apportant ainsi une protection contre la COVID-19.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne contient pas le virus et ne risque donc pas de donner la COVID-19 à votre enfant.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Comirnaty Omicron XBB.1.5 ?

Votre enfant ne doit jamais recevoir Comirnaty Omicron XBB.1.5

- si votre enfant est allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant avant que votre enfant reçoive le vaccin si :

- votre enfant a déjà connu une réaction allergique ou des problèmes respiratoires sévères après l'injection d'un autre vaccin ou lors d'une précédente administration de ce vaccin ;
- l'acte vaccinal rend votre enfant nerveux/se ou si votre enfant s'est déjà évanoui(e) après une injection ;
- votre enfant a une maladie ou une infection sévère accompagnée d'une forte fièvre – en revanche, votre enfant peut recevoir le vaccin s'il/si elle a une légère fièvre ou une infection des voies respiratoires supérieures de type rhume ;
- votre enfant a un problème de saignement, développe facilement des ecchymoses ou utilise un médicament pour prévenir les caillots sanguins ;
- son système immunitaire est affaibli en raison d'une maladie telle qu'une infection par le VIH ou d'un médicament tel qu'un corticoïde qui affecte le système immunitaire.

Il existe un risque accru de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur) après vaccination par Comirnaty (voir rubrique 4). 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. Le risque de myocardite et de péricardite semble être plus faible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans que chez les adolescents de 12 à 17 ans. La plupart des cas se sont résolus. Certains cas ont nécessité un soin médical intensif et des cas d'issue fatale ont été observés. Après la vaccination, vous devez être attentif aux signes de myocardite et de péricardite, tels que l'essoufflement, les palpitations et les douleurs thoraciques, et consulter immédiatement un médecin si de tels signes apparaissent.

Comme avec tout vaccin, il est possible que Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne protège pas totalement toutes les personnes qui le reçoivent et la durée de la protection n'est pas connue.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être moins efficace chez les personnes immunodéprimées. Si votre enfant est immunodéprimé(e), il/elle pourra recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty Omicron XBB.1.5. Dans ce cas, votre enfant devra continuer à respecter les mesures barrières pour se protéger contre la COVID-19. Par ailleurs, les personnes avec lesquelles votre enfant est en contact étroit devront être vaccinées dans la mesure du possible. Discutez des recommandations individuelles appropriées avec le médecin de votre enfant.

Enfants

L'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter à la notice de ces autres formulations.

L'utilisation du vaccin n'est pas recommandée chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Autres médicaments et Comirnaty Omicron XBB.1.5

Informez le médecin ou pharmacien de votre enfant si votre enfant utilise, a récemment utilisé ou pourrait utiliser tout autre médicament ou s'il/si elle a reçu récemment un autre vaccin.

Grossesse et allaitement

Si votre enfant est enceinte, informez-en son médecin, infirmier/ère ou pharmacien avant que votre enfant reçoive ce vaccin.

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pendant la grossesse. Cependant, il existe un grand nombre d'informations disponibles concernant les femmes enceintes vaccinées par le vaccin Comirnaty initialement approuvé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse et celles-ci n'ont pas montré d'effets néfastes pour la grossesse ou

sur le nouveau-né. Bien que les informations concernant les effets sur la grossesse ou sur le nouveau-né après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être utilisé pendant la grossesse.

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pendant l'allaitement. Cependant, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu. Les données concernant les femmes ayant allaité après la vaccination par le vaccin Comirnaty initialement approuvé n'ont pas mis en évidence de risque d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être utilisé au cours de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets de la vaccination mentionnés dans la rubrique 4 (« Quels sont les effets indésirables éventuels ?») pourraient altérer temporairement l'aptitude de votre enfant à utiliser des machines ou à mener des activités telles que faire du vélo. Attendez que ces effets se soient dissipés avant de reprendre des activités nécessitant la pleine vigilance de votre enfant.

3. Comment Comirnaty Omicron XBB.1.5 est-il administré ?

Comirnaty Omicron XBB.1.5 est administré après dilution sous la forme d'une injection de 0,2 mL dans un muscle du haut du bras de votre enfant.

Votre enfant recevra 1 injection, qu'il/elle ait déjà reçu ou non un vaccin contre la COVID-19 auparavant.

Si votre enfant a déjà reçu un vaccin contre la COVID-19 auparavant, il/elle devra recevoir la dose de Comirnaty Omicron XBB.1.5 au moins 3 mois après la dernière dose reçue.

Si votre enfant est immunodéprimé(e), il/elle peut recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5, demandez plus d'informations au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les vaccins, Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- site d'injection : douleur, gonflement
- fatigue, maux de tête
- douleurs musculaires, douleurs articulaires
- frissons, fièvre
- diarrhée

Effets indésirables fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- nausées, vomissements
- rougeur au site d'injection (« très fréquent » chez les enfants de 5 à 11 ans)
- gonflement des ganglions lymphatiques (observé plus fréquemment après une dose de rappel)

Effets indésirables peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- sensation de malaise, sensation de faiblesse ou manque d'énergie/somnolence
- douleur dans le bras

- insomnies
- démangeaisons au site d'injection
- réactions allergiques de type éruption cutanée ou démangeaison
- diminution de l'appétit
- vertiges
- transpiration excessive, sueurs nocturnes

Effets indésirables rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement
- réactions allergiques de type urticaire ou gonflement du visage

Effets indésirables très rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur (péricardite) pouvant entraîner un essoufflement, des palpitations ou des douleurs thoraciques

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réaction allergique sévère
- gonflement étendu du membre vacciné
- gonflement du visage (un gonflement du visage peut survenir chez les patients ayant reçu des injections de produits de comblement dermique au niveau du visage)
- réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe)
- sensation inhabituelle au niveau de la peau, telle qu'un picotement ou un fourmillement (paresthésie)
- diminution des sensations ou de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie)
- saignements menstruels importants (la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire)

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#), en précisant le numéro de lot, s'il est disponible. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Comirnaty Omicron XBB.1.5 ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes concernant la conservation, la péremption et l'utilisation et la manipulation sont destinées aux professionnels de santé.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

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.

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 4 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Une fois sorti du congélateur, le flacon non ouvert peut être conservé au réfrigérateur et transporté réfrigéré entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 10 semaines, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP). La nouvelle date d'élimination, applicable en cas de conservation entre 2 °C et 8 °C, doit être notée sur l'emballage extérieur. Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

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.

Après dilution, conserver le vaccin entre 2 °C et 30 °C et l'utiliser dans les 12 heures, en tenant compte d'une durée de transport maximale de 6 heures. Éliminer tout vaccin non utilisé.

N'utilisez pas ce vaccin si vous remarquez la présence de particules dans la solution diluée ou une coloration anormale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Comirnaty Omicron XBB.1.5

- La substance active du vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié) est appelée raxtozinaméran. Après dilution, le flacon contient 10 doses de 0,2 mL constituées de 10 microgrammes de raxtozinaméran chacune.
- Les autres composants sont :
 - ((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

Comment se présente Comirnaty Omicron XBB.1.5 et contenu de l'emballage extérieur

Le vaccin est une dispersion de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9) fournie dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 10 doses, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique orange avec opercule en aluminium.

Présentations : 10 flacons ou 195 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Fabricants

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Allemagne

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Scannez le code à l'aide d'un appareil mobile afin d'accéder à la notice dans les différentes langues.



URL : www.comirnatyglobal.com

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Administer Comirnaty Omicron XBB.1.5 par voie intramusculaire après dilution, en une dose unique de 0,2 mL, indépendamment du statut vaccinal contre la COVID-19.

Chez les personnes qui ont déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Des doses supplémentaires peuvent être administrées chez les personnes sévèrement immunodéprimées.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty Omicron XBB.1.5 doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la dispersion préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique orange** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable** (enfants de 5 à 11 ans).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 10 flacons, la décongélation pourra prendre 4 heures. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
- 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.

Dilution

- Laisser le flacon décongelé se réchauffer à température ambiante et le retourner délicatement à 10 reprises avant la dilution. Ne pas secouer.
- Avant la dilution, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.

- Le vaccin décongelé doit être dilué dans son flacon d'origine à l'aide de **1,3 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)**, en utilisant une aiguille de calibre 21 G (gauge) ou plus fine et en respectant les règles d'asepsie.
- Avant de retirer l'aiguille du bouchon du flacon, équilibrer la pression du flacon en aspirant 1,3 mL d'air dans la seringue de diluant vide.
- Retourner délicatement la solution diluée à 10 reprises. Ne pas secouer.
- Le vaccin dilué doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempt de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin dilué si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
- **La date et l'heure de l'expiration** de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons dilués.
- **Après dilution**, le produit doit être conservé entre 2 °C et 30 °C et être utilisé dans les **12 heures**.
- Ne pas congeler ni secouer la solution diluée. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

Préparation des doses de 0,2 mL

- Après dilution, le flacon contient 2,6 mL, ce qui permet d'extraire 10 doses de 0,2 mL.
- En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
- Prélever 0,2 mL de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pour les enfants âgés de 5 à 11 ans.
Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 10 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 de dix doses d'un flacon unique.
- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la dilution.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information de l'utilisateur

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose dispersion injectable **Enfants âgés de 5 à 11 ans** **Vaccin à ARNm contre la COVID-19** raxtozinaméran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez chez votre enfant. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant reçoive ce vaccin car elle contient des informations importantes pour votre enfant.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir à la rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Comirnaty Omicron XBB.1.5 et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Comment Comirnaty Omicron XBB.1.5 est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Comirnaty Omicron XBB.1.5 et dans quels cas est-il utilisé ?

Comirnaty Omicron XBB.1.5 est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 due au SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose dispersion injectable peut être administré aux enfants âgés de 5 à 11 ans.

Le vaccin permet au système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) de produire des anticorps et des cellules sanguines qui agissent contre le virus, apportant ainsi une protection contre la COVID-19.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne contient pas le virus et ne risque donc pas de donner la COVID-19 à votre enfant.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Comirnaty Omicron XBB.1.5 ?

Votre enfant ne doit jamais recevoir Comirnaty Omicron XBB.1.5

- si votre enfant est allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant avant que votre enfant reçoive le vaccin si :

- votre enfant a déjà connu une réaction allergique ou des problèmes respiratoires sévères après l'injection d'un autre vaccin ou lors d'une précédente administration de ce vaccin ;
- l'acte vaccinal rend votre enfant nerveux/se ou si votre enfant s'est déjà évanoui(e) après une injection ;
- votre enfant a une maladie ou une infection sévère accompagnée d'une forte fièvre – en revanche, votre enfant peut recevoir le vaccin s'il/si elle a une légère fièvre ou une infection des voies respiratoires supérieures de type rhume ;
- votre enfant a un problème de saignement, développe facilement des ecchymoses ou utilise un médicament pour prévenir les caillots sanguins ;
- son système immunitaire est affaibli en raison d'une maladie telle qu'une infection par le VIH ou d'un médicament tel qu'un corticoïde qui affecte votre système immunitaire.

Il existe un risque accru de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur) après vaccination par Comirnaty (voir rubrique 4). 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. Le risque de myocardite et de péricardite semble être plus faible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans que chez les adolescents de 12 à 17 ans. La plupart des cas se sont résolus. Certains cas ont nécessité un soin médical intensif et des cas d'issue fatale ont été observés. Après la vaccination, vous devez être attentif aux signes de myocardite et de péricardite, tels que l'essoufflement, les palpitations et les douleurs thoraciques, et consulter immédiatement un médecin si de tels signes apparaissent.

Comme avec tout vaccin, il est possible que Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne protège pas totalement toutes les personnes qui le reçoivent et la durée de la protection n'est pas connue.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être moins efficace si vous êtes immunodéprimé(e). Si votre enfant est immunodéprimé(e), il/elle pourra recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty Omicron XBB.1.5. Dans ce cas, votre enfant devra continuer à respecter les mesures barrières pour se protéger contre la COVID-19. Par ailleurs, les personnes avec lesquelles votre enfant est en contact étroit devront être vaccinées dans la mesure du possible. Discutez des recommandations individuelles appropriées avec le médecin de votre enfant.

Enfants

L'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgrammes/dose dispersion injectable n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter à la notice de ces autres formulations.

L'utilisation du vaccin n'est pas recommandée chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Autres médicaments et Comirnaty Omicron XBB.1.5

Informez le médecin ou pharmacien de votre enfant si votre enfant utilise, a récemment utilisé ou pourrait utiliser tout autre médicament ou s'il/si elle a reçu récemment un autre vaccin.

Grossesse et allaitement

Si votre enfant est enceinte, informez-en le médecin, l'infirmier/ère ou le pharmacien de votre enfant avant que votre enfant reçoive ce vaccin.

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pendant la grossesse. Cependant, il existe un grand nombre d'informations disponibles concernant les femmes enceintes vaccinées par le vaccin Comirnaty initialement approuvé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse et celles-ci n'ont pas montré d'effets néfastes pour la grossesse ou

sur le nouveau-né. Bien que les informations concernant les effets sur la grossesse ou sur le nouveau-né après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être utilisé pendant la grossesse.

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pendant l'allaitement. Cependant, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu. Les données concernant les femmes ayant allaité après la vaccination par le vaccin Comirnaty initialement approuvé n'ont pas mis en évidence de risque d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut être utilisé au cours de l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets de la vaccination mentionnés dans la rubrique 4 (« Quels sont les effets indésirables éventuels ?») pourraient altérer temporairement l'aptitude de votre enfant à utiliser des machines ou à mener des activités telles que faire du vélo. Attendez que ces effets se soient dissipés avant de reprendre des activités nécessitant la pleine vigilance de votre enfant.

3. Comment Comirnaty Omicron XBB.1.5 est-il administré ?

Comirnaty Omicron XBB.1.5 est administré sous la forme d'une injection de 0,3 mL dans un muscle du haut du bras de votre enfant.

Votre enfant recevra 1 injection, qu'il/elle ait déjà reçu ou non un vaccin contre la COVID-19 auparavant.

Si votre enfant a déjà reçu un vaccin contre la COVID-19 auparavant, il/elle devra recevoir la dose de Comirnaty Omicron XBB.1.5 au moins 3 mois après la dernière dose reçue.

Si votre enfant est immunodéprimé(e), il/elle peut recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5, demandez plus d'informations au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les vaccins, Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- site d'injection : douleur, gonflement
- fatigue, maux de tête
- douleurs musculaires, douleurs articulaires
- frissons, fièvre
- diarrhée

Effets indésirables fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- nausées, vomissements
- rougeur au site d'injection (« très fréquent » chez les enfants de 5 à 11 ans)
- gonflement des ganglions lymphatiques (observé plus fréquemment après une dose de rappel)

Effets indésirables peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- sensation de malaise, sensation de faiblesse ou manque d'énergie/somnolence
- douleur dans le bras

- insomnies
- démangeaisons au site d'injection
- réactions allergiques de type éruption cutanée ou démangeaison
- diminution de l'appétit
- vertiges
- transpiration excessive, sueurs nocturnes

Effets indésirables rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement
- réactions allergiques de type urticaire ou gonflement du visage

Effets indésirables très rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur (péricardite) pouvant entraîner un essoufflement, des palpitations ou des douleurs thoraciques

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réaction allergique sévère
- gonflement étendu du membre vacciné
- gonflement du visage (un gonflement du visage peut survenir chez les patients ayant reçu des injections de produits de comblement dermique au niveau du visage)
- réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe)
- sensation inhabituelle au niveau de la peau, telle qu'un picotement ou un fourmillement (paresthésie)
- diminution des sensations ou de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie)
- saignements menstruels importants (la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire)

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#), en précisant le numéro de lot, s'il est disponible. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Comirnaty Omicron XBB.1.5 ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes concernant la conservation, la péremption et l'utilisation et la manipulation sont destinées aux professionnels de santé.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Le vaccin sera reçu congelé entre -90 °C et -60 °C. Lors de sa réception, le vaccin congelé peut être conservé entre -90 °C et -60 °C ou entre 2 °C et 8 °C.

Flacons unidoses : s'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons unidoses de vaccin peut être décongelé en étant placé entre 2 °C et 8 °C pendant 2 heures ou les flacons peuvent être décongelés individuellement à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Flacons multidoses : s'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons 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 : une fois sorti du congélateur, le flacon non ouvert peut être conservé au réfrigérateur et transporté réfrigéré entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 10 semaines, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP). La nouvelle date d'élimination, applicable en cas de conservation entre 2 °C et 8 °C, doit être notée sur l'emballage extérieur. Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

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.

Flacons ouverts : après la première ponction, conserver le vaccin entre 2 °C et 30 °C et l'utiliser dans les 12 heures en tenant compte d'une durée de transport maximale de 6 heures. Éliminer tout vaccin non utilisé.

N'utilisez pas ce vaccin si vous remarquez la présence de particules dans la solution ou une coloration anormale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Comirnaty Omicron XBB.1.5

- La substance active du vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié) est appelée raxtozinaméran.
 - Un flacon unidose contient 1 dose de 0,3 mL constituée de 10 microgrammes de raxtozinaméran par dose.
 - Un flacon multidose contient 6 doses de 0,3 mL constituées de 10 microgrammes de raxtozinaméran par dose.
- Les autres composants sont :
 - ((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

Comment se présente Comirnaty Omicron XBB.1.5 et contenu de l'emballage extérieur

Le vaccin est une dispersion limpide à légèrement opalescente (pH : 6,9 - 7,9) fournie dans :

- un flacon unidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 1 dose, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique bleu avec opercule en aluminium ; ou
- un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 6 doses, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique bleu avec opercule en aluminium.

Présentation des flacons unidoses : 10 flacons
Présentation des flacons multidoses : 10 flacons
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Fabricants

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Allemagne

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxembourg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500

- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Scannez le code à l'aide d'un appareil mobile afin d'accéder à la notice dans les différentes langues.



URL : www.comirnatyglobal.com

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Administrer Comirnaty Omicron XBB.1.5 par voie intramusculaire, en une dose unique de 0,3 mL, indépendamment du statut vaccinal contre la COVID-19.

Chez les personnes qui ont déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, Comirnaty Omicron XBB.1.5 doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

Des doses supplémentaires peuvent être administrées chez les personnes sévèrement immunodéprimées.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty Omicron XBB.1.5 doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la dispersion préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvrele en plastique bleu** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (10 microgrammes)/dose dispersion injectable** (enfants de 5 à 11 ans).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
 - Flacons unidoses : pour une boîte de 10 flacons unidoses, la décongélation pourra prendre 2 heures.
 - Flacons multidoses : pour une boîte de 10 flacons multidoses, la décongélation pourra prendre 6 heures.
- Lorsque les flacons sont placés à une température de 2 °C à 8 °C pour être conservés, la date de péremption doit être actualisée sur l'emballage.
- Les flacons non ouverts peuvent être **conservés pendant un maximum de 10 semaines entre 2 °C et 8 °C**, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP).
- Les flacons congelés peuvent également être décongelés individuellement à une température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes.

- Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 12 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C. Les flacons décongelés peuvent être manipulés dans des conditions d'éclairage intérieur.

Préparation des doses de 0,3 mL

- Mélanger délicatement en retournant les flacons à 10 reprises avant utilisation. Ne pas secouer.
- Avant le mélange, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Après le mélange, le vaccin doit avoir l'aspect d'une dispersion limpide à légèrement opalescente, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
- Vérifier si le flacon est un flacon unidose ou un flacon multidose et suivre les instructions de manipulation correspondantes ci-dessous :
 - Flacons unidoses
 - Prélever une dose unique de 0,3 mL de vaccin.
 - Jeter le flacon et la solution résiduelle.
 - Flacons multidoses
 - Les flacons multidoses contiennent 6 doses de 0,3 mL chacune.
 - En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
 - Prélever 0,3 mL de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pour les enfants âgés de 5 à 11 ans.

Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 6 doses d'un flacon unique. La combinaison de l'aiguille et de la seringue doit avoir un volume mort ne dépassant pas 35 microlitres. Si des aiguilles et seringues classiques sont utilisées, le volume risque de ne pas être suffisant pour permettre l'extraction d'une sixième dose d'un flacon unique.

- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,3 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Noter la date/l'heure correspondante sur le flacon. Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la première ponction.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information de l'utilisateur

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable

Nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 4 ans

Vaccin à ARNm contre la COVID-19

raxtozinaméran

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez chez votre enfant. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant reçoive ce vaccin car elle contient des informations importantes pour votre enfant.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir à la rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Comirnaty Omicron XBB.1.5 et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Comirnaty Omicron XBB.1.5
3. Comment Comirnaty Omicron XBB.1.5 est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Comirnaty Omicron XBB.1.5
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Comirnaty Omicron XBB.1.5 et dans quels cas est-il utilisé ?

Comirnaty Omicron XBB.1.5 est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 due au SARS-CoV-2.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable peut être administré aux nourrissons et aux enfants âgés de 6 mois à 4 ans.

Le vaccin permet au système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) de produire des anticorps et des cellules sanguines qui agissent contre le virus, apportant ainsi une protection contre la COVID-19.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne contient pas le virus et ne risque donc pas de donner la COVID-19 à votre enfant.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant reçoive Comirnaty Omicron XBB.1.5 ?

Votre enfant ne doit jamais recevoir Comirnaty Omicron XBB.1.5

- si votre enfant est allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant avant que votre enfant reçoive le vaccin si :

- votre enfant a déjà connu une réaction allergique ou des problèmes respiratoires sévères après l'injection d'un autre vaccin ou lors d'une précédente administration de ce vaccin ;
- l'acte vaccinal rend votre enfant nerveux/se ou si votre enfant s'est déjà évanoui(e) après une injection ;
- votre enfant a une maladie ou une infection sévère accompagnée d'une forte fièvre – en revanche, votre enfant peut recevoir le vaccin s'il/si elle a une légère fièvre ou une infection des voies respiratoires supérieures de type rhume ;
- votre enfant a un problème de saignement, développe facilement des ecchymoses ou utilise un médicament pour prévenir les caillots sanguins ;
- son système immunitaire est affaibli en raison d'une maladie telle qu'une infection par le VIH ou d'un médicament tel qu'un corticoïde qui affecte le système immunitaire.

Il existe un risque accru de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et de péricardite (inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur) après vaccination par Comirnaty (voir rubrique 4). 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. Le risque de myocardite et de péricardite semble être plus faible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans que chez les adolescents de 12 à 17 ans. La plupart des cas se sont résolus. Certains cas ont nécessité un soin médical intensif et des cas d'issue fatale ont été observés. Après la vaccination, vous devez être attentif aux signes de myocardite et de péricardite, tels que l'essoufflement, les palpitations et les douleurs thoraciques, et consulter immédiatement un médecin si de tels signes apparaissent.

Comme avec tout vaccin, il est possible que Comirnaty Omicron XBB.1.5 ne protège pas totalement toutes les personnes qui le reçoivent et la durée de la protection n'est pas connue.

Comirnaty peut être moins efficace chez les personnes immunodéprimées. Si votre enfant est immunodéprimé(e), il/elle pourra recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty. Dans ce cas, votre enfant devra continuer à respecter les mesures barrières pour se protéger contre la COVID-19. Par ailleurs, les personnes avec lesquelles votre enfant est en contact étroit devront être vaccinées dans la mesure du possible. Discutez des recommandations individuelles appropriées avec le médecin de votre enfant.

Enfants

L'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 5 ans à 11 ans.

Des formulations pédiatriques sont disponibles pour les enfants âgés de 5 à 11 ans. Pour plus de précisions, veuillez vous reporter à la notice de ces autres formulations.

L'utilisation du vaccin n'est pas recommandée chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois.

Autres médicaments et Comirnaty Omicron XBB.1.5

Informez le médecin ou pharmacien de votre enfant si votre enfant utilise, a récemment utilisé ou pourrait utiliser tout autre médicament ou s'il/si elle a reçu récemment un autre vaccin.

Grossesse et allaitement

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 microgrammes/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable n'est pas destiné à être utilisé chez les personnes âgées de plus de 5 ans.

Pour plus de précisions sur l'utilisation du vaccin chez les personnes âgées de plus de 5 ans, veuillez vous reporter à la notice des autres formulations.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets de la vaccination mentionnés dans la rubrique 4 (« Quels sont les effets indésirables éventuels ?») pourraient altérer temporairement l'aptitude de votre enfant à utiliser des machines ou à mener des activités telles que faire du vélo. Attendez que ces effets se soient dissipés avant de reprendre des activités nécessitant la pleine vigilance de votre enfant.

3. Comment Comirnaty Omicron XBB.1.5 est-il administré ?

Si votre enfant est un nourrisson âgé de 6 mois à moins de 12 mois, il/elle recevra Comirnaty Omicron XBB.1.5 après dilution sous la forme d'une injection de 0,2 mL dans un muscle de la cuisse. Si votre enfant est âgé(e) de 1 an ou plus, il/elle recevra Comirnaty Omicron XBB.1.5 après dilution sous la forme d'une injection de 0,2 mL dans un muscle de la cuisse ou dans un muscle du haut du bras.

Si votre enfant n'a pas reçu un schéma de primo-vaccination complet contre la COVID-19 ou n'a pas été infecté(e) par la COVID-19 auparavant, il/elle recevra un maximum de 3 injections (nombre total de doses nécessaires pour la primo-vaccination). Il est recommandé qu'il/elle reçoive la deuxième dose 3 semaines après la première, puis la troisième au moins 8 semaines après la deuxième pour que la vaccination soit complète.

Si votre enfant a déjà reçu un schéma de primo-vaccination complet contre la COVID-19 ou a déjà eu la COVID-19, il/elle recevra 1 injection. Si votre enfant a déjà reçu un vaccin contre la COVID-19 auparavant, il/elle devra recevoir la dose de Comirnaty Omicron XBB.1.5 au moins 3 mois après la dernière dose reçue.

Si votre enfant atteint l'âge de 5 ans entre les doses du schéma de primo-vaccination, il/elle devra recevoir la même dose de 3 microgrammes pour compléter le schéma.

Si votre enfant est immunodéprimé(e), il/elle peut recevoir des doses supplémentaires de Comirnaty Omicron XBB.1.5.

Interchangeabilité

Votre enfant pourra recevoir Comirnaty, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ou Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ou une combinaison des différents vaccins) pour la primo-vaccination. Votre enfant ne devra pas recevoir plus que le nombre total de doses nécessaires à la primo-vaccination. Les doses de primo-vaccination devront être administrées une seule fois à votre enfant.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Comirnaty Omicron XBB.1.5, demandez plus d'informations au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les vaccins, Comirnaty Omicron XBB.1.5 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très fréquents : peuvent toucher plus de 1 personne sur 10

- irritabilité (chez les enfants de 6 mois à moins de 2 ans)
- site d'injection : douleur/sensibilité, gonflement
- fatigue, maux de tête
- somnolence (chez les enfants de 6 mois à moins de 2 ans)
- douleurs musculaires, douleurs articulaires
- frissons, fièvre
- diarrhée

Effets indésirables fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- nausées, vomissements
- rougeur au site d'injection (« très fréquent » chez les enfants de 6 mois à 11 ans)

- gonflement des ganglions lymphatiques (observé plus fréquemment après une dose de rappel)

Effets indésirables peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- sensation de malaise, sensation de faiblesse ou manque d'énergie/somnolence
- douleur dans le bras
- insomnies
- démangeaisons au site d'injection
- réactions allergiques de type éruption cutanée (« fréquent » chez les enfants de 6 mois à moins de 2 ans) ou démangeaison
- diminution de l'appétit (« très fréquent » chez les enfants de 6 mois à moins de 2 ans)
- vertiges
- transpiration excessive, sueurs nocturnes

Effets indésirables rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- paralysie soudaine et temporaire des muscles d'un côté du visage entraînant un affaissement
- réactions allergiques de type urticaire ou gonflement du visage

Effets indésirables très rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou inflammation de la muqueuse située à l'extérieur du cœur (péricardite) pouvant entraîner un essoufflement, des palpitations ou des douleurs thoraciques

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réaction allergique sévère
- gonflement étendu du membre vacciné
- gonflement du visage (un gonflement du visage peut survenir chez les patients ayant reçu des injections de produits de comblement dermique au niveau du visage)
- réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe)
- sensation inhabituelle au niveau de la peau, telle qu'un picotement ou un fourmillement (paresthésie)
- diminution des sensations ou de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie)
- saignements menstruels importants (la plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire)

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#), en précisant le numéro de lot, s'il est disponible. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Comirnaty Omicron XBB.1.5 ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Les informations suivantes concernant la conservation, la péremption et l'utilisation et la manipulation sont destinées aux professionnels de santé.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au congélateur entre -90 °C et -60 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

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.

S'il est conservé congelé entre -90 °C et -60 °C, le plateau de 10 flacons 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.

Une fois sorti du congélateur, le flacon non ouvert peut être conservé au réfrigérateur et transporté réfrigéré entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 10 semaines, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP). La nouvelle date d'élimination, applicable en cas de conservation entre 2 °C et 8 °C, doit être notée sur l'emballage extérieur. Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

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.

Après dilution, conserver le vaccin entre 2 °C et 30 °C et l'utiliser dans les 12 heures, en tenant compte d'une durée de transport maximale de 6 heures. Éliminer tout vaccin non utilisé.

N'utilisez pas ce vaccin si vous remarquez la présence de particules dans la solution diluée ou une coloration anormale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Comirnaty Omicron XBB.1.5

- La substance active du vaccin à ARNm contre la COVID-19 (à nucléoside modifié) est appelée raxtozinaméran. Après dilution, le flacon contient 10 doses de 0,2 mL constituées de 3 microgrammes de raxtozinaméran chacune.
- Les autres composants sont :
 - ((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

Comment se présente Comirnaty Omicron XBB.1.5 et contenu de l'emballage extérieur

Le vaccin est une dispersion de couleur blanche à blanc cassé (pH : 6,9 - 7,9) fournie dans un flacon multidose transparent de 2 mL (verre de type I) contenant 10 doses, muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un couvercle amovible en plastique bordeaux avec opercule en aluminium.

Présentation : 10 flacons

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

Fabricants

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Allemagne

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

- **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg:** Pfizer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
- **България:** Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон, България, Тел: +359 2 970 4333
- **Česká republika:** Pfizer, spol. s r.o., Tel: +420 283 004 111
- **Danmark:** Pfizer ApS, Tlf: +45 44 201 100
- **Deutschland:** BioNTech Manufacturing GmbH, Tel: +49 6131 90840
- **Eesti:** Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, Tel: +372 666 7500
- **Ελλάδα:** Pfizer Ελλάς Α.Ε., Τηλ.: +30 210 6785 800
- **España:** Pfizer, S.L., Tel: +34914909900
- **France:** Pfizer, Tél +33 1 58 07 34 40
- **Hrvatska:** Pfizer Croatia d.o.o., Tel: +385 1 3908 777
- **Ireland:** Pfizer Healthcare Ireland, Tel: 1800 633 363 (toll free), +44 (0)1304 616161
- **Ísland:** Icepharma hf, Simi: +354 540 8000
- **Italia:** Pfizer S.r.l., Tel: +39 06 33 18 21
- **Κύπρος:** Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch), Τηλ: +357 22 817690
- **Latvija:** Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā, Tel.: +371 670 35 775
- **Lietuva:** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Tel. +370 52 51 4000
- **Magyarország:** Pfizer Kft, Tel: +36 1 488 3700
- **Malta:** Vivian Corporation Ltd., Tel: +35621 344610
- **Norge:** Pfizer AS, Tlf: +47 67 526 100
- **Nederland:** Pfizer BV, Tel: +31 (0)10 406 43 01
- **Österreich:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H, Tel: +43 (0)1 521 15-0
- **Polska:** Pfizer Polska Sp. z o.o., Tel.: +48 22 335 61 00
- **Portugal:** Laboratórios Pfizer, Lda., Tel: +351 21 423 5500
- **România:** Pfizer Romania S.R.L, Tel: +40 (0) 21 207 28 00
- **Slovenija:** Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana, Tel.: +386 (0) 1 52 11 400
- **Slovenská republika:** Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka, Tel: +421 2 3355 5500
- **Suomi/Finland:** Pfizer Oy, Puh/Tel: +358 (0)9 430 040
- **Sverige:** Pfizer AB, Tel: +46 (0)8 550 520 00
- **United Kingdom (Northern Ireland):** Pfizer Limited, Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Scannez le code à l'aide d'un appareil mobile afin d'accéder à la notice dans les différentes langues.



URL : www.comirnatyglobal.com

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Si l'enfant n'a pas reçu de schéma de primo-vaccination complet contre la COVID-19 auparavant et n'a pas d'antécédents d'infection par le SARS-CoV-2, administrer Comirnaty Omicron XBB.1.5 par voie intramusculaire après dilution, selon le schéma de primo-vaccination en 3 injections successives maximum (nombre total de doses nécessaires à la primo-vaccination) (de 0,2 mL chacune) ; la seconde dose est administrée 3 semaines après la première dose et suivie d'une troisième dose administrée au moins 8 semaines après la seconde dose pour obtenir un schéma de primo-vaccination complet.

Si l'enfant a déjà reçu un schéma de primo-vaccination complet contre la COVID-19 ou a des antécédents d'infection par le SARS-CoV-2, administrer Comirnaty Omicron XBB.1.5 par voie intramusculaire après dilution en une dose unique de 0,2 mL. Si l'enfant a déjà reçu un vaccin contre la COVID-19 auparavant, il/elle devra recevoir la dose de Comirnaty Omicron XBB.1.5 au moins 3 mois après la dernière dose reçue.

Des doses supplémentaires peuvent être administrées chez les personnes sévèrement immunodéprimées.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Instructions de manipulation avant utilisation

Comirnaty Omicron XBB.1.5 doit être préparé par un professionnel de santé en respectant les règles d'asepsie pour préserver la stérilité de la dispersion préparée.

- **Vérifier** que le flacon est muni d'un **couvercle en plastique bordeaux** et que le **nom** du produit est bien **Comirnaty Omicron XBB.1.5 (3 microgrammes)/dose dispersion à diluer pour dispersion injectable** (nourrissons et enfants de 6 mois à 4 ans).
- Si un autre nom de produit est indiqué sur l'étiquette du flacon, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit correspondant à cette formulation.
- Si le flacon est conservé congelé, il doit être décongelé avant utilisation. Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C ; pour une boîte de 10 flacons, la décongélation pourra prendre 2 heures. Veiller à ce que les flacons soient totalement décongelés avant utilisation.
- 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.

Dilution

- Laisser le flacon décongelé se réchauffer à température ambiante et le retourner délicatement à 10 reprises avant la dilution. Ne pas secouer.
- Avant la dilution, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé.
- Le vaccin décongelé doit être dilué dans son flacon d'origine à l'aide de **2,2 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %)**, en utilisant une aiguille de calibre 21 G (gauge) ou plus fine et en respectant les règles d'asepsie.
- Avant de retirer l'aiguille du bouchon du flacon, équilibrer la pression du flacon en aspirant 2,2 mL d'air dans la seringue de diluant vide.
- Retourner délicatement la solution diluée à 10 reprises. Ne pas secouer.
- Le vaccin dilué doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, exempte de particules visibles. Ne pas utiliser le vaccin dilué si la présence de particules ou une coloration anormale sont observées.
- **La date et l'heure de l'expiration** de la solution diluée doivent être inscrites sur les flacons dilués.
- **Après dilution**, le produit doit être conservé entre 2 °C et 30 °C et être utilisé dans les **12 heures**.
- Ne pas congeler ni secouer la solution diluée. Si elle est conservée au réfrigérateur, laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.

Préparation des doses de 0,2 mL

- Après dilution, le flacon contient 2,6 mL, ce qui permet d'extraire 10 doses de 0,2 mL.
- En utilisant une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse à usage unique imprégnée d'antiseptique.
- Prélever 0,2 mL de Comirnaty Omicron XBB.1.5 pour les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans.
Des aiguilles et/ou seringues à faible volume mort doivent être utilisées pour extraire 10 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 de dix doses d'un flacon unique.
- Chaque dose doit contenir 0,2 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,2 mL, jeter le flacon et la solution résiduelle.
- Éliminer tout vaccin non utilisé dans les 12 heures suivant la dilution.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.