



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Stratégie de vaccination contre la Covid-19

Place du vaccin Spikevax bivalent
Original / Omicron BA.1 (ARNm-
1273.214)

Validé par le Collège le 19 septembre 2022

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre la Covid-19 Place du vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.1 (ARNm- 1273.214)
Méthode de travail	Avis vaccinal
Objectif(s)	Définir la place du vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.1 (ARNm- 1273.214) dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	Direction Générale de la Santé (DGS)
Promoteur(s)	Haute Autorité de Santé (HAS), service évaluation de santé publique et évaluation de vaccins (SESPEV)
Pilotage du projet	Coordination : Emmanuelle RIPOCHE, chef de projet, SESPEV (Chef de service : Patricia MINAYA FLORES, adjoint au chef de service : Clément PIEL)
Recherche documentaire	Réalisée par Marina RENNESSON, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS et Maud LEFEVRE, assistantes documentalistes, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - information des publics, et Marie Georget, adjointe au chef de service
Auteurs	Emmanuelle RIPOCHE, Chef de projet, SESPEV, et Maryline ROBERT, Chargée de projet, sous la responsabilité de Clément PIEL, adjoint au chef du service, SESPEV et du chef de service Patricia MINAYA FLORES
Conflits d'intérêts	Les membres de la Commission Technique de Vaccination (CTV) ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres de la CTV ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 19 septembre 2022
Actualisation	
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – septembre 2022 – ISBN : 978-2-11-167547-6

Sommaire

Synthèse	4
Introduction	9
1. Informations générales sur le vaccin	11
1.1. Caractéristiques du vaccin	11
1.1.1. Classification	11
1.1.2. Présentation et technique d'administration du vaccin	11
1.1.3. Conservation	11
1.2. Autorisation de mise sur le marché	12
1.2.1. Indication	12
1.2.2. Posologie et schéma vaccinal	12
1.2.3. Contre-indications	12
1.2.4. Précautions d'emploi	12
1.2.5. Co-administration	13
1.2.6. Interchangeabilité	13
2. Présentation des données disponibles	14
2.1. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin	14
2.1.1. Populations d'étude	16
2.2. Données d'immunogénicité	18
2.2.1. Données cliniques : étude de phase II/III - P205 Partie G	18
2.3. Données de tolérance	34
2.3.1. Données cliniques : étude de phase II/III - P205 Partie G	34
2.4. Autres informations disponibles	41
2.4.1. Risque de myocardites et de péricardites avec les vaccins à ARNm selon l'âge et le genre	41
2.4.2. Données d'efficacité d'une dose de rappel additionnelle avec un vaccin à ARNm	46
2.4.3. Caractéristiques des cas graves de Covid-19 admis en réanimation dans le contexte Omicron	47
2.4.1. Etat des lieux des autorisations de mise sur le marché des vaccins bivalents	47
2.5. Données manquantes	47
Conclusion	49
Table des annexes	53
Références bibliographiques	64
Abréviations et acronymes	67

Synthèse

La France a initié le 27 décembre 2020 une campagne de vaccination d'une ampleur inédite pour lutter contre l'épidémie de Covid-19. Depuis, la HAS actualise régulièrement la stratégie vaccinale contre la Covid-19 pour prendre en compte l'évolution de l'épidémie, l'arrivée de nouveaux vaccins, l'analyse des nouvelles données scientifiques et les retours du terrain¹.

Depuis juillet 2022, dans un contexte de reprise épidémique caractérisé par la circulation du sous-lignage BA.5 d'Omicron, et conformément au scénario de reprise périodique anticipé dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19 (scénario n° 2) défini en mai dernier², la HAS a recommandé d'élargir l'administration d'une dose de rappel additionnelle (2e rappel ou 4e dose le plus souvent) aux adultes de moins de 60 ans identifiés comme étant à risque de forme grave de Covid-19, aux femmes enceintes et aux personnes vivant dans l'entourage ou en contacts réguliers avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables. La HAS a précisé également les délais minimaux à respecter entre deux doses de rappel : i) 3 mois pour les personnes de 80 ans et plus, les résidents en EHPAD et en USLD et les personnes immunodéprimées ; ii) 6 mois pour les autres. Pour tous, si une infection par le SARS-CoV-2 est survenue après la dernière dose, une dose de rappel additionnelle reste recommandée en respectant un délai minimal de 3 mois après l'infection. Conformément à la stratégie vaccinale actuelle définie par le ministre chargé de la santé, le rappel vaccinal se fait avec un vaccin à ARNm (Comirnaty ou Spikevax), quel que soit le ou les vaccin(s) utilisé(s) précédemment. Pour les personnes de moins de 30 ans, seul le vaccin Comirnaty est recommandé³. Au 13 septembre 2022, la couverture vaccinale des personnes éligibles à la seconde dose de rappel est de 33,9% chez les 60-79 ans et 47,4% chez les 80 ans et plus⁴.

Le 11 juillet 2022, la DGS a saisi la HAS pour qu'elle évalue les nouveaux vaccins contre la Covid-19 selon différents niveaux de priorité en aval de la délivrance des AMM. Le vaccin bivalent adapté (Original / Omicron BA.1) développé par Moderna est listé parmi les vaccins à évaluer prioritairement.

Cette nouvelle recommandation de la HAS s'inscrit dans un contexte épidémique marqué par la prédominance actuelle du sous-variant BA.5 et par la nécessité d'anticiper la campagne vaccinale à l'automne. Ainsi, comme précisé dans son avis du 12 mai 2022⁵, **la stratégie vaccinale à l'automne recommandée par la HAS, doit être affinée et actualisée au regard des nouvelles données disponibles et de l'arrivée des nouveaux vaccins bivalents.**

Le vaccin Spikevax de la firme Moderna a reçu une AMM conditionnelle (AMMc) le 6 janvier 2021⁶. L'AMM a été modifiée le 1er septembre 2022 : le vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.1 est

¹ Vaccination dans le cadre de la Covid-19 : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178533/fr/vaccination-dans-le-cadre-de-la-covid-19
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178533/fr/vaccination-dans-le-cadre-de-la-covid-19

² Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Anticipation des scénarios possibles à l'automne 2022. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3340479/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-anticipation-des-scenarios-possibles-a-l-automne-2022

³ La stratégie vaccinale et la liste des publics prioritaires : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>

⁴ Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 15 septembre 2022. Saint-Maurice: SPF; 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-15-septembre-2022>

⁵ Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Anticipation des scénarios possibles à l'automne 2022. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3340479/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-anticipation-des-scenarios-possibles-a-l-automne-2022 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/strategie_de_vaccination_contre_la_covid-19_-_anticipation_des_scenarios_possibles_a_lautomne_2022.pdf

⁶ Agence européenne des médicaments. Spikevax, dispersion injectable. Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf

désormais autorisé pour l'immunisation active contre la Covid-19 chez les personnes de 12 ans et plus qui ont déjà reçu au moins un schéma de primo-vaccination contre la COVID-19.

L'objectif de ce rapport est d'évaluer les données d'immunogénicité et de tolérance du vaccin bivalent Spikevax Original/Omicron BA.1. Ces données permettront d'actualiser la stratégie vaccinale à l'automne et de préciser la place des vaccins bivalents dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19 (cf. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Stratégie de vaccination contre la Covid-19 à l'automne 2022).

Pour ce faire, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- La variation d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle délivrée par la Commission Européenne pour le vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.1 indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus ayant reçu au moins un schéma de primo-vaccination contre la COVID-19;
- Les caractéristiques de ce vaccin, qui se compose de deux ARNm-1273 encapsulés dans des nanoparticules lipidiques, en quantités égales : CX-024414 codant pour la protéine Spike (S-2P) de Wuhan-Hu-1 (originale) et CX-031302 qui code pour le S-2P du variant Omicron BA.1 (B.1.1.529). Il contient ainsi 25 µg de l'ARNm contenu dans le vaccin Spikevax original (déjà utilisé en population générale durant les campagnes de vaccination) et 25 µg du même ARNm adapté afin de cibler les variants Omicron.
- L'étude P205-Partie G dans laquelle les participants, âgés de plus de 18 ans, ont reçu un deuxième rappel avec le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 (ARNm-1273.214) (après 3 doses avec le vaccin Spikevax monovalent ARNm-1273) et ont été comparés en matière d'immunogénicité aux participants de l'étude P205-Partie F, âgés de plus de 18 ans, qui ont reçu un deuxième rappel de vaccin avec le vaccin monovalent ARNm-1273 (après 3 doses avec le vaccin Spikevax monovalent).
- L'immunogénicité a été évaluée à partir des rapports des moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants (MGT) et des différences des taux de séroconversion (TSC) entre les vaccins Spikevax bivalent et monovalent contre les souches Omicron BA.1 et Wuhan ;
- **Les données d'immunogénicité, principalement issues de l'étude P205-Partie G et mesurées 28 jours après l'administration de la seconde dose de rappel, montrant que :**
 - L'administration de 50 µg d'ARNm-1273.214 (une dose de vaccin bivalent Original/ Omicron BA.1) provoque une réponse d'anticorps neutralisants supérieure contre Omicron BA.1 et une réponse neutralisante non inférieure contre la souche originale par rapport au vaccin monovalent (ARNm-1273) ;
 - Une deuxième dose de rappel avec l'ARNm-1273.214 a démontré une supériorité en termes d'immunogénicité sur la base des MGT des anticorps de liaison par rapport à l'ARNm-1273 (borne inférieure de l'IC95 % >1) pour la souche originale et tous les variants testés (Alpha, Bêta, Delta, Gamma et Omicron sans précision sur les sous-variants) ;
 - Le vaccin bivalent Original/ Omicron BA.1 induit également une réponse d'anticorps neutralisants contre les variants BA.4 et BA.5 d'Omicron.
 - Si le facteur d'augmentation du titre d'anticorps est supérieur chez les sujets n'ayant pas d'antécédent d'infection, ces derniers présentent toutefois un titre d'anticorps inférieurs en post-vaccination à celui des sujets préalablement infectés.
- **Les données de tolérance montrant que :**

- Les événements indésirables locaux et systémiques les plus fréquemment retrouvés après injection du vaccin Spikevax bivalent en deuxième dose de rappel sont : la douleur au point d'injection (77,3 %), la fatigue (54,9 %), les maux de tête (43,9 %), les myalgies (39,6 %), l'arthralgie (31,1 %), ainsi que le gonflement ou la sensibilité axillaire (17,3 %).
 - Les fréquences faibles des effets indésirables graves (EIG) (deux EIG : cancer de la prostate et fracture traumatique considérés par l'investigateur comme non liés à la vaccination) et l'absence de décès ;
 - L'absence de cas de myocardite recensé pour le vaccin Spikevax bivalent en deuxième rappel au moment de l'analyse intermédiaire dans des études de faibles effectifs ; Au vu de l'ensemble des données, le profil de tolérance du vaccin Spikevax Original / Omicron BA.1 semble acceptable et comparable à celui du vaccin Spikevax monovalent original.
- **L'absence de données disponibles à ce jour :**
- L'absence de données d'efficacité clinique en complément des données d'immunogénicité ;
 - L'absence de données chez les 12-17 ans ;
 - L'absence de données pour les populations particulières, notamment celles présentant une comorbidité, ou une obésité, les personnes immunodéprimées ou enceintes ;
 - L'absence de données de tolérance à long terme, même si les premières données disponibles montrent un profil de tolérance similaire au vaccin Spikevax monovalent original pour lequel le recul est plus important ;
 - L'absence de données sur la persistance au-delà de 28 jours d'une supériorité de la réponse immunitaire induite par le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 en comparaison avec le vaccin ARNm-1273.
 - L'absence de données lors d'une administration en première dose de rappel ;
- **Les autres informations disponibles et en particulier :**
- Les myocardites et les péricardites sont considérées comme un effet indésirable rare pouvant survenir suite à une vaccination avec un vaccin à ARNm mais à une fréquence moins élevée que suite à une infection au SARS-CoV-2 ;
 - **Les conclusions du PRAC de décembre 2021** faisant état d'un risque de myocardites et de péricardite plus élevé chez les jeunes hommes après l'administration des vaccins à ARNm, en particulier avec le vaccin Spikevax⁷ :
 - Actuellement, le vaccin Spikevax est ainsi recommandé uniquement chez les adultes de plus de 30 ans, sans distinction de genre, au Canada, en France, en Norvège, en Allemagne, en Suède, en Finlande, en Croatie, en Autriche, en Irlande et au Liechtenstein ;
 - **Les données récentes d'EPI-PHARE⁸, qui confirment que le risque de myocardite est plus important pour les personnes de moins de 30 ans et que le risque de myocardite après la deuxième dose est plus important avec l'ARNm-1273 (Spikevax monovalent) comparé au vaccin BNT162b2 (Comirnaty monovalent), quel que soit le délai entre les**

⁷ European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 november - 2 december 2021. Amsterdam: EMA; 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-november-2-december-2021>

⁸ Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, *et al.* Vaccins Covid-19 à ARN messenger et risque de myocardite : effets de la troisième dose et du délai entre les doses, 22 juillet 2022. Saint-Denis: EPI-PHARE; 2022. https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2022/07/epi-phare_rapport_myocardite_rappel_covid19-1.pdf

doses ou le sexe des participants. Ces résultats sont globalement cohérents avec les autres données de tolérance en vie réelle disponibles dans la littérature internationale et avec les données de pharmacovigilance ;

- **Les différents seuils d'âge retenus par les pays européens pour définir les populations éligibles à l'administration d'une dose de rappel contre la Covid-19 à l'automne :** à partir de 12 ans aux Pays-Bas, à partir de 50 ans au Royaume-Uni, au Danemark et en Belgique, à partir de 60 ans en Italie et à partir de 65 ans au Portugal. En Allemagne, une dose de rappel additionnelle est recommandée depuis cet été à partir de 70 ans du fait du contexte épidémique défavorable et la stratégie de rappel à l'automne est en cours de élaboration.
- Les données israéliennes récentes sur l'efficacité d'une 4^e dose du vaccin Comirnaty obtenues à partir **d'une cohorte de professionnels de santé** ayant reçu leur 3^e dose trois à six mois auparavant et qui évaluent **l'efficacité contre les infections liées aux variants Omicron à 65 % [61 % - 68 %] dans 30 jours qui suivent la vaccination**⁹ et les données de la DREES¹⁰ qui montrent que le deuxième rappel, pour les personnes de 60 ans ou plus, permet de stopper l'érosion dans le temps de la protection conférée par le premier rappel, que la personne concernée ait présenté ou non un épisode infectieux au Covid-19 au préalable, en particulier si cet épisode est survenu avant l'arrivée d'Omicron.
- Les données de Santé publique France décrivant les principales caractéristiques des cas graves de Covid-19 admis en réanimation¹¹. Ces données confirment que les facteurs de risque de forme sévère préalablement identifiés par la HAS¹² évoluent peu en contexte Omicron. Elles suggèrent également qu'en comparaison avec les patients hospitalisés suite à une infection par le variant Delta, les patients hospitalisés du fait d'une infection par Omicron sont généralement plus âgés (âge médian de 69 ans avec le variant Omicron *versus* 63 ans avec le variant Delta) et plus souvent atteints de comorbidités (81 % *versus* 71 %), indépendamment de leur statut vaccinal. **Ces données confortent les précédentes recommandations de la HAS concernant la pertinence d'une dose de rappel additionnelle chez les personnes de plus de 60 ans, les personnes immunodéprimées et les personnes avec comorbidités, quel que soit leur âge**¹³.

⁹ Cohen MJ, Oster Y, Moses AE, Spitzer A, Benenson S. *et al.* 2022, Association of receiving a fourth dose of the BNT162b vaccine with SARS-CoV-2 infection among health care workers in Israel. *JAMA Network Open* 2022;5(8):e2224657. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.24657>

¹⁰ Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Chez les personnes de 80 ans ou plus, le deuxième rappel protège contre l'infection et les formes sévères de Covid-19, mais cette protection s'érode dans le temps comme pour les autres doses [En ligne] 2022. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/communique-de-presse/chez-les-personnes-de-80-ans-ou-plus-le-deuxieme-rappel-protège-contre>

¹¹ Source : Description des principales caractéristiques des cas graves de COVID-19 admis en réanimation sur deux périodes (variant Delta du 02 juillet 2021 au 17 février 2022 et variant Omicron du 1er mai au 26 juillet 2022) signalés en France dans le cadre du réseau sentinelle de surveillance des cas graves.

¹² Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/actualisation_des_facteurs_de_risque_de_formes_graves_de_la_covid-19_et_des_reco_sur_la_strategie_de_priorisation_des_popula.pdf

¹³ Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0043/AC/SESPEV du 13 juillet 2022 du Collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place d'une dose de rappel additionnelle des vaccins contre la Covid-19 dans la stratégie vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352538/fr/avis-n2022-0043/ac/sespev-du-13-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-d-une-dose-de-rappel-additionnelle-des-vaccins-contre-la-covid-19-dans-la-strategie-vaccinale

Place du vaccin Spikevax Original/Omicron BA.1 dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19

La HAS conclut à une immunogénicité plus importante du vaccin Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 contre le virus SARS-CoV-2 (souche originale et variants Delta, Omicron BA.1) et une réactogénicité similaire par rapport au vaccin monovalent Spikevax original, lorsqu'il est administré en deuxième dose de rappel chez les adultes ayant reçu deux doses et un rappel du vaccin Spikevax Original. En l'absence de seuil de protection établi à ce jour pour la Covid-19, les titres d'anticorps neutralisants ne peuvent toutefois pas être directement extrapolés à la protection conférée par la vaccination.

Dès que le vaccin Spikevax Bivalent (Original/Omicron BA.1) sera disponible et durant la campagne vaccinale à l'automne, la HAS estime qu'il pourra être utilisé chez les sujets de plus de 30 ans éligibles au rappel dans le cadre de la stratégie de vaccination contre la Covid-19.

Cet avis sera revu en fonction de l'évolution de l'épidémie, de l'évolution de connaissances, notamment au regard des résultats complets des essais en cours, des essais à venir, des données de pharmacovigilance européenne et des données observationnelles en vie réelle et de la mise à disposition de nouveaux vaccins.

Introduction

La HAS a pour mission de participer à l'élaboration de la politique de vaccination et d'émettre des recommandations vaccinales, y compris en urgence à la demande du ministre chargé de la santé (article L.161-37 du CSS).

La France a initié le 27 décembre 2020 une campagne de vaccination d'une ampleur inédite pour lutter contre l'épidémie de Covid-19. Les premiers objectifs de cette campagne étaient de réduire la mortalité, les formes graves de la Covid-19 et la tension sur le système de santé. De ce fait, dans un contexte de mise à disposition progressive des doses de vaccins, les premières phases ont ciblé en priorité les personnes à risque de forme grave du fait de leur âge et de leurs comorbidités et les personnes les plus exposées au virus. Depuis, la HAS actualise régulièrement la stratégie vaccinale contre la Covid-19 pour prendre en compte l'évolution de l'épidémie, l'arrivée de nouveaux vaccins, l'analyse des nouvelles données scientifiques et les retours du terrain¹⁴.

Depuis juillet 2022, dans un contexte de reprise épidémique caractérisé par la circulation du sous-lignage BA.5 d'Omicron, et conformément au scénario de reprise périodique anticipé dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19 (scénario n° 2) défini en mai dernier (1), la HAS recommande d'élargir l'administration d'une dose de rappel additionnelle (2e rappel ou 4e dose le plus souvent) aux adultes de moins de 60 ans identifiés comme étant à risque de forme grave de Covid-19, aux femmes enceintes et aux personnes vivant dans l'entourage ou en contact régulier avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables (2). La HAS a précisé également les délais à respecter entre deux doses de rappel : i) 3 mois pour les personnes de 80 ans et plus, les résidents en EHPAD et en USLD et les personnes immunodéprimées ; ii) 6 mois pour les autres. Pour tous, si une infection par le SARS-CoV-2 est survenue après la première dose de rappel, une dose de rappel additionnelle reste recommandée en respectant un délai minimal de 3 mois après l'infection. Conformément à la stratégie vaccinale actuelle arrêtée par le ministre chargé de la santé, le rappel vaccinal se fait avec un vaccin à ARNm (Comirnaty ou Spikevax), quel que soit le ou les vaccin(s) utilisé(s) précédemment. Pour les personnes de moins de 30 ans, seul le vaccin Comirnaty est recommandé¹⁵.

Le 11 juillet 2022, la DGS a saisi la HAS pour qu'elle évalue les futurs vaccins contre la Covid-19 selon différents niveaux de priorité en fonction de la délivrance des AMM, sous réserve d'un dépôt concomitant des données cliniques par les laboratoires à l'EMA et à la HAS. Le vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron développé par Moderna est listé parmi les vaccins à évaluer prioritairement.

Le vaccin Spikevax monovalent Wuhan de la firme Moderna a reçu une AMMc le 6 janvier 2021. Il s'agit d'un vaccin à ARN messenger (ARNm-1273) qui code la protéine Spike du SARS-CoV-2 ancestral (souche Wuhan) modifiée par 2 substitutions de proline pour stabiliser la protéine Spike dans sa conformation de préfusion. Il est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 ans et plus. Son AMM a été modifiée le 1er septembre 2022 : le vaccin Spikevax bivalent (Original / Omicron BA.1) est désormais indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus, en dose de rappel.

L'objectif de ce rapport est d'évaluer les données d'immunogénicité et de tolérance du vaccin bivalent Spikevax Original/Omicron BA.1. Ces données permettront d'actualiser la stratégie vaccinale à l'automne et de préciser la place des vaccins bivalents dans la stratégie de vaccination contre la Covid-

¹⁴ Vaccination dans le cadre de la Covid-19 : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178533/fr/vaccination-dans-le-cadre-de-la-covid-19

¹⁵ La stratégie vaccinale et la liste des publics prioritaires : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>

19 (cf. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Stratégie de vaccination contre la Covid-19 à l'automne 2022).

Cette nouvelle recommandation de la HAS s'inscrit dans un contexte épidémique marqué par la prédominance actuelle du sous-variant BA.5. Le 15 septembre 2022, BA.5 (tous sous-lignages inclus) représentait 93 % des séquences interprétables lors de l'enquête Flash S 34 (22/08) (3), contre 6 % pour BA.4 (tous sous-lignages inclus). En parallèle, au 13 septembre 2022, 74,3 % des 18 ans et plus et 82,4 % des plus de 65 ans avaient reçu une dose de rappel et seuls 33,9 % des 60-79 ans, 47,4 % des 80 ans et plus, ainsi que 52,1 % des résidents en Ehpad avaient reçu leur seconde dose de rappel parmi les personnes éligibles (selon le délai depuis leur dernière injection) (4).

La méthode de travail est indiquée en Annexe 1.

1. Informations générales sur le vaccin

1.1. Caractéristiques du vaccin

1.1.1. Classification

Le vaccin ARNm-1273.214 (Spikevax bivalent Original / Omicron BA.1 (élasoméran/imélasoméran)) est un vaccin bivalent qui contient des quantités égales de deux ARNm-1273 encapsulés dans des nanoparticules lipidiques : CX-024414 (elasoméran) codant pour la protéine Spike (S-2P) de Wuhan-Hu-1 (originale) et CX-031302 (imélasoméran) qui code pour le S-2P du variant Omicron (B.1.1.529).

Après injection par voie intramusculaire, les cellules au site d'injection et les ganglions lymphatiques drainants intègrent les nanoparticules lipidiques et délivrent efficacement la séquence d'ARNm dans les cellules pour la traduction en protéine virale. L'ARNm produit n'entre pas dans le noyau cellulaire ou n'interagit pas avec le génome, il est non répliatif et est exprimé de façon transitoire principalement par les cellules dendritiques et les macrophages du sinus sous-capsulaire. La protéine Spike de la membrane du Sars-CoV-2 exprimée est alors reconnue par les cellules immunitaires comme un antigène étranger. Cela induit une réponse immunitaire en lymphocytes T et en lymphocytes B pour générer des anticorps neutralisants pouvant contribuer à la protection contre la Covid-19.

1.1.2. Présentation et technique d'administration du vaccin

Il s'agit d'un flacon multidose de 2,5 ml, qui contient 5 doses de 0,5 ml chacune ou d'un flacon multidose de 5 ml, qui contient 10 doses de 0,5 ml chacune.

Une dose (0,5 ml ou 50 µg) contient 25 microgrammes d'élasoméran et 25 microgrammes d'imélasoméran (tous deux encapsulés dans des nanoparticules lipidiques).

Il se présente sous forme de dispersion injectable de couleur blanche à blanc cassé (pH : 7,0 – 8,0). Le vaccin est prêt à l'emploi après décongélation. Il ne doit pas être secoué ou dilué.

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Le site privilégié est le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

1.1.3. Conservation

Flacon multidose non ouvert

Le vaccin se conserve 9 mois congelé entre -50 °C et -15 °C.

Le vaccin non ouvert peut être conservé au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 jours au maximum. Pendant cette période, la durée maximale de transport est de 12 heures une température de 2 °C à 8 °C.

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

Le vaccin non ouvert peut être conservé à une température comprise entre 8 °C et 25 °C pendant un maximum de 24 heures après son retrait du réfrigérateur.

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

Flacon multidose après prélèvement de la première dose

La stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 19 heures entre 2 °C et 25 °C après première utilisation (au cours de la période d'utilisation autorisée de 30 jours ou 14 jours, respectivement, entre 2 °C et 8 °C, y compris la période autorisée de 24 heures entre 8 °C et 25 °C).

1.2. Autorisation de mise sur le marché

1.2.1. Indication

Spikevax bivalent Original / Omicron est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus ayant reçu au moins un schéma de primo-vaccination contre la Covid-19.

1.2.2. Posologie et schéma vaccinal

Un intervalle d'au moins 3 mois doit être respecté entre l'administration de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 et la dernière dose de vaccin contre la COVID-19 reçue précédemment.

1.2.3. Contre-indications

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

1.2.4. Précautions d'emploi

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Spikevax chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les individus âgés de ≥ 65 ans.

Grossesse

Il n'y a pas de donnée disponible sur l'utilisation de Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.1 durant la grossesse.

Cependant, un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par Spikevax (original) au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de conséquences néfastes pour la grossesse. Bien que les données sur l'issue des grossesses après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse-couche n'a été observée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryofœtal, la mise-bas ou le développement post-natal.

Étant donné que les différences entre le vaccin original (monovalent) et le vaccin bivalent se limitent à la séquence de la protéine Spike et qu'il n'y a pas de différences cliniquement significatives en terme de réactogénicité, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 peut être utilisé pendant la grossesse

Allaitement

Il n'y a pas de donnée disponible sur l'utilisation de Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.1 durant l'allaitement.

Cependant, aucun effet sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique au vaccin chez la femme allaitante est négligeable. Les données observationnelles chez les femmes ayant allaité après la vaccination avec Spikevax (original) n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Spikevax bivalent 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.

1.2.5. Co-administration

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

1.2.6. Interchangeabilité

La sécurité et l'immunogénicité d'une vaccination de rappel hétérologue avec Spikevax (original) après une primo-vaccination réalisée avec un autre vaccin autorisée contre la Covid-19 ont été étudiées dans une étude menée à l'initiative de l'investigateur chez 154 participants de 18 ans et plus. Le délai minimal entre la primo-vaccination réalisée avec un vaccin contre la Covid-19 à base de vecteur adénoviral ou à base d'ARN et l'injection de rappel avec Spikevax (original) était de 12 semaines (intervalle : 12 semaines à 20,9 semaines). La dose utilisée pour le rappel dans cette étude était de 100 microgrammes. Les titres d'anticorps neutralisants mesurés par un test de neutralisation de pseudovirus ont été évalués le jour 1 avant administration et les jours 15 et 29 après la dose de rappel. Une réponse au rappel a été mise en évidence, indépendamment de la primo-vaccination.

Les données d'immunogénicité sont uniquement disponibles à court terme, la protection et la mémoire immunologique à long terme ne sont pas connues à ce jour.

2. Présentation des données disponibles

2.1. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin

L'étude **ARNm-1273-P205** est une étude ouverte de phase 2/3 en cours avec de multiples cohortes enrôlées de manière séquentielle pour évaluer l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins candidats de rappel contre les variants, chez les participants âgés de 18 ans et plus. Les données fournies par le laboratoire comprennent les résultats intermédiaires du jour 29 du vaccin ARNm-1273.214 (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1), ainsi que les résultats provisoires aux jours 29 et 181 du vaccin ARNm-1273.211 (Spikevax bivalent Original/Bêta).

Le développement clinique du vaccin bivalent Spikevax Original / Omicron BA.1 repose essentiellement sur deux essais cliniques (Tableau 1) :

- L'étude ARNm-1273-P205 Partie G a évalué l'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité de 50 µg d'ARNm **1273.214** (25/25 µg) lorsqu'il est administré en **deuxième dose** de rappel chez les adultes ayant été primovaccinés avec 2 doses de 100 µg d'ARNm-1273 et ayant reçu une seule dose de rappel de 50 µg d'ARNm-1273 (Spikevax monovalent original).
- L'étude ARNm-1273-P205 Partie F (cohorte 2) a évalué l'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité de 50 µg d'ARNm-**1273** (Spikevax monovalent original) lorsqu'il est administré en **deuxième dose** de rappel chez les adultes ayant préalablement reçu 2 doses de 100 µg d'ARNm-1273 en primo-vaccination et une seule dose de rappel de 50 µg d'ARNm-1273. L'ARNm-1273-P205 Partie F (cohorte 2) sert ainsi de groupe de comparaison non contemporain au sein de l'étude pour l'ARNm-1273-P205 Partie G dans la comparaison entre les deux vaccins de rappel, l'ARNm-1273.214 et l'ARNm-1273, lorsque administré comme deuxième dose de rappel.

Des résultats obtenus avec un autre vaccin bivalent (ARNm-1273.211, codant contre le variant Bêta) sont utilisés pour estimer la durée de l'immunogénicité (180 jours après la 1ère dose de rappel).

- L'étude ARNm-1273-P205 Partie A a évalué l'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité de l'ARNm **1273.211** (Spikevax bivalent Original/ Bêta) lorsqu'il est administré en **première dose** de rappel chez des adultes ayant préalablement reçu 2 doses d'ARNm-1273 en primovaccination.
- L'étude ARNm-1273-P201 Partie B a évalué l'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité de l'ARNm **1273** 50 µg lorsqu'il est administré en **première dose** de rappel chez des adultes ayant préalablement reçu 2 doses d'ARNm-1273 en primovaccination. L'ARNm-1273-P201 Partie B sert ainsi de groupe de comparaison externe non contemporain pour les données de l'ARNm-1273-P205 Partie A dans la comparaison entre les deux vaccins de rappel, l'ARNm-1273.211 et l'ARNm-1273, lorsqu'ils sont administrés comme premières doses de rappel.

Tableau 1 : résumé des études évaluant l'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin bivalent ARNm-1273.214

	P205 Partie G	P205 Partie F (co-horte 2)	P205 Partie A	P201 Partie B
Nombre de participants	437	377	300	171
Période de recrutement	18 février 2021 - 8 mars 2022	8 mars 2022 - 23 mars 2022	NP	28 janvier 2021 – 2 avril 2021
Durée médiane de suivi après rappel (jours (min-max))	43 jours (22-51)	57 jours (51-66)	245 jours (13 – 251)	174,5 jours (17-239)
Primovaccination	1273 (2 doses, 100 µg)	1273 (2 doses, 100 µg)	1273 (2 doses, 100 µg)	1273 (2 doses, 100 µg)
Première dose de rappel	1273 (50 µg)	1273 (50 µg)	1273. 211 (50 µg) [Variant Beta]	1273 (50 µg) (Comparateur Partie A)
Deuxième dose de rappel	1273. 214 (50 µg) [Variant Omicron BA.1]	1273 (50 µg) (Comparateur Partie G)	NA	NA
Vaccin Bras contrôle	4 doses 1273 (cf P205 Partie F)	NA	3 doses 1273 (cf P201 Partie B)	NA

Abréviations : NP = non précisé ; NA = non applicable

L'évaluation de l'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin Spikevax bivalent ARNm-1273.214 est basée principalement sur 2 études : l'étude P205-Partie G dans laquelle les participants âgés de 18 ans et plus ont reçu un deuxième rappel avec le vaccin bivalent ARNm-1273.214 (après 3 doses avec le vaccin Spikevax monovalent ARNm-1273) et l'étude P205-Partie F servant de groupe comparateur dans laquelle les participants âgés de 18 ans et plus ont reçu un deuxième rappel avec le vaccin monovalent ARNm-1273 (après 3 doses avec le vaccin Spikevax monovalent). Seuls les résultats intermédiaires 28 jours après la deuxième dose de rappel sont disponibles.

Des résultats provenant d'une autre étude (P205-Partie A) avec un autre vaccin bivalent (ARNm-1273.211 codant contre le variant Bêta) administré en 1ère dose de rappel comparé à l'administration du vaccin monovalent ARNm-1273 en 1ère dose de rappel (étude P201-Partie B) sont utilisés pour estimer la durée de l'immunogénicité (180 jours après la 1ère dose de rappel).

2.1.1. Populations d'étude

Comparaison de l'ARNm-1273.214 et ARNm-1273 en deuxième dose de rappel

Groupe d'étude (étude P205 Partie G) :

Dans cette cohorte, 437 participants ont reçu la deuxième dose de rappel avec l'ARNm-1273.214 25/25 µg (bivalent) à la dose de 50 µg.

La durée médiane de suivi après le rappel était de 43 jours (intervalle de 22 à 51 jours). Sur les 437 participants ayant reçu la dose de rappel avec l'ARNm-1273.214, 2 participants ont abandonné l'étude (retrait du consentement par les participants).

Groupe comparateur (étude P205 Partie F) :

377 participants ont reçu la deuxième dose de rappel avec l'ARNm 1273 (monovalent).

La durée médiane de suivi après le rappel était de 57 jours (intervalle de 51 à 66 jours). Sur les 377 participants qui ont reçu la deuxième dose de rappel d'ARNm-1273 de 50 µg, tous les participants étaient toujours inclus dans l'étude à la date limite des données (27 avril 2022).

Dans l'ensemble, les caractéristiques démographiques et de référence étaient similaires entre les groupes ARNm-1273.214 et ARNm-1273 (Tableau 2).

Dans le groupe ayant reçu de l'ARNm-1273.214 en deuxième dose de rappel, 258/437 participants (59,0 %) étaient des femmes (50,7 % dans le groupe ARNm-1273) et l'âge moyen était de 57,3 ans (57,5 ans dans le groupe ARNm-1273) (intervalle : 20 à 88 ans). En moyenne, 8,8 mois s'écoulaient entre la deuxième dose de la primovaccination et la première dose de rappel et 4,6 mois entre la première et la seconde dose de rappel dans le groupe ayant reçu le vaccin bivalent (contre 8,6 et 4,6 mois respectivement dans le groupe ARNm-1273).

Au total, 22 % (96/437) des participants présentaient des signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 dans le groupe ARNm-1273.214 contre 26,8 % dans le groupe ARNm-1273.

Comparaison de l'ARNm-1273.211 et ARNm-1273 en première dose de rappel

Groupe d'étude (étude P205 Partie A) :

Dans cette cohorte, 300 participants ont reçu la première dose de rappel avec l'ARNm-1273.211 à la dose de 50 µg.

La durée médiane de suivi après le premier rappel était de 245 jours (intervalle de 13 à 251 jours). Sur les 300 participants ayant reçu la dose de rappel avec l'ARNm-1273.211, 10 (3,3 %) participants ont été retirés de l'étude (1 décès (voir Données de tolérance), 2 perdus de vue, 3 retraits de consentement, 3 déviations du protocole et une décision médicale).

Groupe comparateur (étude P201 Partie B) :

171 participants ont reçu la première dose de rappel avec l'ARNm 1273.

La durée médiane de suivi après le rappel était de 174.5 jours (intervalle de 17 à 239 jours). Sur les 171 participants qui ont reçu la première dose de rappel d'ARNm-1273 de 50 µg, 5 participants ont été retirés de l'étude (4 retraits de consentement et 1 raison non détaillée).

Dans l'étude comparant le vaccin ARNm-1273.211 en première dose de rappel au vaccin ARNm-1273, les groupes présentent également des caractéristiques similaires. L'âge moyen des participants est de

50,7 ans dans le groupe ARNm-1273.211 contre 52 ans dans le groupe ARNm-1273. Dans le groupe recevant le vaccin bivalent, 55,7 % des participants étaient des femmes. Les femmes étaient 60,8 % dans le groupe recevant le vaccin monovalent. En moyenne, 8,6 mois s'écoulaient entre la deuxième dose de la primovaccination et la première dose de rappel avec l'ARNm-1273.211 contre 7,2 mois dans le groupe ARNm-1273.

Le statut vis-à-vis d'une infection antérieure au SARS-CoV-2 n'a été évalué que dans le groupe recevant l'ARNm-1273.211 dans lequel 1,3 % des participants étaient positifs.

Tableau 2 : caractéristiques des participants à l'inclusion des différentes études – deuxième dose de rappel avec ARNm-1273.214 (P205 Partie G) ou ARNm-1273 (P205 Partie F) ou première dose de rappel avec ARNm-1273.211 (P205 Partie A) ou ARNm-1273 (P201 Partie B)

		P205 Partie G ARNm-1273.214 (bivalent Omicron) 50 µg (N=437)	P205 Partie F ARNm-1273 (monovalent) 50 µg (N=377)	P205 Partie A ARNm-1273.211 (bivalent Bêta) 50 µg (N=300)	P201 Partie B ARNm-1273 (monovalent) 50 µg (N=171)
Âge (années), n	Moyenne (ET) (min-max)	57,3 (1,6) (20-88)	57,5 (15,3) (20-96)	50,7 (14,1) (19-85)	52,0 (15,1) (18-87)
Sous-groupes d'âge	≥ 18 ans et < 65 ans	263 (60,2)	227 (60,2)	NA	NA
	Moyenne (ET)	48,2 (11,26)	47,9 (11,49)		
	≥ 65 ans	174 (39,8)	150 (39,8)		
	Moyenne (ET)	71,1 (5,01)	72,1 (6,03)		
Sexe, n (%)	Masculin	179 (41,0)	186 (49,3)	133 (44,3)	67 (39,2)
	Féminin	258 (59,0)	191 (50,7)	167 (55,7)	104 (60,8)
Statut SARS-CoV-2 avant le rappel, n (%)^a	Négatif	340 (77,8)	267 (70,8)	296 (98,7)	-
	Positif	96 (22,0)	101 (26,8)	4 (1,3)	-
	Manquant	1 (0,2)	9 (2,4)	0	-
Temps entre la dose 2 de la série primaire et la 1ère dose de rappel (mois), n^b	Moyenne (ET)	8,8 (2,04)	8,6 (1,9)	8,6 (0,9)	7,2 (0,6)
Temps entre la 1ère dose de rappel et la deuxième dose de rappel (jours), n^b	Moyenne (ET)	4,6 (1,2)	4,6 (0,7)	NA	NA

Abréviations : ET=écart-type

a= Statut SARS-CoV-2 pré-rappel/de base : positif s'il existe des preuves immunologiques ou virologiques d'une infection au Covid-19 antérieure, définie comme un test RT-PCR positif ou un résultat Elecsys positif au jour 1 ; négatif si test RT-PCR négatif et résultats Elecsys négatifs au Jour 1.

b= données non manquantes pour 435 sujets du groupe P205-Partie G et 374 sujets du groupe P205-Partie F

Source : ModernaTX, Inc. mRNA-1273 Clinical Overview juillet 2022 – Table 6, Table 9

2.2. Données d'immunogénicité

2.2.1. Données cliniques : étude de phase II/III - P205 Partie G

2.2.1.1. Objectifs

L'objectif principal de l'étude P205 Partie G était de comparer l'immunogénicité de l'ARNm-1273.214 lorsqu'il est administré comme deuxième dose de rappel chez des adultes ayant déjà reçu une primo-vaccination avec 2 doses de 100 µg d'ARNm-1273 et une dose de rappel de 50 µg d'ARNm-1273, par rapport à l'immunogénicité de l'ARNm-1273 (50 µg) comme deuxième rappel chez les adultes ayant déjà reçu une primo-vaccination avec 2 doses de 100 µg d'ARNm-1273 et une dose de rappel de 50 µg d'ARNm-1273 (étude P205, partie F, cohorte 2).

2.2.1.2. Critères de jugement

Les critères d'évaluation clinique sont basés sur les rapports de moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) et les différences de taux de séroconversion (TSC) entre les différents groupes 28 jours après la deuxième dose de rappel avec l'ARNm-1273.214 par rapport à la seconde dose de rappel avec l'ARNm-1273 (50 µg).

Les objectifs d'immunogénicité primaires étaient de démontrer :

1) une réponse d'anticorps neutralisants non inférieure contre la souche originale, évaluée à partir du rapport des MGT ;

2) une réponse d'anticorps neutralisants non inférieure contre Omicron, évaluée à partir du rapport des MGT et de la différence des TSC entre les groupes ;

Si, et seulement si, la non-infériorité du vaccin bivalent ARNm-1274.214 par rapport au vaccin monovalent ARNm-1273 sur la souche originale et sur le variant Omicron était démontrée alors **3) une évaluation de la supériorité du vaccin bivalent sur Omicron était effectuée**, évaluée à partir du rapport des MGT.

Le protocole de l'étude prévoit de tester les paramètres d'immunogénicité 28 jours après la dose de rappel (Jour 29) et 90 jours après la dose de rappel (Jour 91) avec un risque alpha de 0,025 (bilatéral). Seuls les résultats intermédiaires au jour 29 sont disponibles à ce jour.

La non-infériorité est considérée comme démontrée lorsque la borne inférieure de l'IC à 97,5 % du rapport des MGT est $\geq 0,67$ et que la différence des TSC est $> -10\%$ (Tableau 3).

La supériorité est considérée comme démontrée lorsque la borne inférieure de l'IC à 97,5 % du rapport des MGT est > 1 et que la différence des TSC est > 0 .

Si la non-infériorité est démontrée à la fois pour Omicron (basée sur le rapport MGT et le TSC) et pour la souche originale (basée sur le rapport des MGT), et que la limite inférieure de l'IC à 97,5 % du rapport des MGT est supérieure à 1 aux jours 29 ou 91, alors la supériorité de la réponse de l'anticorps ARNm-1273.214 contre Omicron par rapport à l'ARNm-1273 est démontrée.

Tableau 3 : critères de jugement en fonction des différents scénarios après une deuxième dose de rappel par ARNm-1273.214 ou ARNm-1273

Critères de jugement	Scenario		Conclusion
Rapport MGT (MGT-vaccin bivalent/ MGT-vaccin monovalent)	1	Borne inférieure de l'IC95% du rapport de MGT < 0.67	La non-infériorité d'une deuxième dose (50 µg) de rappel avec le vaccin bivalent ARNm 1273.214 par rapport au vaccin monovalent ARNm-1273 n'est pas démontrée, sur la base des MGT.
	2	$0,67 \leq$ borne inférieure de l'IC95% du rapport des MGT ≤ 1	La non-infériorité d'une deuxième dose (50 µg) de rappel avec le vaccin bivalent par rapport au vaccin monovalent est démontrée, sur la base des MGT. La supériorité n'est pas démontrée.
	3	Borne inférieure de l'IC95% du rapport des MGT > 1	La supériorité d'une deuxième dose (50 µg) de rappel avec le vaccin bivalent par rapport au vaccin monovalent est démontrée, sur la base des MGT.
Différence de TSC (TSC-vaccin bivalent/ TSC-vaccin monovalent)	1	Borne inférieure de l'IC95% de la différence des TSC $\leq -10\%$	La non-infériorité d'une deuxième dose (50 µg) de rappel avec le vaccin bivalent ARNm 1273.214 par rapport au vaccin monovalent ARNm-1273 n'est pas démontrée, sur la base des TSC.
	2	$-10\% <$ Borne inférieure de l'IC95% de la différence des TSC ≤ 0	La non-infériorité d'une deuxième dose (50 µg) de rappel avec le vaccin bivalent par rapport au vaccin monovalent est démontrée, sur la base des TSC. La supériorité n'est pas démontrée.
	3	Borne inférieure de l'IC95% de la différence des TSC > 0	La supériorité d'une deuxième dose (50 µg) de rappel avec le vaccin bivalent par rapport au vaccin monovalent est démontrée, sur la base des TSC.

Abréviations : MGT = moyenne géométrique des titres d'anticorps ; TSC= taux de séroconversion ; IC= intervalle de confiance.

Vaccin bivalent = ARNm 1273.214 ; Vaccin monovalent = ARNm 1273

Source : ModernaTX, Inc. mRNA-1273 Clinical Overview, juillet 2022 – Table 3

La séroconversion est définie comme suit :

Si les titres d'anticorps du participant avant la dose de rappel sont < à la LIQ (limite inférieure de quantification), la séroconversion est définie par la multiplication par un facteur ≥ 4 de la LIQ. Cette définition est aussi utilisée pour les participants sans information sur le titre d'anticorps avant la dose de rappel et avec titres < LIQ avant la primovaccination ET sans preuve d'infection antérieure au SARS-CoV-2

Si les titres d'anticorps du participant avant la dose de rappel sont \geq LIQ, la séroconversion est définie par la multiplication par un facteur >4 de la LIQ.

Des analyses en sous-groupes en fonction du statut infectieux vis-à-vis du SARS-CoV-2 avant la primovaccination ont également été réalisées. Pour les participants sans information sur le statut SARS-CoV-

2 avant la primovaccination, le statut SARS-CoV-2 avant la dose de rappel considérée est utilisé pour imputer leur statut SARS-CoV-2 au moment de la primovaccination.

En l'absence de seuil de protection établi à ce jour pour la Covid-19, les titres d'anticorps neutralisants ne peuvent pas être directement extrapolés à la protection conférée par la vaccination.

Un modèle ANCOVA (analyse de covariance) a été utilisé pour évaluer la différence de réponse des anticorps entre les vaccins bivalent et monovalent, ajusté sur le groupe d'âge (< 65 ans, ≥65 ans) et les titres d'anticorps avant la deuxième dose de rappel.

2.2.1.3. Principaux résultats d'immunogénicité

Absence d'infection antérieure au SARS-CoV-2

– Contre la souche originale D614G

Chez les participants sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2, les MGT estimées d'anticorps neutralisants (ajustées sur les titres pré-rappel d'anticorps et sur le groupe d'âge) contre la souche originale (D614G) étaient de 6 422,3 (IC95 % 5 990,1 – 6 885,7) et 5 286,6 (IC95 % 4887,1 – 5 718,9) 28 jours après les doses de rappel d'ARNm-1273.214 et d'ARNm-1273, respectivement, et le rapport des MGT était de 1,22 (IC 97,5 % 1,08- 1,37), répondant au critère de non-infériorité (borne inférieure de l'IC à 97,5 % ≥ 0,67) (Tableau 4).

Le TSC au jour 29 contre la souche originale était de 100 % (IC95 % 98,9 – 100 et 98,6-100) dans les groupes ARNm-1273.214 et ARNm-1273, respectivement, avec une différence de TSC de 0 répondant au critère de non-infériorité (borne inférieure de l'IC >-10 %).

– Contre le variant Omicron

Les MGT estimées d'anticorps neutralisants contre Omicron au jour 29 étaient de 2 479,9 (IC95 % 2 264,5 – 2 715,8) et 1 421,2 (IC95 % 1 283,0 – 1 574,4) dans les groupes ARNm-1273.214 et ARNm-1273, respectivement, et le rapport des MGT (IC à 97,5 %) était de 1,75 (1,49- 2,04) et remplissait ainsi le critère de supériorité pré-spécifié (borne inférieure de l'IC > 1).

Les TSC au jour 29 contre le variant Omicron (IC à 95 %) étaient de 100 % (98,9 - 100) et 99,2 % (97,2 - 99,9), dans les groupes ARNm-1273.214 et ARNm-1273, respectivement, et la différence de TSC (IC à 97,5 %) était de 1,5 % (-1,1 ; 4,0) répondant aux critères de non-infériorité (borne inférieure de l'IC > -10 %).

Tableau 4 : Titres d'anticorps neutralisants contre la souche originale et le variant Omicron des ARNm-1273.214 et ARNm-1273 administrés en deuxième dose de rappel – Participants sans infection préalable au Covid-19 (analyse primaire)

	Variant Omicron		Souche originale	
	P205 Partie G ARNm-1273.214	P205 Partie F ARNm -1273	P205 Partie G ARNm -1273.214	P205 Partie F ARNm -1273
	50 µg	50 µg	50 µg	50 µg
Nombre de participants, n	334	260	334	260
MGT– pré-rappel (J0) (IC95%)	298,127 (258,753 – 343,492)	332,023 (282,047 – 390,854)	1266,743 (1 120,190 – 1 432,469)	1 520,998 (1 352,766 – 1 710,151)
MGT– post deuxième dose de rappel (J29) (IC95%)	2 372,424 (2 070,634 – 2 718,200)	1 473,462 (1 270,849 – 1 708,379)	5 977,257 (5 321,897 – 6 713,320)	5 649,331 (5 056,848 - 6 311,231)
MGT estimées^a (IC95%)	2 479,9 (2 264,5-2 715,8)	1 421,2 (1 283,0-1 574,4)	6 422,3 (5 990,1- 6 885,7)	5 286,6 (4 887,1-5 718,9)
Rapport des MGT (IC97.5%)^a	1,745 (1,493-2,040)		1,215 (1,078- 1,370)	
Séroconversion : nombre de participants, N1	333	258	334	260
Taux de séroconversion, n (%) [IC95%]	333 (100 [98,9 ; 100])	256 (99,2 [97,2 ; 99,9])	334 (100 [98,9 ; 100])	260 (100 [98,6 ; 100])
Différence de TSC	1.5 (-1.1, 4.0)		0	

Abréviations : MGT= moyenne géométrique des titres d'anticorps ; IC= intervalle de confiance ; TSC=taux de séroconversion

n = nombre de participants avec des données non manquantes à J0

N1 = nombre de participants avec des données non manquantes avant la vaccination et J29.

^a Basé sur la modélisation ANCOVA ; le modèle est ajusté sur le groupe de traitement, les titres d'anticorps pré-rappel et le groupe d'âge.

Source : ModernaTX, Inc. mRNA-1273 Clinical Overview, juillet 2022 – Table 10

Dans l'analyse intermédiaire au jour 29, l'ARNm-1273.214 a induit une réponse d'anticorps neutralisants supérieure contre Omicron et une réponse neutralisante non inférieure contre la souche originale par rapport à l'ARNm-1273, 28 jours après la deuxième dose de rappel avec l'ARNm 1273.214 chez les patients sans antécédent d'infection au SARS-CoV-2 ayant reçu une primovaccination avec 2 doses (2x100µg) d'ARNm-1273 et une première dose de rappel avec l'ARNm-1273 (50 µg).

Une analyse de sensibilité excluant les participants infectés au SARS-CoV-2 entre la deuxième dose de rappel et le Jour 29 a été effectuée. Les résultats vont dans le même sens que l'analyse primaire (données non présentées).

Infection antérieure au SARS-CoV-2

Afin d'évaluer si les réponses en anticorps après le rappel étaient cohérentes entre les participants avec et sans infections antérieures par le SARS-CoV-2, une analyse en sous-groupe des participants qui avaient des preuves d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 avant la 2^{ème} dose de rappel a été effectuée (Tableau 5) :

- Contre la souche originale : au jour 29, le rapport des MGT après la 2^{ème} dose de rappel par l'ARNm-1273.214 par rapport à l'ARNm-1273 était de 1,272 (IC à 97,5 % : 1,070- 1,512). La différence TSC était de 0 %.
- Contre Omicron : au jour 29, le rapport des MGT après la 2^{ème} dose de rappel par l'ARNm-1273.214 par rapport à l'ARNm-1273 était de 1,898 (IC à 97,5 % : 1,499- 2,403). La différence de TSC estimée était de 0 %.

Tableau 5 : Titres d'anticorps neutralisants contre la souche originale et le variant Omicron des ARNm-1273.214 et ARNm-1273 administrés en deuxième dose de rappel – Participants préalablement infectés au Covid-19

	Variant Omicron		Souche originale	
	P205 Partie G ARNm-1273.214	P205 Partie F ARNm-1273	P205 Partie G ARNm-1273.214	P205 Partie F ARNm-1273
	50 µg	50 µg	50 µg	50 µg
Nombre de participants, n	94	98	94	98
MGT– pré-booster (J0) (IC95%)	1 614,640 (1 149,671-2 267,658)	1 558,360 (1 088,941-2 230,136)	3 703,953 (2 793,198-4 911,670)	3 637,972 (2 742,046-4 826,629)
MGT– post 2^{ème} dose de rappel (J29) (IC95%)	7 676,226 (5 618,245-10 488,050)	3 885,596 (2 877,774-5 246,367)	9 509,727 (7 345,948-12 310,856)	7 003,503 (5 592,574-8 770,390)
MGT estimées ^a (IC95%)	7 669,159 (6 470,661-9 089,642)	4 041,480 (3 375,056-4 839,493)	9 891,516 (8 732,181-11 204,771)	7 776,531 (6 813,034-8 876,285)
Rapport des MGT (IC97.5%) ^a	1,898 (1,499-2,403)		1,272 (1,070-1,512)	
Séroconversion : nombre de participants, N1	47	76	49	79
Taux de séroconversion, n (% [IC95%])	47 (100 [92,5-100])	76 (100 [95,3-100,0])	49 (100 [92,7-100])	79 (100 [95,4-100])
Différence de TSC (IC97,5%)	0 (-,-)		0 (-,-)	

Abréviations : MGT= moyenne géométrique des titres d'anticorps ; IC= intervalle de confiance ; TSC=taux de séroconversion

n = nombre de participants avec des données non manquantes à J0

N1 = nombre de participants avec des données non manquantes avant la vaccination et J29.

^a Basé sur la modélisation ANCOVA ; le modèle est ajusté sur le groupe de traitement, les titres d'anticorps pré-rappel et le groupe d'âge.

Source : ModernaTX, Inc. mRNA-1273 Clinical Overview, juillet 2022 – Table 12

Sur la base de cette analyse en sous-groupe, les résultats chez les participants infectés par le SARS-CoV-2 avant la 2^{ème} dose de rappel sont cohérents avec les résultats d'immunogénicité de l'analyse primaire dans la mesure où l'ARNm-1273.214 a induit des réponses d'anticorps neutralisants plus élevées par rapport à l'ARNm-1273 contre la souche originale et contre le variant Omicron.

2.2.1.4. Immunogénicité contre les variants Bêta et Delta

Une analyse exploratoire de l'immunogénicité de l'ARNm-1273.214 contre les variants Bêta et Delta (non inclus dans le vaccin) a été réalisée. Les 50 premiers participants inscrits dans chaque groupe ont été inclus sans sélection de représentativité pour l'ensemble de la population afin d'accélérer la disponibilité des données.

Les résultats exploratoires sont présentés pour un sous-ensemble du groupe de participants sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 (n = 33 pour l'ARNm-1273.214, n = 40 pour l'ARNm-1273) avant l'injection de la deuxième dose de rappel (Tableau 6) et pour le total des 50 participants, quel que soit leur statut d'infection préalable au SARS-CoV-2 (Tableau 7).

Une deuxième dose de rappel avec l'ARNm-1273.214 a provoqué une réponse des anticorps neutralisants contre les variants Bêta et Delta : alors que les titres d'anticorps pour les variants Bêta et Delta étaient plus faibles pour l'ARNm-1273.214 par rapport à l'ARNm-1273 avant le deuxième rappel dans le groupe de participants sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2, les titres post-rappel entre les deux vaccins sont comparables, et le rapport des MGT était numériquement plus élevé dans le groupe ARNm-1273.214 par rapport au groupe ARNm-1273.

Ces résultats, de type exploratoire, doivent être interprétés avec prudence en raison du faible effectif de participants et des différences de titre pré-rappel des variants Bêta et Delta entre les deux groupes de traitement.

Tableau 6 : Résumé des titres moyens géométriques d'anticorps neutralisants observés pour les variants bêta et delta (deuxième dose de rappel : ARNm-1273,214 50 µg, ARNm-1273 50 µg) chez les 50 premiers participants de chaque groupe – sans infection préalable au SARS-CoV-2

	Variant bêta		Variant Delta	
	P205 Partie G	P205 Partie F	P205 Partie G	P205 Partie F
	ARNm-1273.214 50 µg	ARNm-1273 50 µg	ARNm-1273.214 50 µg	ARNm-1273 50 µg
Pré-rappel, n	33	40	33	40
MGT observée (IC95 %)	291,260 (173,425 ; 489,158)	693,590 (496,037 ; 969,821)	392,726 (260,456 ; 592,170)	715,545 (549,066 ; 932,502)
Jour 29, n	33	40	33	40
MGT observé (IC95 %)	1 327,475	1 390,721	1 512,304	2 128,682

	(907,255 ; 1942,331)	(1002,376 ; 1929,520)	(1048,400 ; 2181,479)	(1600,252 ; 2831,609)
Augmentation des MGT observée (IC95 %)	4,558 (3,295 ; 6,303)	2,005 (1,571 ; 2,559)	3,851 (2,938 ; 5,047)	2,975 (2,448 ; 3,615)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; MGT = moyenne géométrique des titres
n = nombre de participants avec des données non manquantes au point de temps correspondant.
Source : ModernaTX, Inc. mRNA-1273 Clinical Overview, juillet 2022 – Table 13

Tableau 7 : Résumé des titres moyens géométriques d'anticorps neutralisants observés pour les variants bêta et delta (deuxième dose de rappel : ARNm-1273,214 50 µg, ARNm-1273 50 µg) chez les 50 premiers participants de chaque groupe – indépendamment d'une infection préalable au SARS-CoV-2

	Variante bêta		Variante Delta	
	P205 Partie G	P205 Partie F	P205 Partie G	P205 Partie F
	ARNm-1273.214 50 µg	ARNm-1273 50 µg	ARNm-1273.214 50 µg	ARNm-1273 50 µg
Pré-rappel, n	50	50	50	50
MGT observé (IC95 %)	448,679 (283,195 ; 710,863)	770,536 (551,625 ; 1076,320)	598,255 (395,688 ; 904,524)	773,553 (577,559 ; 1036,057)
Jour 29, n	50	50	50	50
MGT observé (IC95 %)	1306,211 (879,438 ; 1940,089)	1511,978 (1064,586 ; 2147,386)	1600,456 (1134,907 ; 2256,976)	2191,205 (1643,139 ; 2922,075)
Augmentation des MGT observée (IC95 %)	2,911 (2,015 ; 4,205)	1,962 (1,534 ; 2,509)	2,675 (2,098 ; 3,411)	2,833 (2,278 ; 3,523)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; MGT = moyenne géométrique des titres ;
n = nombre de participants avec des données non manquantes au point de temps correspondant.
Source : ModernaTX, Inc. mRNA-1273 Clinical Overview, juillet 2022 – Table 14

Sur la base d'une analyse exploratoire sur de faibles effectifs, le vaccin bivalent a induit chez les personnes sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 une réponse des anticorps neutralisants plus importante après la deuxième dose de rappel que le vaccin monovalent contre les variants Bêta et Delta. Ces résultats préliminaires sont à interpréter avec précaution et nécessitent d'être confirmés par d'autres analyses.

2.2.1.5. Immunogénicité contre les sous-variants BA.4 et BA.5 d'Omicron

Le Tableau 8 présente les MGT et les rapports des MGT contre le sous-variant BA.4/5 d'Omicron des participants ayant reçu de l'ARNm-1273.214 comme deuxième dose de rappel en fonction d'une infection préalable contre le SARS-CoV-2.

- La MGT contre les sous-variants Omicron BA.4/5 était de 172,7 (IC95 % 147,5-202,3) avant l'injection de la deuxième dose de rappel et est passée à 940,6 (826,3 – 1 070,6) 28 jours après l'administration de la dose de rappel. Le rapport des MGT était alors de 5,4 (IC95 % 5,0-5,9), quel que soit le statut d'infection SARS-CoV-2 avant le deuxième rappel des participants.

- Chez les participants sans antécédent d'infection au Covid-19, le rapport des MGT était de 6,3 (IC95 % 5,7-6,9).
- Chez les participants avec antécédent d'infection au Covid-19, le rapport des MGT était de 3,3 (IC95 % 2,8-3,8).

Tableau 8 : Titres d'anticorps neutralisants contre les sous-variants BA4/5 d'Omicron après 50 µg d'ARNm-1273.214 administrés en deuxième dose de rappel – en fonction du statut infectieux contre la Covid-19.

	Variant Omicron BA4/5 - P205 Partie G - ARNm-1273.214 - 50µg		
	Total (quel que soit le statut d'infection préalable au Covid)	Pas d'antécédent d'infection au Covid	Avec antécédent d'infection au Covid
	(N=428)	(N=334)	(N=94)
Pré-booster, N1^a	428	334	94
MGT observée (IC à 95 %)	172,72 (147,45-202,31)	115,59 (98,51-135,64)	719,54 (531,64-973,86)
Jour 29, n^a	427	333	94
MGT observée (IC à 95 %)	940,57 (826,32 ; 1070,61)	727,43 (632,85 ; 836,14)	2337,44 (1825,51 ; 2992,92)
Rapport des MGT observée (IC à 95 %)	5,44 (5,01 ; 5,92)	6,30 (5,74 ; 6,91)	3,25 (2,78 ; 3,80)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; MGT = moyenne géométrique des titres ;

N1 = nombre de participants dont les données ne sont pas manquantes à J0 avant la vaccination et à J29

a = Nombre de sujets dont les données ne sont pas manquantes au point temporel (J0 ou J29).

Source : ModernaTX, Inc. mRNA-1273 Clinical Overview, juillet 2022 – Table 15

Le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 induit également une réponse d'anticorps neutralisants contre les variants BA.4 et BA.5 d'Omicron. Si l'augmentation du taux d'anticorps est supérieure chez les sujets n'ayant pas d'antécédent d'infection, ces derniers présentent toutefois un taux d'anticorps inférieurs en post-vaccination par rapport aux sujets préalablement infectés.

2.2.1.6. Résumé des moyennes géométrique de titres des anticorps de liaison au SARS-CoV-2 original, Alpha, Bêta, Delta, Gamma et Omicron

Une analyse d'immunogénicité a été effectuée en mesurant au jour 29 les anticorps de liaison après la deuxième dose de rappel avec l'ARNm-1273.214 ou l'ARNm-1273, y compris contre des variants non contenus dans le vaccin bivalent ARNm-1273.214 (Alpha, Gamma, Bêta et Delta). Les résultats indiquent que l'ARNm-1273.214 a provoqué une réponse d'anticorps de liaison plus élevée que l'ARNm-1273 contre les différents variants, quel que soit le statut infectieux vis à vis du SARS-CoV-2 (Tableau 9). Plus précisément :

- **Souche originale** : Le rapport des MGT du jour 29 pour l'ARNm-1273.214 par rapport à l'ARNm-1273 était de 1,138 (IC à 95 % : 1,068- 1,213).
- **Alpha** : Le rapport des MGT du jour 29 pour l'ARNm-1273.214 par rapport à l'ARNm-1273 était de 1,165 (IC à 95 % : 1,093, 1,241).
- **Bêta** : Le rapport des MGT du jour 29 pour l'ARNm-1273.214 par rapport à l'ARNm-1273 était de 1,142 (IC à 95 % : 1,071, 1,217).
- **Delta** : Le rapport des MGT du jour 29 pour l'ARNm-1273.214 par rapport à l'ARNm-1273 était de 1,095 (IC à 95 % : 1,031, 1,163).
- **Gamma** : Le rapport des MGT du jour 29 pour l'ARNm-1273.214 par rapport à l'ARNm-1273 était de 1,160 (IC à 95 % : 1,087, 1,238).
- **Omicron** : Le rapport des MGT du jour 29 pour l'ARNm-1273.214 par rapport à l'ARNm-1273 était de 1,232 (IC à 95 % : 1,149, 1,321).

Une analyse d'immunogénicité des anticorps de liaison a également été réalisée avec des participants sans preuve d'infection antérieure au SARS-CoV-2 avant le rappel et les résultats étaient cohérents avec l'analyse effectuée avec tous les participants (indépendamment de l'infection antérieure au SARS-CoV-2 et montre des résultats similaires (Annexe 2).

Au jour 29, une deuxième dose de rappel avec l'ARNm-1273.214 a démontré une supériorité en termes d'immunogénicité sur la base des MGT d'anticorps de liaison par rapport à l'ARNm-1273 (borne inférieure de l'IC95 % >1) pour tous les variants testés (original, Alpha, Bêta, Delta, Gamma et Omicron).

Tableau 9 : réponse des anticorps de liaison contre la protéine Spike du SARS-CoV-2 (MSD Assay) après la deuxième dose de rappel par l'ARNm-1273.214 ou l'ARNm-1273 – quel que soit le statut d'infection par le SARS-CoV-2 avant la dose de rappel

	Omicron		souche originale		Alpha	
	P205 Part G ARNm-1273.214 50 µg (N=428)	P205 Part F ARNm-1273 50 µg (N=367)	P205 Part G ARNm1273.214 50 µg (N=428)	P205 Part F ARNm-1273 50 µg (N=367)	P205 Part G ARNm-1273.214 50 µg (N=428)	P205 Part F ARNm-1273 50 µg (N=367)
Pre-rappel, n	420	360	423	365	423	364
MGT observées	54 956,411	58 640,356	282 635,391	299 028,620	207 586,582	223 595,094
(IC95 %)	(49 719,089 ; 60 745,423)	(53 338,964, 64 468,656)	(257 514,098 ; 310 207,342)	(274 089,724 ; 326 236,658)	(188 619,042 ; 228 461,500)	(204 442,975, 244 541,373)
Jour 29, n	384	334	405	353	400	350
MGT estimées^a (95% CI)	187 825,636	152 402,936	797 187,847	700 606,075	610 201,169	523 953,176
(IC95 %)	(178 053,923 ;198 133,627)	(144 175,281 ;161 100,118)	(758 938,563 ;837 364,833)	(665 933,827 ;737 083,555)	(581 170,416 ; 640 682,074)	(498 178,435 ; 551 061,449)
rapport des MGT (IC95 %)	1,232 (1,149 ; 1,321)		1,138 (1,068 ; 1,213)		1,165 (1,093 ; 1,241)	
	Beta		Delta		Gamma	
	P205 Part G ARNm-1273.214 50 µg (N=428)	P205 Part F ARNm-1273 50 µg (N=367)	P205 Part G ARNm-1273.214 50 µg (N=428)	P205 Part F ARNm-1273 50 µg (N=367)	P205 Part G ARNm-1273.214 50 µg (N=428)	P205 Part F ARNm-1273 50 µg (N=367)

Pre-rappel, n	423	365	423	365	423	365
MGT observées	127 083,359	135 258,647	181 213,122	193 939,053	138 574,157	150 029,588
(IC95 %)	(115 947,897 ; 139 288,254)	(123 818,071 ; 147 756,313)	(165 494,880 ; 198 424,239)	(177 756,919 ; 211 594,331)	(126 336,110 ; 151 997,690)	(137 680,495 ; 163 486,318)
Jour 29, n	398	350	402	351	399	350
MGT estimées^a (95% CI)	382 057,528	334 638,433	516 916,009	472 236,684	419 812,526	361 838,508
(IC95 %)	(363 633,803 ; 401 414,703)	(317 956,725 ; 352 195,353)	(493 390,181 ; 541 563,595)	(450 020,728 ; 495 549,364)	(399 164,797 ; 441 528,306)	(343 419,182 ; 381 245,757)
Rapport des MGT (IC95 %)	1,142 (1,071 ; 1,217)		1,095 (1,031 ; 1,163)		1,160 (1,087 ; 1,238)	

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; MGT = moyenne géométrique des titres ;

n = nombre de participants avec des données non manquantes au point de temps correspondant.

^a= ajustement pour le groupe d'âge (<65, ≥65 ans), les titres d'anticorps avant le rappel (sur l'échelle log 10) et le statut SARS-CoV-2.

Source : ModernaTX, Inc. mRNA-1273 Clinical Overview, juillet 2022 – Table 16

2.2.1.7. Durée de l'immunogénicité

Seuls les résultats d'immunogénicité intermédiaires, au jour 29 sont disponibles à ce jour pour le vaccin ARNm-1273.214. Les données d'innocuité et d'immunogénicité du jour 91 pour ce vaccin devraient être disponibles en septembre 2022.

Le laboratoire a fourni des données d'immunogénicité provenant d'une analyse au jour 181 (qui incluent également des données d'immunogénicité au jour 29) de l'étude P205 partie A qui compare le vaccin bivalent contenant l'ARNm-1273.211 codant contre le variant Bêta par rapport à l'ARNm-1273 (souche originale seule) lorsque administrés en première dose de rappel.

Titres d'anticorps neutralisants (Tableau 10) :

- **Souche originale** : le rapport des MGT était de 1,28 (IC95 % : 1,08 ; 1,51) au jour 29 et de 1,68 (IC95 % : 1,38 ; 2,06) au jour 181 pour l'ARNm-1273.211 par rapport à l'ARNm-1273.
- **Omicron** : le rapport des MGT était de 2,17 (IC95 % : 1,73 ; 2,72) au jour 29 et de 2,32 (IC95 % : 1,80 ; 2,98) au jour 181 pour l'ARNm-1273.211 par rapport à l'ARNm-1273.

- **Bêta** : le rapport des MGT était de 1,33 (IC95 % : 1,09 ; 1,61) au jour 29 et de 2,74 (IC95 % : 2,22 ; 3,40 au jour 181 pour l'ARNm-1273.211 par rapport à l'ARNm-1273.
- **Delta** : le rapport des MGT était de 1,77 (IC95 % : 1,48 ; 2,12) au jour 29 et de 1,23 (IC95 % : 1,01, 1,50) au jour 181 pour l'ARNm-1273.211 par rapport à l'ARNm-1273.

Ainsi, une première dose de rappel de 50 µg d'ARNm-1273.211 a montré une supériorité (limite inférieure de l'IC95 > 1) aux jours 29 et 181 par rapport à l'ARNm-1273, sur la base des rapports de MGT, sur la souche originale et ses variants.

Tableau 10 : rapport des moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants contre les souches originales, Bêta, Delta et Omicron : comparaison entre les ARNm-1273.211 et ARNm-1273 (infection antérieure au SARS-CoV-2 négative ou manquante)

	Variant bêta		Souche originale		Variant Delta		Variant Omicron	
	P205 Partie A –	P201 -	P205 Partie A –	P201 –	P205 Partie A-	P201 -	P205 Partie A-	P201 -
	ARNm-1273.211	ARNm-1273	ARNm-1273.211	ARNm-1273	ARNm-1273.211	ARNm-1273	ARNm-1273.211	ARNm-1273
	50 µg	50 µg	50 µg	50 µg	50 µg	50 µg	50 µg	50 µg
	(N=295)	(N=149)	(N=295)	(N=149)	(N=295)	(N=149)	(N=295)	(N=149)
Pré-rappel, n	295	149	295	149	294	149	294	147
MGT observé	25,26	37,54	100,48	150,22	53,22	50,65	20,85	20,87
(IC à 95 %)	(22,67 ; 28,14)	(31,41 ; 44,86)	(89,40 ; 112,94)	(125,73 ; 179,49)	(47,45 ; 59,69)	(42,78 ; 59,96)	(18,78 ; 23,15)	(17,92 ; 24,30)
Jour 29, n	295	149	295	149	295	149	295	147
MGT	1095,25	825,63	2 277,98	1 782,71	1 482,99	838,76	1 379,3	636,74
(IC à 95 %)	(981,06 ; 1 222,74)	(706,61 ; 964,69)	(2 073,96 ; 2 502,07)	(1 561,27 ; 2 025,55)	(1 335,88 ; 1 646,30)	(724,36 ; 971,22)	(1 209,88 ; 1 572,44)	(529,09 ; 766,29)
Rapport des MGT (IC95 %)	1,33 (1,09 ; 1,61)		1,28 (1,08 ; 1,51)		1,77 (1,48 ; 2,12)		2,17 (1,73 ; 2,72)	
Jour 181, n	283	147	283	147	282	147	283	146
MGT	343,50	125,22	1039,89	617,24	492,87	400,78	308	133,04
(IC95 %)	(303,72 ; 388,50)	(105,37 ; 148,80)	(926,35 ; 1167,34)	(525,10 ; 725,54)	(438,30 ; 554,22)	(340,43 ; 471,83)	(265,78 ; 356,93)	(108,21 ; 163,56)
Rapport des MGT (IC95 %)	2,74 (2,22 ; 3,40)		1,68 (1,38 ; 2,06)		1,23 (1,01 ; 1,50)		2,32 (1,80 ; 2,98)	

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; MGT = Moyenne géométrique des titres
 Source : ModernaTX, Inc. mRNA-1273 Clinical Overview, juillet 2022 – Table 18

Taux de séroconversion (Tableau 11) :

- **Souche originale** : La différence estimée des TSC entre la dose de rappel avec l'ARNm-1273.211 et la dose de rappel avec l'ARNm-1273 était de 0,0 % (IC95 % : -2,5 ; 2,6) au jour 29 et de 0,8 % (IC95 % : -2,7 ; 4,3) au jour 181. L'ARNm-1273.211 a montré une non-infériorité aux jours 29 et 181 (borne inférieure de l'IC95 % > -10 % à ≤ 0). La supériorité (borne inférieure de l'IC95 % > 0) de l'ARNm-1273.211 par rapport à l'ARNm-1273 sur la souche originale n'a pas été démontrée.
- **Omicron** : La différence estimée des TSC entre la dose de rappel avec l'ARNm-1273.211 et la dose de rappel avec l'ARNm-1273 était de 0,9 % (IC95 % : -2,8 ; 4,6) au jour 29 et de 12,8 % (IC95 % : 4,3 ; 21,3) au jour 181. L'ARNm-1273.211 a montré une non-infériorité au jour 29 (borne inférieure de l'IC95 % > -10 % à ≤ 0), et une supériorité au jour 181 par rapport à l'ARNm-1273 sur le variant Omicron.
- **Bêta** : La différence estimée des TSC entre la dose de rappel avec l'ARNm-1273.211 et la dose de rappel avec l'ARNm-1273 était de -1,2 % (IC95 % : -4,0 ; 1,7) au jour 29 et de 14,5 % (IC95 % : 6,9 ; 22,2) au jour 181. L'ARNm-1273.211 a montré une non-infériorité au jour 29 et une supériorité au jour 181 par rapport à l'ARNm-1273 sur le variant Bêta.
- **Delta** : résultats non disponibles à ce jour.

Tableau 11 : taux de séroconversion contre les souches originales, Bêta et Omicron : comparaison entre les ARNm-1273.211 et ARNm-1273 (infection antérieure au SARS-CoV-2 négative ou manquante)

	Variant bêta		SARS-CoV-2 original		Variant Omicron	
	P205 Partie A – ARNm-1273.211 50 µg (N=295)	P201 - Partie B ARNm-1273 50 µg (N=149)	P205 Partie A – ARNm-1273.211 50 µg (N=295)	P201 – Partie B ARNm-1273 50 µg (N=149)	P205 Partie A- ARNm-1273.211 50 µg (N=295)	P201 - Partie B ARNm-1273 50 µg (N=149)
Jour 29						
N1	295	149	295	148	294	147
Séroconversion, n (%)	289 (98,0)	148 (99,3)	292 (99,0)	148 (100,0)	286 (97,3)	142 (96,6)
IC à 95 %	(95,6 ; 99,3)	(96,3 ; 100,0)	(97,1 ; 99,8)	(97,5 ; 100,0)	(94,7 ; 98,8)	(92,2 ; 98,9)
Différence (%)	-1,2		0		0,9	
IC à 95 %	(-4,0 ; 1,7)		(-2,5 ; 2,6)		(-2,8 ; 4,6)	
Jour 181						
N1	283	147	283	146	282	146
Séroconversion, n (%)	255 (90,1)	111 (75,5)	278 (98,2)	144 (98,6)	234 (83,0)	102 (69,9)
IC à 95 %	(86,0 ; 93,3)	(67,7 ; 82,2)	(95,9 ; 99,4)	(95,1 ; 99,8)	(78,1 ; 87,2)	(61,7 ; 77,2)
Différence (%)	14,5		0,8		12,8	

IC à 95 %

(6,9 ; 22,2)

(-2,7 ; 4,3)

(4,3 ; 21,3)

Abréviations : IC = intervalle de confiance ;

N1 = nombre de participants dont les données ne sont pas manquantes avant la vaccination et au point temporel correspondant.

Ce tableau comprend les données relatives aux participants ayant un statut SARS-CoV-2 négatif et les participants dont le statut SARS-CoV-2 est manquant (n= 11).

Source : ModernaTX, Inc. mRNA-1273 Clinical Overview, juillet 2022 – Table 20

Conclusion sur la durée de l'immunogénicité

Les résultats montrent que l'ARNm-1273.211 en première dose de rappel a suscité des réponses d'anticorps supérieures contre les variants (Omicron, Bêta, Delta) après l'injection par rapport à l'ARNm-1273, qui persistent au moins jusqu'à 6 mois. Le laboratoire conclut que ces données tendent à démontrer que l'ARNm-1273.214 pourrait également avoir une plus longue persistance des anticorps par rapport à l'ARNm-1273.

Cependant, le fait que l'ARNm-1273.211 ne code pas pour les mêmes protéines et qu'il soit administré en première dose de rappel ne permet pas de conclure. Des analyses complémentaires devront être fournies par le laboratoire (résultats intermédiaires à J91 attendus pour septembre, résultats finaux à J181 attendus au premier trimestre 2023).

2.2.1.8. Analyses exploratoires évaluant la survenue d'infections au SARS-CoV-2 après la deuxième injection de rappel

L'étude P205 n'a pas été conçue pour évaluer l'efficacité du vaccin en dose de rappel.

Les infections au SARS-CoV-2 ont été prises en compte à partir de 14 jours après la deuxième dose de rappel par l'ARNm-1273.214 ou l'ARNm-1273 selon les définitions suivantes :

- **Cas symptomatique (définition des Centers for Disease Control) :** résultat positif de RT-PCR et au moins 1 des symptômes systémiques ou respiratoires suivants : fièvre (≥ 38 °C), frissons, toux, essoufflement et/ou difficulté à respirer, fatigue, douleurs musculaires et/ou corporelles (non liées à l'exercice), maux de tête, nouvelle perte de goût/odorat, mal de gorge, congestion, écoulement nasal, nausées, vomissements ou diarrhée.
- **Cas asymptomatique :** résultat positif de RT-PCR ne répondant pas aux définitions de cas primaire et secondaire.

Dans le groupe ayant reçu l'ARNm-1273.214 comme deuxième dose de rappel, la durée médiane de suivi était de 43 jours. Onze participants (3,2 %) ont eu une infection par le SARS-CoV-2 au moins 14 jours après la dose de rappel. Parmi les 11 participants infectés par le SARS-CoV-2, 5 participants (1,5 %) à la définition de cas symptomatique de Covid-19. Les 6 autres participants (1,8 %) avaient une infection asymptomatique (Tableau 12).

Parmi les participants du groupe ARNm-1273.214 qui répondaient à la définition de cas symptomatique, l'infection survenait dans les 7 à 36 jours suivant le début de la période de suivi (i.e. 14 jours après la deuxième dose de rappel). Aucun cas n'a nécessité d'hospitalisation.

Dans le groupe ARNm-1273, avec une durée médiane de 57 jours de suivi, 5 participants (1,9 %) ont eu une infection par le SARS-CoV-2 au moins 14 jours après la dose de rappel. Un participant (0,4 %) répondait à la définition de cas symptomatique 36 jours après la dose de rappel. Les 4 autres participants avaient une infection asymptomatique.

Tableau 12: Résumé des infections au Covid-19 débutant au moins 14 jours après la deuxième dose de rappel par l'ARNm-1273.214 ou l'ARNm-1273

	P205 Partie G	P205 Partie F
	ARNm-1273.214 (50 µg)	ARNm-1273 (50 µg)
	(N=339)	(N=266)
Durée médiane de suivi	43 jours	57 jours
	n (%)	n (%)
Cas symptomatiques de Covid-19 (selon critères CDC)	5 (1,5)	1 (0,4)
Infections asymptomatiques par le SARS-CoV-2	6 (1,8)	4 (1,5)
Total d'infections par le SARS-CoV-2	11 (3,2)	5 (1,9)

Abréviations : CDC = Centers for Disease Control and Prevention ; RT-PCR = réaction en chaîne par polymérase transcriptase inverse

Source : ModernaTX, Inc. mRNA-1273 Clinical Overview, juillet 2022 – Table 21, modifiée à des fins de facilité de lecture

Conclusion sur les études d'immunogénicité

L'évaluation de l'immunogénicité du vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.1 (ARNm-1273.214) est basée principalement sur 2 études dont les participants ont tous reçu 3 doses du vaccin monovalent ARNm-1273 (primovaccination en 2 doses et une première dose de rappel). Dans l'étude P205-Partie G, les participants ont reçu une deuxième dose de rappel avec le vaccin bivalent ARNm-1273.214. Dans l'étude P205-Partie F servant de groupe comparateur, les participants ont reçu une deuxième dose de rappel avec le vaccin monovalent ARNm-1273.

D'après les résultats intermédiaires au jour 29 (28 jours après la deuxième dose de rappel), l'administration de 50 µg d'ARNm-1273.214 a provoqué une réponse d'anticorps neutralisants supérieure contre Omicron et une réponse neutralisante non inférieure contre la souche originale par rapport à l'ARNm-1273.

Des analyses en sous-groupes, en fonction d'une infection préalable au SARS-CoV-2 (i. sans preuve d'infection antérieure, ii. avec infection antérieure, iii. quel que soit le statut infectieux) ont été réalisées et montrent des résultats cohérents avec ceux de l'analyse primaire (patients sans antécédents d'infection).

Sur la base d'une analyse exploratoire sur de faibles effectifs, le vaccin bivalent a provoqué chez les personnes sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 une réponse des anticorps neutralisants plus importante en deuxième dose de rappel que le vaccin monovalent contre les variant Bêta et Delta non contenus dans le vaccin. Ces résultats sont à interpréter avec précaution et nécessitent des analyses complémentaires.

Une deuxième dose de rappel avec l'ARNm-1273.214 a démontré une supériorité en termes d'immunogénicité sur la base des MGT des anticorps de liaison par rapport à l'ARNm-1273 (borne inférieure de l'IC95 % >1) sur la souche originale et tous les variants testés (Alpha, Bêta, Delta, Gamma et Omicron).

Le vaccin bivalent Original/ Omicron BA.1 induit également une réponse d'anticorps neutralisants contre les variants BA.4 et BA.5 d'Omicron. Si l'augmentation du taux d'anticorps est supérieure chez les sujets n'ayant pas d'antécédent d'infection, ces derniers présentent toutefois un taux d'anticorps inférieurs en post-vaccination par rapport aux sujets préalablement infectés. Concernant la durée de l'immunogénicité, seuls les résultats d'une étude utilisant l'ARNm-1273.211 codant contre le variant Bêta en première dose de rappel sont disponibles. Les résultats montrent une réponse d'anticorps neutralisants supérieure contre les variants (Omicron, Bêta, Delta) jusqu'à 6 mois après l'injection, par rapport à l'ARNm-1273. Cependant, le fait que l'ARNm-1273.211 ne code pas pour les mêmes protéines que l'ARNm-1273.214 et qu'il soit administré en première dose de rappel, ne permet pas de conclure sur la persistance de l'immunogénicité.

Les études n'ont pas été conçues pour évaluer l'efficacité du vaccin bivalent ARNm-1273.214 en deuxième dose de rappel contre les infections au SARS-CoV-2. Des analyses exploratoires ont comptabilisé la survenue de cas de Covid-19 symptomatiques et asymptomatiques au moins 14 jours après la seconde dose de rappel chez les participants ayant reçu l'ARNm-1273.214 ou l'ARNm-1273.

2.3. Données de tolérance

2.3.1. Données cliniques : étude de phase II/III - P205 Partie G

L'évaluation de la tolérance du vaccin Spikevax est fondée sur l'analyse :

Des données du vaccin bivalent 50 µg d'ARNm-1273.214 (Original / Omicron BA.1) administré en deuxième rappel (P205 Partie G ; N = 437) ;

- Des données comparatives pour 50 µg d'ARNm-1273 administré en deuxième rappel (P205 Partie F ; N = 377).

Ces résultats sont complétés par les données du vaccin bivalent 50 µg ARNm-1273.211 (original/ Bêta) administré comme premier rappel (P205 Partie A ; N = 300), qui fournissent des données supplémentaires sur la tolérance et l'innocuité d'un vaccin bivalent de rappel sur une période de suivi plus longue après la vaccination de rappel sans toutefois permettre de conclusion sur le vaccin ARNm-1273.214 (Original / Omicron BA.1).

2.3.1.1.1. Événements indésirables locaux sollicités

Dans l'ensemble, la fréquence des effets indésirables locaux après la dose de rappel avec de l'ARNm-1273.214 (Partie G) était similaire à celle observée après la dose de rappel de 50 µg d'ARNm-1273 (Partie F) (Tableau 13).

ARNm-1273.214 de 50 µg (Partie G) – bivalent Original / Omicron BA.1 :

Dans le groupe recevant une deuxième dose de rappel avec l'ARNm-1273.214 (Partie G), la plupart des participants avaient au moins un effet indésirable local sollicité (347/437, soit 79,4 %).

Les événements indésirables locaux sollicités les plus fréquents après la dose de rappel d'ARNm-1273.214 étaient :

- Une douleur au site d'injection : 338/437 participants, soit 77,3 % ;
- Un gonflement ou d'une sensibilité axillaire : 76/437 participants, soit 17,4 %.

La majorité des effets indésirables locaux sollicités étaient de grade 1 (291/437 participants, soit 66,6 %). Quinze participants (15/437, soit 3,4 %) avaient un effet indésirable local de grade 3 et le plus fréquemment signalé était un érythème (9 participants sur 437, soit 2,1 %). Il n'y avait pas d'effets indésirables locaux de grade 4.

Les effets indésirables locaux étaient transitoires ; la durée médiane avant résolution des symptômes était de 2,0 jours (intervalle de 1 à 10 jours).

ARNm-1273 de 50 µg (Partie F) - monovalent :

Dans le groupe recevant une deuxième dose de rappel avec l'ARNm-1273 de 50 µg (Partie F), la plupart des participants avaient au moins un effet indésirable local sollicité (279/351, soit 79,5 %). Les effets indésirables locaux les plus fréquemment observés après la dose de rappel de 50 µg d'ARNm-1273 étaient :

- Une douleur : 269/351 participants, soit 76,6 %
- Un gonflement ou une sensibilité axillaire : 54/351 participants, soit 15,4 %.

La majorité des événements indésirables locaux sollicités étaient de grade 1 (239/351 participants, soit 68,1 %). Douze participants (12/359, soit 3,4 %) présentaient un effet indésirable local de grade 3 et

le plus fréquemment signalé était un gonflement (5/351 participants, soit 1,4 %). Aucun effet indésirable local sollicité de grade 4 n'a été signalé.

Les effets indésirables locaux étaient transitoires ; la durée médiane était de 2,0 jours (intervalle de 1 à 22 jours).

Tableau 13 : Résumé des effets indésirables locaux sollicités les plus fréquents

	P205 Partie G - bivalent	P205 Partie F - monovalent
	ARNm-1273.214 (25/25 µg)	ARNm-1273 (50 µg)
	(N=437)	(N=377)
Douleur au site d'injection	338 (77,3 %)	269 (76,6 %)
Gonflement ou sensibilité axillaire	76 (17,4 %)	54 (15,4 %)

2.3.1.1.2. Événements indésirables systémiques sollicités

Dans l'ensemble, la fréquence des effets indésirables systémiques après la dose de rappel d'ARNm-1273.214 (Partie G) était similaire à celle observée après la dose de rappel d'ARNm-1273 (Partie F) (Tableau 14).

ARNm-1273.214 de 50 µg (Partie G) – bivalent Original/ Omicron BA.1:

Dans le groupe recevant une deuxième dose de rappel avec l'ARNm-1273.214 (Partie G), la plupart des participants avaient au moins une réaction secondaire systémique sollicitée (307/437, soit 70,3 %).

Les effets indésirables systémiques les plus fréquents après la 2nde dose de rappel d'ARNm-1273.214 étaient :

- Une fatigue : 240/437 participants, soit 54,9 %
- Des céphalées : 192/437 participants, soit 43,9 %
- Une myalgie : 173/437 participants, soit 39,6 %
- Une arthralgie : 136/437 participants, soit 31,1 %.

La majorité des effets indésirables systémiques sollicités étaient de grade 1 (167/437, soit 38,2 %), suivis de grade 2 (116/437, soit 26,5 %). Vingt-quatre participants (24/437 participants, soit 5,5 %) présentaient un effet indésirable systémique de grade 3 et le plus fréquemment signalé était la fatigue (15/437 participants, soit 3,4 %). Aucun effet indésirable systémique sollicité de grade 4 n'a été signalé. La durée médiane des effets indésirables systémiques était de 2,0 jours (intervalle de 1 à 21 jours).

ARNm-1273 de 50 µg (Partie F) – monovalent :

Dans le groupe de dose de rappel d'ARNm-1273 de 50 µg (Partie F), la plupart des participants avaient au moins un effet indésirable systémique sollicité (232/351, soit 66,1 %).

Les effets indésirables systémiques les plus fréquents après la dose de rappel de 50 µg d'ARNm-1273 étaient :

- Une fatigue : 180/350 participants, soit 51,4 %

- Des céphalées : 144/350 participants, soit 41,1 %
- Une myalgie : 135/350 participants, soit 38,6 %
- Une arthralgie : 111/350 participants, soit 31,7 %.

La majorité des effets indésirables systémiques sollicités étaient de grade 1 (124/351, soit 35,3 %), suivis de grade 2 (92/351, soit 26,2 %). Seize participants (16/351, soit 4,6 %) avaient un effet indésirable systémique de grade 3 et la myalgie était l'effet indésirable systémique le plus fréquemment signalé (13/350 participants, soit 3,7 %). Aucun effet indésirable systémique sollicité de grade 4 n'a été signalé. La durée médiane des effets indésirables systémiques était de 2,0 jours (intervalle de 1 à 13 jours).

Tableau 14 : Résumé des effets indésirables systémiques sollicités les plus fréquents

	P205 Partie G - bivalent	P205 Partie F - monovalent
	ARNm-1273.214 (25/25 µg)	ARNm-1273 (50 µg)
	(N=437)	(N=350)
Fatigue	240 (54,9 %)	180 (51,4 %)
Céphalée	192 (43,9 %)	144 (41,1 %)
Myalgie	173 (39,6 %)	135 (38,6 %)
Arthralgie	136 (31,1 %)	111 (31,7 %)

2.3.1.2. Événements indésirables non sollicités

ARNm-1273.214 de 50 µg (Partie G) – bivalent Original/ Omicron BA.1:

Dans le groupe recevant une dose de rappel d'ARNm-1273.214 (Partie G) dans les 28 jours suivant la vaccination, il n'y a eu aucun décès et 2/437 participants (0,5 %) ont présenté des effets indésirables graves (EIG) ; l'investigateur a considéré que les deux EIG n'étaient pas liés au vaccin bivalent à l'étude (cancer de la prostate et fracture traumatique). Au moins un événement indésirable sollicité a été signalé pour 43/437 participants (9,8 %), dont 2 participants (0,5 %) avaient un événement indésirable sollicité considéré par l'investigateur comme étant lié à la vaccination (fatigue et dermatite). Aucun participant n'a présenté d'événements indésirables non sollicités entraînant l'arrêt de l'étude.

Des événements indésirables non sollicités dans les 28 jours suivant la dose de rappel d'ARNm-1273.214 (Partie G), ont été signalés pour 81/437 participants (18,5 %) (Tableau 15). Parmi ceux-ci, 25/437 participants (5,7 %) avaient un événement indésirable non sollicité qui a été évalué par l'investigateur comme étant lié à la vaccination. La majorité d'entre eux était compatible avec la réactogénicité, les événements indésirables non sollicités les plus fréquemment signalés considérés par les investigateurs comme étant liés à la vaccination étaient :

- Fatigue : 9/437 participants, soit 2,1 %
- Arthralgie : 6 /437 participants, soit 1,4 %
- Céphalées : 6/437 participants, soit 1,4 %.

Tous les autres événements indésirables non sollicités liés au traitement ont été signalés chez moins de 1,0 % des participants. Une participante a présenté un événement indésirable sollicité grave qui a été considéré comme lié à la vaccination : une femme de 41 ans a présenté une fatigue importante

jugée non grave par l'investigateur qui a commencé le jour 1 et s'est poursuivie jusqu'au jour 14 ; l'événement n'a pas fait l'objet d'une assistance médicale.

ARNm-1273 de 50 µg (Partie F) – monovalent :

Dans le groupe ARNm-1273 50 µg (Partie F) dans les 28 jours suivant la vaccination, il n'y a eu aucun décès et 1/377 participants (soit 0,3 %) a eu un EIG : il s'agit d'une arthrose vertébrale qui a été évaluée par l'investigateur comme non liée à la vaccination. Au moins un événement indésirable sollicité a été signalé pour 52/377 participants (13,8 %), dont 2/377 participants (0,5 %) avaient un événement indésirable sollicité considéré par l'investigateur comme étant lié à la vaccination (hypertension et urticaire). Aucun participant n'a présenté d'événements indésirables non sollicités entraînant l'arrêt de l'étude.

Des événements indésirables non sollicités dans les 28 jours suivant la dose de rappel de 50 µg d'ARNm-1273 (Partie F), quelle que soit la relation avec la vaccination à l'étude, telle que rapportée par les investigateurs, ont été signalés pour 78/377 participants, soit 20,7 %. Parmi ceux-ci, 22/377 participants, soit 5,8 % avaient un événement indésirable non sollicité qui a été évalué par l'investigateur comme étant lié à la vaccination, et la majorité d'entre eux étaient compatibles avec des événements de réactogénicité :

- Fatigue : 11/377 participants, soit 2,9 %
- Arthralgie : 6 /377 participants, soit 1,6 %
- Myalgie : 6/377 participants, soit 1,6 %.

La fatigue, l'arthralgie et la myalgie étaient les événements indésirables non sollicités les plus fréquemment signalés considérés par l'investigateur comme étant liés à la vaccination.

Tous les autres événements indésirables non sollicités liés au traitement ont été signalés chez moins de 1,0 % des participants.

Deux participants ont présenté des événements indésirables non sollicités graves qui ont été considérés comme liés à la vaccination et n'ont pas fait l'objet d'un suivi médical :

- Un homme de 31 ans ayant des antécédents de fatigue chronique a présenté une fatigue importante jugée non grave par l'investigateur qui a commencé le jour 2 et s'est résolue le jour 8 et s'est produite en même temps qu'un EI non sollicité d'asthme modéré par une exacerbation de l'asthme qui a été évalué par l'investigateur comme n'étant pas lié à la vaccination
- Un homme de 42 ans a eu une myalgie sévère non grave qui a commencé le jour 7 et s'est résolue le jour 8.

Tableau 15 : Résumé des événements indésirables non sollicités dans les 28 jours suivant l'injection – deuxième rappel

	P205 Partie G - bivalent	P205 Partie F - monovalent
	ARNm-1273.214 (25/25 µg)	ARNm-1273 (50 µg)
	(N=437)	(N=377)
Évènements non sollicités jugés indépendants de la vaccination par l'investigateur		
Tous	81 (18,5 %)	78 (20,7 %)
Grave	2 (0,5 %)	1 (0,3 %)
Décès	0	0
Médicalement attendus	43 (9,8 %)	52 (13,8 %)
Menant à l'arrêt de l'étude	0	0
Grade 3 ou plus élevé	4 (0,9 %)	3 (0,8 %)
Au moins un évènement non grave	79 (18,1 %)	78 (20,7 %)
Grade 3 ou plus élevé	3 (0,7 %)	2 (0,5 %)
Évènements sollicités jugés liés à la vaccination par l'investigateur		
Tous	25 (5,7 %)	22 (5,8 %)
Grave	0	0
Décès	0	0
Médicalement attendu	2 (0,5 %)	2 (0,5 %)
Menant à l'arrêt de l'étude	0	0
Grade 3 ou plus élevé	1 (0,2 %)	2 (0,5 %)
Au moins un évènement non grave	25 (5,7 %)	22 (5,8 %)
Grade 3 ou plus élevé	1 (0,2 %)	2 (0,5 %)

Source : ModernaTX, Inc. mRNA-1273 Clinical Overview, juillet 2022 – Table 26

2.3.1.3. Effets indésirables graves (événements indésirables graves)

Seuls 3 EIG ont été rapportés dans les 28 jours suivant la vaccination dans les deux études parties G et F confondues et ont été considérés par l'investigateur comme non liés à la vaccination. Concernant l'étude partie A (vaccin bivalent Original / Bêta), aucun EIG n'a été signalé dans les 28 jours suivant la vaccination. Tous ces EIG ont été détaillés dans la section 2.3.2.2.

2.3.1.4. Décès

Aucun décès n'a été signalé dans le groupe de dose de rappel avec l'ARNm-1273.214 (Partie G) ou dans le groupe de dose de rappel avec l'ARNm-1273 (Partie F).

Un décès a été signalé dans le groupe de dose de rappel avec l'ARNm-1273.211 (Partie A – bivalent original / Bêta) 159 jours après la vaccination, il s'agit d'un homme de type caucasien de 76 ans ayant des antécédents médicaux de diabète de type 2, d'hypertension, d'hyperlipidémie et d'obésité sévère (indice de masse corporelle de 59,1 kg/m²) qui a subi un infarctus du myocarde mortel 159 jours après avoir reçu l'ARNm-1273.211 50 µg dose de rappel (Partie A). L'investigateur a évalué l'événement comme n'étant pas lié à l'ARNm-1273.211 et le promoteur a accepté cette évaluation.

2.3.1.5. Événements indésirables conduisant à une sortie prématurée de l'étude

Aucun participant du groupe ARNm-1273.214 (Partie G) ou du groupe ARNm-1273 (Partie F) n'a abandonné en raison d'un événement indésirable non sollicité.

2.3.1.6. Grossesses

Aucune grossesse n'a été rapportée dans les Parties G (bivalent original / Omicron BA.1), F (monovalent 50 µg) et A (bivalent Original / Bêta) à la date limite de collecte des données.

2.3.1.7. Événements indésirables d'intérêt spécial

Une liste prioritaire d'événements indésirables d'intérêt spécial (EIS) pour le développement de vaccins Covid-19 a été créée par la *Brighton Collaboration* (Loi 2020) et a été incluse dans le protocole de l'étude. La liste comprend des événements qui pourraient hypothétiquement être causés par le vaccin sur la base des séquelles immunitaires d'une infection naturelle.

En outre, le protocole de l'étude P205 a décrit les définitions de cas des CDC pour la myocardite et la péricardite (5) (Annexe 4) en tant que guide pour les investigateurs afin d'aider à identifier les cas suspects de myocardite, de péricardite ou de myopéricardite. Les enquêteurs ont été invités à signaler tous les cas suspects de myocardite, de péricardite ou de myopéricardite probables et confirmés en tant qu'événement indésirable d'intérêt spécial (EIS), même s'ils ne répondaient pas aux critères de définition de cas des CDC.

ARNm-1273.214 de 50 µg (Partie G – bivalent Original / Omicron BA.1) :

Aucun participant du groupe de dose de rappel d'ARNm-1273.214 (Partie G) n'a présenté d'EIS évalué par l'investigateur jusqu'à la date limite de collecte des données.

ARNm-1273 de 50 µg (Partie F - monovalent) :

Dans le groupe de dose de rappel d'ARNm-1273 de 50 µg (Partie F), 1/377 des participants (0,3 %) avaient un EIS évalué par l'investigateur :

- Un homme afro-américain de 71 ans a présenté un rythme cardiaque irrégulier modéré sans gravité au jour 17 après la dose de rappel de 50 µg d'ARNm1273. Cet homme avait pour

antécédents médicaux : hypertension, diabète de type 2, hyperlipidémie, arthrose, cancer de la prostate, ainsi que des allergies. Au moment de la clôture des données, l'événement n'était pas résolu et aucun diagnostic n'était disponible, car l'évaluation était en cours. L'investigateur a évalué l'événement comme n'étant pas lié à la vaccination.

ARNm-1273.211 50 µg (Partie A – bivalent Original/ Bêta) :

Il n'y a eu aucun EIIS évalué par l'investigateur jusqu'à 28 jours après la dose de rappel d'ARNm-1273.211. Un participant (0,3 %) dans le groupe de dose de rappel d'ARNm-1273.211 a présenté un EIIS d'infarctus aigu du myocarde mortel, évalué par l'investigateur, le 159e jour de l'étude (considéré par l'investigateur comme n'étant pas lié à la vaccination).

2.3.1.8. Tolérance chez les participants séropositifs vis-à-vis du SARS-CoV-2

Dans l'ensemble, aucun problème d'innocuité ni aucune différence n'ont été identifiés dans les effets indésirables non sollicités sur la base du statut SARS-CoV-2 avant le rappel (Annexe 3).

Conclusion sur les études de la tolérance

Les données de tolérance portent sur une analyse de 3 études avec un total de 1 114 participants. Au vu de l'ensemble de ces données fournies par le laboratoire, le vaccin semble être bien toléré. En effet, l'incidence des événements indésirables non sollicités après 29 jours de suivi dans le groupe ayant reçu une deuxième dose de rappel avec l'ARNm-1273.214 (partie G) était similaire pour tous les types d'événements (événement indésirable non sollicité, événement indésirable grave, événement indésirable sollicité, événements considérés par l'investigateur comme étant liés à la vaccination) aux résultats dans le groupe ayant reçu une deuxième dose de rappel de 50 µg avec l'ARNm-1273 (partie F).

Les événements indésirables locaux sollicités les plus fréquents étaient une douleur au site d'injection (77,3 %) et un gonflement ou une sensibilité axillaire (17,4 %). Les événements systémiques sollicités les plus fréquents étaient une fatigue (54,9 %), des céphalées (43,9 %), une myalgie (39,6 %), une arthralgie (31,1 %). La majorité des effets indésirables sollicités étaient non sévères et résolutifs après quelques jours.

Les événements indésirables non sollicités les plus fréquents étaient la fatigue (2,9 %), l'arthralgie (1,6 %) et la céphalée (1,6 %). Tous les autres événements indésirables non sollicités liés au traitement ont été signalés chez moins de 1,0 % des participants.

Parmi les 2 événements indésirables graves qui ont été recensés dans le groupe du vaccin bivalent, aucun n'a été considéré par l'investigateur comme lié au vaccin.

Aucune grossesse n'a été rapportée au cours de l'étude, les données précliniques sur les modèles animaux n'ont pas révélé d'effets nocifs du vaccin bivalent chez les animaux gravides et leurs descendants. Aucun décès n'a été constaté quel que soit le vaccin monovalent ou bivalent.

Les investigateurs n'ont rapporté aucun EIIS dans le groupe ayant reçu une dose de rappel de vaccin bivalent jusqu'à la date limite de collecte des données.

Aucun problème d'innocuité ni aucune différence entre les groupes n'ont été identifiés dans les EIG, les événements indésirables sollicités et les événements indésirables non sollicités graves en fonction du statut SARS-CoV-2 avant le rappel.

2.4. Autres informations disponibles

2.4.1. Risque de myocardites et de péricardites avec les vaccins à ARNm selon l'âge et le genre

Les myocardites (inflammation du muscle cardiaque) et les péricardites (inflammation de la membrane qui entoure le cœur) sont causées, la plupart du temps, par une infection virale comme la Covid-19 et surviennent plutôt chez des hommes jeunes. Dans la majorité des cas, l'état de santé des patients s'améliore de lui-même ou à l'aide d'un traitement.

Depuis juillet 2021 (6), les myocardites et les péricardites sont considérées comme un effet indésirable pouvant survenir rarement suite à une vaccination avec un vaccin à ARNm mais à une fréquence moins élevée que suite à une infection au SARS-CoV-2 (7).

Données du résumé des caractéristiques du Produit (RCP) :

Les rubriques 4.4 et 4.8 du RCP de Spikevax Original / Omicron BA.1 (8) précisent que le risque accru de myocardite après la vaccination par Spikevax (original) est le plus élevé chez les jeunes hommes. Deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes ont estimé l'excès de risque chez les jeunes hommes après la deuxième dose de Spikevax (original). Une étude a montré que dans une période de 7 jours après la deuxième dose, il y a eu environ 1,316 (IC à 95 % 1,299 - 1,333) cas supplémentaires de myocardite pour 10 000 hommes de 12 à 29 ans par rapport aux personnes non exposées. Dans une autre étude, dans une période de 28 jours après la deuxième dose, il y a eu 1,88 (IC à 95 % 0,956 – 2,804) cas supplémentaires de myocardite pour 10 000 hommes de 16 à 24 ans par rapport aux personnes non exposées.

État des lieux des recommandations internationales :

Suite aux conclusions du PRAC (Comité européen d'évaluation des risques en pharmacovigilance) de décembre 2021 (9) sur les risques de myocardites et de péricardites chez les jeunes hommes après l'administration des vaccins à ARNm, en particulier avec le vaccin Spikevax, plusieurs pays ont mis en place un seuil d'âge pour l'utilisation de ce vaccin.

Actuellement en France (10), au Canada (11), en Allemagne (12), en Norvège, en Suède, en Finlande, en Croatie, en Autriche, en Irlande et au Liechtenstein (13), le vaccin Spikevax est recommandé uniquement chez les adultes de 30 ans et plus ne présentant pas de contre-indication aux vaccins à ARNm messager. Aux Pays-Bas (14), chez les 12-17 ans, les doses de rappel se font avec le vaccin BioNTech uniquement. Au Danemark (15), les enfants et les jeunes âgés de 12 à 17 ans ont été principalement invités à recevoir le vaccin de Pfizer/BioNTech.

Données de l'étude d'EPI-PHARE sur le risque de myocardites avec les vaccins à ARNm :

Le groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPI-PHARE a récemment publié une étude « Vaccins Covid-19 à ARN messenger et risque de myocardite : effets de la troisième dose et du délai entre les doses » (16).

Cette étude cas-témoins, a permis d'estimer des odds-ratio d'hospitalisation pour myocardite associés à la première, deuxième ou troisième dose de chaque vaccin dans les 7 jours précédents, séparément selon le sexe et l'âge. Pour les deuxième et troisième doses, le délai a été catégorisé en 3 catégories.

Cette étude a montré que :

- Le risque de myocardite est augmenté pour la troisième dose (première dose de rappel), bien qu'à un niveau plus faible qu'après la deuxième dose ;
- Le risque diminue avec l'allongement des délais entre chaque dose successive ;
- Le risque de myocardite est plus important pour les patients de moins de 30 ans comparé aux patients de 30 ans ou plus pour les vaccins ARNm-1273 et BNT162b2.
- Le risque de myocardite après la deuxième dose est plus important avec l'ARNm-1273 comparé au vaccin BNT162b2, quel que soit le délai entre les doses ou le sexe des participants ;
- Chez les moins de 30 ans, l'excès de risque de myocardite est plus important après une deuxième dose d'ARNm1273 qu'après une deuxième dose de BNT162b2.

Ces résultats sont cohérents avec une autre étude française menée sur les données de pharmacovigilance (17).

Données américaines sur la surveillance des vaccins :

Au 6 octobre 2021, 3 336 cas de myopéricardites et de péricardites ont été rapportés au Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) (18), le système national de surveillance de la sécurité des vaccins aux Etats-Unis, dont 2 459 cas de myopéricardites (cette catégorie regroupe les myocardites seules, ainsi que les myocardites avec péricardite) et 877 cas de péricardites. Ces cas sont survenus principalement chez les adolescents et les jeunes adultes (l'âge médian était de 28 ans après la première dose et de 20 ans après la deuxième dose), plus souvent chez les hommes que chez les femmes (81% des cas après la deuxième dose concernaient des hommes), plus souvent après la deuxième dose du vaccin (76,1%).

A la date du 6 octobre, parmi les 1 181 cas notifiés de myocardites survenus après la première ou la deuxième dose confirmés comme répondant à la définition de cas fixée par les CDC, 935 (79%) sont survenus dans les 7 jours suivant la vaccination. Le taux brut de notification par million de doses administrées stratifié par classe d'âge, par dose et par vaccin a été calculé à partir des données issues du VAERS recueillies jusqu'au 6 octobre, en distinguant la tranche d'âge 12-15 ans de la tranche d'âge 16-17 ans (Tableau 16). Pour Spikevax original (Moderna), le taux de notification le plus élevé était observé après la 2ème dose pour la population masculine âgée de 18 à 24 ans (38,5/1 million), suivi par celui chez les sujets âgés de 25 à 29 ans (17,2/1 million). Pour Comirnaty original (Pfizer), le taux de notification le plus élevé était observé après la 2ème dose pour la population masculine âgée de 16 à 17 ans (69,1/1million), suivi par celui chez les sujets âgés de 12 à 15 ans (39,9/1 million) et de 18 à 24 ans (36,8/1 million).

Tableau 16 : Taux de notification (par million de doses administrées) de myocardites par tranche d'âges chez les sujets de sexe masculin dans les 7 jours après la vaccination (N=797). Données issues du VAERS au 6 octobre 2021.

	Vaccin Pfizer	Vaccin Moderna
	Sujets masculins	<i>Sujets masculins</i>

Ages	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2
12-15	4,2	39,9	0	<i>Pas calculé</i>
16-17	5,7	69,1	0	<i>Pas calculé</i>
18-24	2,3	36,8	6,1	38,5
25-29	1,3	10,8	3,4	17,2
30-39	0,5	5,2	2,3	6,7
40-49	0,3	2	0,2	2,9
50-64	0,2	0,3	0,5	0,6
65 et plus	0,2	0,1	0,1	0,3

Autres études disponibles dans la littérature internationale :

Plusieurs études ont été publiées ces derniers mois dans la littérature internationale sur le risque de myocardites et de péricardites avec les vaccins à ARNm.

- En Italie, sur une cohorte de plus de trois millions de personnes, Massari *et al.* (19) ont retrouvé un risque plus élevé de myocardite et péricardite 7 jours après la première ou la deuxième dose d'ARNm-1273, en particulier chez les hommes et chez les personnes âgées de 18 à 29 ans. Une association entre myocardite/péricardite a aussi été retrouvée avec le vaccin BNT162b2, mais seulement après la première dose, quel que soit le sexe.
- Dans une étude canadienne (20), chez des hommes de 18 à 29 ans qui ont reçu une deuxième dose de vaccin à ARNm contre la Covid-19, le risque attribuable de myocardite et/ou de péricardite s'est avéré être 5,69 fois plus élevé (IC à 95 % : 4,07 - 7,95 ; $p < 0,001$) parmi les patients ayant reçu l'ARNm-1273 ($n = 106$) par rapport à ceux ayant reçu le BNT162b2 ($n = 33$).
- Une autre étude canadienne (21) a retrouvé un risque plus élevé de myocardite/péricardite avec l'ARNm-1273 comparé au BNT162b2 chez les hommes de 18 à 39 ans et chez les femmes de 18 à 24 ans.
- Dans une étude menée sur les données danoises (22), la vaccination avec l'ARNm-1273 était associée à une augmentation significative du taux de myocardite ou de myopéricardite, en particulier chez les personnes âgées de 12 à 39 ans (risque relatif ajusté 5,24 (intervalle de confiance à 95 % 2,47 à 11,12)). La vaccination avec BNT162b2 n'était pas associée à un taux significativement accru de myocardite ou de myopéricardite dans le groupe d'âge 12-39 ans, tous sexes confondus (RRa= (1,48 ; IC95% 0,74 – 2,98)). Dans les 28 jours suivant la vaccination le taux absolu de myocardites ou myopéricardites pour les vaccins BNT162b2 et ARNm-1273 chez les personnes de 12 à 39 ans était respectivement de 1,6 (1,0-2,6) et 5,7 (3,3-9,3) pour 100 000 personnes.
- Une étude menée aux Etats-Unis (23) a révélé que chez les personnes de 18 à 39 ans, les vaccins à ARNm étaient associés à un risque accru de myocardite et de péricardite, avec le risque le plus élevé de 0 à 7 jours après la dose 2. Des comparaisons directes des deux vaccins à ARNm suggèrent que le risque de myocardite et de péricardite est légèrement plus élevé après la vaccination avec l'ARNm-1273 qu'avec le BNT162b2. Des résultats similaires ont été retrouvés chez les hommes de moins de 40 ans par Patone *et al.* (7).
- Une autre étude nord-américaine (24) a retrouvé un risque accru de myocardite après la deuxième dose d'un vaccin à ARNm chez les hommes âgés de 18 à 25 ans sans trouver de

différence statistiquement significative entre l'ARNm-1273 et le BNT162b2, bien que celle-ci ne puisse être exclue, selon les auteurs.

- Une étude (25) a retrouvé un risque de myocardite plus important avec le BNT162b2 par rapport à l'ARNm-1273, quel que soit l'âge. A noter que l'un des auteurs présente un lien d'intérêt avec Moderna.

Données de pharmacovigilance transmises par l'ANSM :

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins utilisés contre la Covid-19, l'ANSM et les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ont mis en place une enquête de pharmacovigilance permettant de surveiller en temps réel le profil de sécurité des vaccins à partir des déclarations d'effets indésirables réalisées par les professionnels de santé ou par les personnes vaccinées.

Dans son rapport actualisé au 28 juillet (26), aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été mis en évidence pour le vaccin Spikevax (original). Les signaux confirmés (effets indésirables susceptibles d'être liés à la vaccination) restent les troubles vasculaires de type d'hypertension artérielle, les réactions retardées (réaction locale douloureuse, érythémateuse, prurigineuse au site d'injection), les myocardites / péricardites et l'érythème polymorphe. Plusieurs autres signaux potentiels et événements indésirables sont sous surveillance et en cours d'investigation afin de déterminer si un lien peut être établi avec la vaccination.

Aucun signal spécifique à Spikevax (original) n'a été identifié chez les personnes ayant reçu une dose de rappel. Le profil des effets indésirables rapportés est similaire à ceux rapportés dans une population comparable.

Aucun signal spécifique n'a été identifié après l'administration d'un schéma hétérologue (un schéma hétérologue correspond à un schéma vaccinal avec au moins deux vaccins différents).

Données de tolérance post-commercialisation :

La firme a résumé les données disponibles au 15 avril 2022 issues du « Safety Summary Report 13 » (également analysées par l'EMA) de la façon suivante : De manière cumulative, il y a eu 413 cas (431 événements) de myocardite et de péricardite après une troisième dose d'ARNm-1273, dont 283 événements de myocardite et 148 événements de péricardite. Les cas concernaient 272 hommes (65,9 %) et 140 femmes (33,9 %), avec un âge moyen de 42,9 ans (ET : 16,9) et un âge médian de 40 ans (min : 13/max : 91). Le délai d'apparition après la vaccination était inférieur à 7 jours pour 298 (69,1 %) des événements.

Les taux de myocardite semblent être plus faibles après la dose 3 par rapport à la dose 2, pour les deux sexes et pour presque toutes les tranches d'âge, y compris la tranche d'âge signalée comme étant la plus à risque (12 à 39 ans). Néanmoins, les données post-marketing pour la dose 3 sont limitées et les estimations peuvent changer à mesure que les caractéristiques démographiques des receveurs de la dose 3 changent avec le temps (Tableau 17).

Tableau 17 : observés versus attendus des cas de myocardites survenant dans les 7 jours suivant la dose

Observés versus attendus des cas de myocardites survenant dans les 7 jours suivant la dose			
	Dose 1	Dose 2	Dose 3
Tout âge confondu	0,75 (0,65 ; 0,85)	2,51 (2,23 ; 2,83)	0,97 (0,8 ; 1,17)
Par âge			
Moins de 12 ans	NA	NA	NA
12-17 ans	0,55 (0,26 ; 1,15)	2,75 (1,55 ; 4,87)	0,22 (0,05 ; 1,03)
18-24 ans	1,82 (1,32 ; 2,5)	8,79 (6,51 ; 11, 88)	1,43 (0,87 ; 2,36)
25-39 ans	1,4 (1,09 ; 1,78)	3,9 (3,09 ; 4,93)	1,69 (1,19 ; 2,4)
40-49 ans	0,45 (0,3 ; 0,67)	1,47 (1,06 ; 2,02)	0,88 (0,54 ; 1,43)
50-64 ans	0,3 (0,21 ; 0,44)	0,47 (0,32 ; 0,67)	0,59 (0,38 ; 0,93)
65-74 ans	0,11 (0,05 ; 0,24)	0,28 (0,16 ; 0,49)	0,51 (0,28 ; 0,92)
75 ans et plus	0,12 (0,05 ; 0,3)	0,12 (0,04 ; 0,33)	0,32 (0,13 ; 0,79)
Par sexe			
Homme	0,85 (0,72 ; 1)	3,47 (3,01 ; 4,01)	1,07 (0,84 ; 1,35)
Femme	0,59 (0,46 ; 0,75)	0,96 (0,76 ; 1,22)	0,84 (0,6 ; 1,17)
Par âge et sexe			
Homme			
Moins de 12 ans	NA	NA	NA
12-17 ans	0,72 (0,31 ; 1,71)	4,01 (2,00 ; 8,01)	0,18 (0,02 ; 1,5)
18-24 ans	2,43 (1,65 ; 3,57)	12,84 (8,83 ; 18,68)	1,88 (1,03 ; 3,41)
25-39 ans	1,64 (1,22 ; 2,22)	5,54 (4,16 ; 7,37)	2 (1,3 ; 3,08)
40-49 ans	0,43 (0,26 ; 0,72)	1,71 (1,16 ; 2,54)	0,82 (0,44 ; 1,53)
50-64 ans	0,19 (0,1 ; 0,34)	0,5 (0,32 ; 0,78)	0,6 (0,34 ; 1,06)
65-74 ans	0,11 (0,05 ; 0,29)	0,26 (0,12 ; 0,53)	0,51 (0,24 ; 1,09)
75 ans et plus	0,11 (0,03 ; 0,38)	0,05 (0,01 ; 0,35)	0,17 (0,04 ; 0,75)
Femme			
Moins de 12 ans	NA	NA	NA
12-17 ans	0,28 (0,06 ; 1,36)	0,7 (0,2 ; 2,53)	0,31 (0,03 ; 2,96)
18-24 ans	0,86 (0,46 ; 1,62)	2,21 (1,24 ; 3,93)	0,74 (0,28 ; 1,98)
25-39 ans	1 (0,64 ; 1,55)	1,27 (0,8 ; 2,03)	1,25 (0,67 ; 2,33)
40-49 ans	0,51 (0,27 ; 0,96)	1,12 (0,63 ; 1,99)	1,04 (0,48 ; 2,26)
50-64 ans	0,5 (0,29 ; 0,86)	0,44 (0,23 ; 0,82)	0,56 (0,26 ; 1,21)
65-74 ans	0,12 (0,04 ; 0,4)	0,35 (0,15 ; 0,83)	0,53 (0,2 ; 1,44)
75 ans et plus	0,13 (0,03 ; 0,58)	0,25 (0,07 ; 0,88)	0,59 (0,17 ; 2,04)

Suite aux conclusions du PRAC de décembre 2021 sur les risques de myocardites et de péri-cardites après l'administration des vaccins à ARNm, en particulier chez les jeunes hommes après la deuxième dose de Spikevax (original); le résumé des caractéristiques du produit a été modifié et plusieurs pays ont mis en place un seuil d'âge pour l'utilisation de ce vaccin. Actuellement, le vaccin Spikevax est recommandé uniquement chez les adultes de 30 ans au Canada, en France, en Norvège, en Allemagne, en Suède, en Finlande, en Croatie, en Autriche, en Irlande et au Liechtenstein.

En France, les analyses récentes d'EPI-PHARE apportent des informations complémentaires. Les résultats montrent que le risque de myocardite avec les vaccins à ARNm est augmenté pour la troisième dose (première dose de rappel), bien qu'à un niveau plus faible qu'après la deuxième dose. Ces données confirment également que le risque de myocardite est plus important pour les personnes de moins de 30 ans et que le risque de myocardite après la deuxième dose est plus important avec l'ARNm-1273 (Spikevax) comparé au vaccin BNT162b2 (Comirnaty), quel que soit le délai entre les doses ou le sexe des participants.

Dans l'ensemble, ces résultats sont en cohérence avec les données de pharmacovigilance (notamment françaises et mondiales) et les études de tolérance en vie réelle publiées dans la littérature internationale qui sont présentées dans le rapport.

2.4.2. Données d'efficacité d'une dose de rappel supplémentaire avec un vaccin à ARNm

Une étude de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) de juillet 2022 (27) indique que le deuxième rappel apporte, pour les personnes de 60 ans ou plus, un surcroît de protection contre l'infection et permet de stopper l'érosion dans le temps de la protection conférée par le premier rappel, que la personne concernée ait présenté ou non un épisode infectieux au Covid-19 au préalable, en particulier si cet épisode est survenu avant l'arrivée d'Omicron. La mise à jour de l'étude le 9 septembre 2022¹⁶ précise néanmoins que cette protection s'érode également dans le temps pour les personnes âgées de 80 ans ou plus.

Une seule autre étude probante a évalué à ce jour l'efficacité d'une deuxième dose de rappel avec un vaccin à ARNm contre le variant Omicron : il s'agit d'une étude Israélienne qui a évalué l'efficacité d'une quatrième dose (deuxième rappel) du vaccin à ARNm Comirnaty dans une cohorte de professionnels de santé ayant reçu leur troisième dose (premier rappel) trois à six mois auparavant. Parmi les 5331 professionnels de santé ayant reçu une quatrième dose en janvier 2022 (durant la vague Omicron), 7% ont eu un test PCR positif au SARS-CoV-2, contre 20% parmi les 24280 personnes ayant reçu 3 doses (RR

¹⁶ Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Chez les personnes de 80 ans ou plus, le deuxième rappel protège contre l'infection et les formes sévères de Covid-19, mais cette protection s'érode dans le temps comme pour les autres doses [En ligne] 2022. [Chez les personnes de 80 ans ou plus, le deuxième rappel protège contre l'infection et les formes sévères de Covid-19, mais cette protection s'érode dans le temps comme pour les autres doses | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques \(solidarites-sante.gouv.fr\)https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/communique-de-presse/chez-les-personnes-de-80-ans-ou-plus-le-deuxieme-rappel-protège-contre](https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/communique-de-presse/chez-les-personnes-de-80-ans-ou-plus-le-deuxieme-rappel-protège-contre)

brut=0,35 ; IC95% 0.32-0.39). L'efficacité contre les infections liées aux variants Omicron était ainsi estimée à 65 % [61 % - 68 %] dans les 30 jours maximum suivant la vaccination (28).

2.4.3. Caractéristiques des cas graves de Covid-19 admis en réanimation dans le contexte Omicron

Les données de Santé publique France décrivant les principales caractéristiques des cas graves de Covid-19 admis en réanimation (29) confirment que les facteurs de risque de forme sévère préalablement identifiés par la HAS (30) évoluent peu en contexte Omicron. Elles suggèrent également qu'en comparaison avec les patients hospitalisés suite à une infection par le variant Delta, les patients hospitalisés du fait d'une infection par Omicron sont généralement plus âgés (âge médian de 69 ans avec le variant Omicron *versus* 63 ans avec le variant delta) et plus souvent atteints de comorbidités (81 % *versus* 71 %), indépendamment de leur statut vaccinal. Ces données confortent les précédentes recommandations de la HAS concernant la pertinence d'une dose de rappel additionnelle chez les personnes de plus de 60 ans, les personnes immunodéprimées et les personnes avec comorbidités quel que soit leur âge (2).

2.4.1. Etat des lieux des autorisations de mise sur le marché des vaccins bivalents

- Le 15 août 2022, l'utilisation du vaccin Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.1 a été autorisée au Royaume-Uni (31).
- Le 29 août, la Suisse a autorisé pour une durée limitée le vaccin bivalent Spikevax adapté à Omicron BA.1 pour une utilisation comme dose de rappel (32).
- Le 31 août 2022, la FDA (Food and Drug Administration) a octroyé une AMM pour les vaccins bivalents Moderna et Pfizer adaptés à Omicron BA.4/BA.5 (33). Pour Moderna, l'agence américaine s'est principalement basée sur les données d'immunogénicité et de réactogénicité des études cliniques évaluant Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.
- Le 1^{er} septembre 2022, Santé Canada a autorisé l'utilisation du vaccin Spikevax Bivalent adapté à Omicron BA.1 (50 µg) de Moderna en tant que dose de rappel chez les adultes de 18 ans et plus (34) ;
- Le 1^{er} septembre, l'agence européenne des médicaments (EMA) a également émis un avis favorable sur la procédure d'AMM du vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 (35) en même temps que celle de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1.
- Le 6 septembre, l'ECDC (36) et l'EMA ont émis des recommandations indiquant que les doses de rappel avec les vaccins bivalents adaptés à Omicron (Spikevax et Comirnaty) devaient en priorité être administrées aux personnes présentant des facteurs de risques de formes sévères de la maladie.

2.5. Données manquantes

Concernant l'immunogénicité : Aucune donnée d'immunogénicité n'est spécifiquement disponible chez les 12-17 ans (alors que la demande du laboratoire repose sur une variation de l'AMM pour une dose de rappel chez les sujets âgés de 12 ans et plus).

Aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible pour les populations particulières, notamment celles présentant une comorbidité, ou une obésité, immunodéprimées ou enceintes.

Aucune donnée n'existe concernant les patients ayant reçu une primovaccination ou une première dose de rappel avec un vaccin différent de Spikevax.

Il n'y a pas eu de comparaison de l'immunogénicité contre Omicron BA.4 et BA.5 entre le vaccin bivalent ARNm-1273.214 et le vaccin monovalent l'ARNm-1273.

Concernant la durée de l'immunogénicité : Le laboratoire n'a fourni que les résultats d'immunogénicité intermédiaire, au jour 29. Les données d'innocuité et d'immunogénicité du jour 91 pour l'ARNm-1273.214 devraient être disponibles en septembre 2022. Le protocole d'étude prévoit également de recueillir des données d'innocuité et d'immunogénicité au jour 181.

Concernant l'efficacité vaccinale : Les études réalisées par le laboratoire n'ont pas été conçues pour recueillir ce paramètre. Aucune donnée n'est disponible également sur l'efficacité d'une dose de rappel par Spikevax bivalent sur les formes asymptomatiques/symptomatiques, sur les formes graves, sur les hospitalisations, sur les décès, ni sur la transmission.

Concernant l'interchangeabilité : Il n'y a pas à ce jour de données sur l'interchangeabilité de Spikevax bivalent avec d'autres vaccins contre la Covid-19 en dose de rappel.

Concernant la tolérance : Alors que la demande du laboratoire repose sur une variation d'AMM pour une dose de rappel chez les sujets à partir de 12 ans et plus, aucune donnée de tolérance n'est disponible pour les 12-17 ans. De manière générale, les données de tolérance à long terme pour le vaccin bivalent sont inexistantes. Aucune donnée pour les immunodéprimés n'est disponible. Ne sont pas disponibles également les données de tolérance chez les adultes présentant une comorbidité ou une obésité.

Concernant l'administration en première dose de rappel (ou en primovaccination) : Aucune donnée d'innocuité, de réactogénicité, d'immunogénicité ou d'efficacité n'est disponible.

Conclusion

Dans un contexte épidémique marqué par la nécessité d'anticiper la campagne vaccinale à l'automne et par la prédominance actuelle du sous-variant BA.5, la DGS a saisi la HAS le 11 juillet 2022 pour qu'elle évalue les futurs vaccins contre la Covid-19 selon différents niveaux de priorité en fonction de la délivrance des AMM, sous réserve d'un dépôt concomitant des données cliniques par les laboratoires à l'EMA et à la HAS. Le vaccin bivalent adapté (Original / Omicron) développé par Moderna est listé parmi les vaccins à évaluer prioritairement.

Le vaccin Spikevax de la firme Moderna a reçu une AMMc le 6 janvier 2021¹⁷. L'AMM a été modifiée le 1er septembre 2022 : le vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.1 est désormais autorisé pour l'immunisation active contre la Covid-19 chez les patients de 12 ans et plus qui ont déjà reçu au moins un schéma de primo-vaccination contre la COVID-19.

L'objectif de ces recommandations vaccinales est d'évaluer la place du vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.1 dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'autorisation de mise sur le marché conditionnelle délivrée par la Commission Européenne pour le vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.1 indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus ayant reçu au moins une primovaccination complète ;
- Les caractéristiques de ce vaccin, qui se compose de deux ARNm-1273 encapsulés dans des nanoparticules lipidiques, en quantités égales : CX-024414 codant pour la protéine Spike (S-2P) de Wuhan-Hu-1 (originale) et CX-031302 qui code pour le S-2P du variant Omicron BA.1 (B.1.1.529). Il contient ainsi 25 µg de l'ARNm contenu dans le vaccin Spikevax original (déjà utilisé en population générale durant les campagnes de vaccination) et 25 µg du même ARNm adapté afin de cibler les variants Omicron.
- L'étude P205-Partie G dans laquelle les participants, âgés de plus de 18 ans, ont reçu un deuxième rappel avec le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 (ARNm-1273.214) (après 3 doses avec le vaccin Spikevax monovalent ARNm-1273) et ont été comparés en matière d'immunogénicité aux participants de l'étude P205-Partie F, âgés de plus de 18 ans, qui ont reçu un deuxième rappel de vaccin avec le vaccin monovalent ARNm-1273 (après 3 doses avec le vaccin Spikevax monovalent).
- L'immunogénicité a été évaluée à partir des rapports des moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants (MGT) et des différences des taux de séroconversion (TSC) entre les vaccins Spikevax bivalent et monovalent contre les souches Omicron BA.1 et Wuhan ;
- **Les données d'immunogénicité, principalement issues de l'étude P205-Partie G et mesurées 28 jours après l'administration de la seconde dose de rappel, montrant que :**
 - L'administration de 50 µg d'ARNm-1273.214 (une dose de vaccin bivalent Original/ Omicron BA.1) provoque une réponse d'anticorps neutralisants supérieure contre Omicron BA.1 et

¹⁷ Agence européenne des médicaments. Spikevax, dispersion injectable. Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf

une réponse neutralisante non inférieure contre la souche originale par rapport au vaccin monovalent (ARNm-1273) ;

- Une deuxième dose de rappel avec l'ARNm-1273.214 a démontré une supériorité en termes d'immunogénicité sur la base des MGT des anticorps de liaison par rapport à l'ARNm-1273 (borne inférieure de l'IC95 % >1) pour la souche originale et tous les variants testés (Alpha, Bêta, Delta, Gamma et Omicron sans précision sur les sous-variants) ;
- Le vaccin bivalent Original/ Omicron BA.1 induit également une réponse d'anticorps neutralisants contre les variants BA.4 et BA.5 d'Omicron.
- Si le facteur d'augmentation du titre d'anticorps est supérieur chez les sujets n'ayant pas d'antécédent d'infection, ces derniers présentent toutefois un titre d'anticorps inférieurs en post-vaccination à celui des sujets préalablement infectés.

– **Les données de tolérance montrant que :**

- Les événements indésirables locaux et systémiques les plus fréquemment retrouvés après injection du vaccin Spikevax bivalent en deuxième dose de rappel sont : la douleur au point d'injection (77,3 %), la fatigue (54,9 %), les maux de tête (43,9 %), les myalgies (39,6 %), l'arthralgie (31,1 %), ainsi que le gonflement ou la sensibilité axillaire (17,3 %).
- Les fréquences faibles des effets indésirables graves (EIG) (deux EIG : cancer de la prostate et fracture traumatique considérés par l'investigateur comme non liés à la vaccination) et l'absence de décès ;
- L'absence de cas de myocardite recensé pour le vaccin Spikevax bivalent en deuxième rappel au moment de l'analyse intermédiaire dans des études de faibles effectifs ; Au vu de l'ensemble des données, le profil de tolérance du vaccin Spikevax Original / Omicron BA.1 semble acceptable et comparable à celui du vaccin Spikevax monovalent original.

– **L'absence de données disponibles à ce jour :**

- L'absence de données d'efficacité clinique en complément des données d'immunogénicité ;
- L'absence de données chez les 12-17 ans ;
- L'absence de données pour les populations particulières, notamment celles présentant une comorbidité, ou une obésité, les personnes immunodéprimées ou enceintes ;
- L'absence de données de tolérance à long terme, même si les premières données disponibles montrent un profil de tolérance similaire au vaccin Spikevax monovalent original pour lequel le recul est plus important ;
- L'absence de données sur la persistance au-delà de 28 jours d'une supériorité de la réponse immunitaire induite par le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 en comparaison avec le vaccin ARNm-1273.
- L'absence de données lors d'une administration en première dose de rappel ;

– **Les autres informations disponibles et en particulier :**

- Les myocardites et les péricardites sont considérées comme un effet indésirable rare pouvant survenir suite à une vaccination avec un vaccin à ARNm mais à une fréquence moins élevée que suite à une infection au SARS-CoV-2 ;

- **Les conclusions du PRAC de décembre 2021** faisant état d'un risque de myocardites et de péricardite plus élevé chez les jeunes hommes après l'administration des vaccins à ARNm, en particulier avec le vaccin Spikevax¹⁸ :
- Actuellement, le vaccin Spikevax est ainsi recommandé uniquement chez les adultes de plus de 30 ans, sans distinction de genre, au Canada, en France, en Norvège, en Allemagne, en Suède, en Finlande, en Croatie, en Autriche, en Irlande et au Liechtenstein ;
- **Les données récentes d'EPI-PHARE¹⁹, qui confirment que le risque de myocardite est plus important pour les personnes de moins de 30 ans et que le risque de myocardite après la deuxième dose est plus important avec l'ARNm-1273 (Spikevax monovalent) comparé au vaccin BNT162b2 (Comirnaty monovalent), quel que soit le délai entre les doses ou le sexe des participants.** Ces résultats sont globalement cohérents avec les autres données de tolérance en vie réelle disponibles dans la littérature internationale et avec les données de pharmacovigilance ;
- **Les différents seuils d'âge retenus par les pays européens pour définir les populations éligibles à l'administration d'une dose de rappel contre la Covid-19 à l'automne :** à partir de 12 ans aux Pays-Bas, à partir de 50 ans au Royaume-Uni, au Danemark et en Belgique, à partir de 60 ans en Italie et à partir de 65 ans au Portugal. En Allemagne, une dose de rappel additionnelle est recommandée depuis cet été à partir de 70 ans du fait du contexte épidémique défavorable et la stratégie de rappel à l'automne est en cours de d'élaboration.
- Les données israéliennes récentes sur l'efficacité d'une 4^e dose du vaccin Comirnaty obtenues à partir **d'une cohorte de professionnels de santé** ayant reçu leur 3^e dose trois à six mois auparavant et qui évaluent **l'efficacité contre les infections liées aux variants Omicron à 65 % [61 % - 68 %] dans 30 jours qui suivent la vaccination²⁰** et les données de la DREES²¹ qui montrent que le deuxième rappel, pour les personnes de 60 ans ou plus, permet de stopper l'érosion dans le temps de la protection conférée par le premier rappel, que la personne concernée ait présenté ou non un épisode infectieux au Covid-19 au préalable, en particulier si cet épisode est survenu avant l'arrivée d'Omicron..
- Les données de Santé publique France décrivant les principales caractéristiques des cas graves de Covid-19 admis en réanimation²². Ces données confirment que les facteurs de risque de forme sévère préalablement identifiés par la HAS²³ évoluent peu en contexte

¹⁸ European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 november - 2 december 2021. Amsterdam: EMA; 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-november-2-december-2021>

¹⁹ Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, *et al.* Vaccins Covid-19 à ARN messenger et risque de myocardite : effets de la troisième dose et du délai entre les doses, 22 juillet 2022. Saint-Denis: EPI-PHARE; 2022. https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2022/07/epi-phare_rapport_myocardite_rappel_covid19-1.pdf

²⁰ Cohen MJ, Oster Y, Moses AE, Spitzer A, Benenson S. *et al.* 2022, Association of receiving a fourth dose of the BNT162b vaccine with SARS-CoV-2 infection among health care workers in Israel. JAMA Netw Open 2022;5(8):e2224657. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.24657>

²¹ Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Chez les personnes de 80 ans ou plus, le deuxième rappel protège contre l'infection et les formes sévères de Covid-19, mais cette protection s'érode dans le temps comme pour les autres doses [En ligne] 2022. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/communiquede-presse/chez-les-personnes-de-80-ans-ou-plus-le-deuxieme-rappel-protège-contre>

²² Source : Description des principales caractéristiques des cas graves de COVID-19 admis en réanimation sur deux périodes (variant Delta du 02 juillet 2021 au 17 février 2022 et variant Omicron du 1er mai au 26 juillet 2022) signalés en France dans le cadre du réseau sentinelle de surveillance des cas graves.

²³ Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/actualisation_des_facteurs_de_risque_de_formes_graves_de_la_covid-19_et_des_reco_sur_la_strategie_de_priorisation_des_popula.pdf

Omicron. Elles suggèrent également qu'en comparaison avec les patients hospitalisés suite à une infection par le variant Delta, les patients hospitalisés du fait d'une infection par Omicron sont généralement plus âgés (âge médian de 69 ans avec le variant Omicron *versus* 63 ans avec le variant Delta) et plus souvent atteints de comorbidités (81 % *versus* 71 %), indépendamment de leur statut vaccinal. **Ces données confortent les précédentes recommandations de la HAS concernant la pertinence d'une dose de rappel supplémentaire chez les personnes de plus de 60 ans, les personnes immunodéprimées et les personnes avec comorbidités, quel que soit leur âge**²⁴.

Place du vaccin Spikevax Original/Omicron BA.1 dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19

La HAS conclut à une immunogénicité plus importante du vaccin Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 contre le virus SARS-CoV-2 (souche originale et variants Delta, Omicron BA.1) et une réactogénicité similaire par rapport au vaccin monovalent Spikevax original, lorsqu'il est administré en deuxième dose de rappel chez les adultes ayant reçu deux doses et un rappel du vaccin Spikevax Original. En l'absence de seuil de protection établi à ce jour pour la Covid-19, les titres d'anticorps neutralisants ne peuvent toutefois pas être directement extrapolés à la protection conférée par la vaccination.

Dès que le vaccin Spikevax Bivalent (Original/Omicron BA.1) sera disponible et durant la campagne vaccinale à l'automne, la HAS estime qu'il pourra être utilisé chez les personnes de plus de 30 ans éligibles au rappel dans le cadre de la stratégie de vaccination contre la Covid-19 (cf. **Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Stratégie de vaccination contre la Covid-19 à l'automne 2022**).

Cet avis sera revu en fonction de l'évolution de l'épidémie, de l'évolution de connaissances, notamment au regard des résultats complets des essais en cours, des essais à venir, des données de pharmacovigilance européenne et des données observationnelles en vie réelle et de la mise à disposition de nouveaux vaccins.

²⁴ Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0043/AC/SESPEV du 13 juillet 2022 du Collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place d'une dose de rappel supplémentaire des vaccins contre la Covid-19 dans la stratégie vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352538/fr/avis-n2022-0043/ac/sespev-du-13-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-d-une-dose-de-rappel-additionnelle-des-vaccins-contre-la-covid-19-dans-la-strategie-vaccinale

Table des annexes

Annexe 1. Méthode de travail	55
Annexe 2. : Réponse des anticorps de liaison contre la protéine Spike du SARS-CoV-2 (MSD Assay) après deuxième dose de rappel par ARNm-1273.214 ou ARNm-1273 – Quel que soit le statut d'infection par le SARS-CoV-2 avant la dose de rappel	56
Annexe 3. Tolérance chez les participants séropositifs vis-à-vis du SARS-CoV-2	58
Annexe 4. Définitions du CDC des cas de myocardite, péricardite et myopéricardite probables et confirmés survenant après l'administration de vaccins à ARNm	62

Table des tableaux

Tableau 1 : résumé des études évaluant l'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin bivalent ARNm-1273.214	15
Tableau 2 : caractéristiques des participants à l'inclusion des différentes études – deuxième dose de rappel avec ARNm-1273.214 (P205 Partie G) ou ARNm-1273 (P205 Partie F) ou première dose de rappel avec ARNm-1273.211 (P205 Partie A) ou ARNm-1273 (P201 Partie B)	17
Tableau 3 : critères de jugement en fonction des différents scénarios après une deuxième dose de rappel par ARNm-1273.214 ou ARNm-1273	19
Tableau 4 : Titres d'anticorps neutralisants contre la souche originale et le variant Omicron des ARNm-1273.214 et ARNm-1273 administrés en deuxième dose de rappel – Participants sans infection préalable au Covid-19 (analyse primaire)	21
Tableau 5 : Titres d'anticorps neutralisants contre la souche originale et le variant Omicron des ARNm-1273.214 et ARNm-1273 administrés en deuxième dose de rappel – Participants préalablement infectés au Covid-19	22
Tableau 6 : Résumé des titres moyens géométriques d'anticorps neutralisants observés pour les variants bêta et delta (deuxième dose de rappel : ARNm-1273,214 50 µg, ARNm-1273 50 µg) chez les 50 premiers participants de chaque groupe – sans infection préalable au SARS-CoV-2	23
Tableau 7 : Résumé des titres moyens géométriques d'anticorps neutralisants observés pour les variants bêta et delta (deuxième dose de rappel : ARNm-1273,214 50 µg, ARNm-1273 50 µg) chez les 50 premiers participants de chaque groupe – indépendamment d'une infection préalable au SARS-CoV-2	24
Tableau 8 : Titres d'anticorps neutralisants contre les sous-variants BA4/5 d'Omicron après 50 µg d'ARNm-1273.214 administrés en deuxième dose de rappel – en fonction du statut infectieux contre la Covid-19.	25
Tableau 9 : réponse des anticorps de liaison contre la protéine Spike du SARS-CoV-2 (MSD Assay) après la deuxième dose de rappel par l'ARNm-1273.214 ou l'ARNm-1273 – quel que soit le statut d'infection par le SARS-CoV-2 avant la dose de rappel	27
Tableau 10 : rapport des moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants contre les souches originales, Bêta, Delta et Omicron : comparaison entre les ARNm-1273.211 et ARNm-1273 (infection antérieure au SARS-CoV-2 négative ou manquante)	29

Tableau 11 : taux de séroconversion contre les souches originales, Bêta et Omicron : comparaison entre les ARNm-1273.211 et ARNm-1273 (infection antérieure au SARS-CoV-2 négative ou manquante)	30
Tableau 12: Résumé des infections au Covid-19 débutant au moins 14 jours après la deuxième dose de rappel par l'ARNm-1273.214 ou l'ARNm-1273	31
Tableau 13 : Résumé des effets indésirables locaux sollicités les plus fréquents	35
Tableau 14 : Résumé des effets indésirables systémiques sollicités les plus fréquents	36
Tableau 15 : Résumé des événements indésirables non sollicités dans les 28 jours suivant l'injection – deuxième rappel	38
Tableau 16 : Taux de notification (par million de doses administrées) de myocardites par tranche d'âges chez les sujets de sexe masculin dans les 7 jours après la vaccination (N=797). Données issues du VAERS au 6 octobre 2021.	42
Tableau 17 : observés versus attendus des cas de myocardites survenant dans les 7 jours suivant la dose	45

Annexe 1. Méthode de travail

Cette recommandation vaccinale a été élaborée par le service Évaluation en Santé Publique et Évaluation des Vaccins (SESPEV), sous la direction de Patricia MINAYA FLORES.

L'objectif de cette recommandation vaccinale étant de définir les conditions d'intégration du vaccin Spikevax bivalent dans la stratégie de vaccination actuelle contre la Covid-19. L'instruction a été réalisée selon une procédure AVIVAC.

Les services de la HAS ont effectué la synthèse et l'analyse scientifique des données disponibles nécessaires pour préparer le projet de recommandation de la Commission Technique des Vaccinations (CTV). Les évaluateurs se sont appuyés sur les données soumises à la HAS par le laboratoire Moderna.

La synthèse et l'analyse des données ont été réalisées par Maryline ROBERT, Emmanuelle RIPOCHE et Clément PIEL, sous la coordination de Clément PIEL

Le présent document a fait l'objet d'un examen par la CTV le 30 août 2022 et d'une validation par le Collège de la HAS le 19 septembre 2022. Les rapporteurs de la CTV lors de l'examen de cette recommandation vaccinale étaient Jean-Daniel Lelièvre et Daniel Floret.

Annexe 2. : Réponse des anticorps de liaison contre la protéine Spike du SARS-CoV-2 (MSD Assay) après deuxième dose de rappel par ARNm-1273.214 ou ARNm-1273 – Quel que soit le statut d'infection par le SARS-CoV-2 avant la dose de rappel

	Omicron		souche originale		Alpha	
	P205 Part G ARNm-1273.214 50 µg (N=428)	P205 Part F ARNm-1273 50 µg (N=367)	P205 Part G ARNm1273.214 50 µg (N=428)	P205 Part F ARNm-1273 50 µg (N=367)	P205 Part G ARNm-1273.214 50 µg (N=428)	P205 Part F ARNm-1273 50 µg (N=367)
Pre-rappel, n	331	256	332	259	332	259
MGT observées	50655.927	55961.844	253731.553	280186.866	183544.862	207233.058
(IC95%)	(45583.372, 56292.960)	(50768.815, 61686.057)	(230052.946, 279847.322)	(255545.533, 307204.275)	(166028.649, 202909.056)	(188611.265, 227693.401)
Jour 29, n	292	239	313	251	308	250
MGT estimées^a (95% CI)	209858.615	168686.787	884978.378	761984.392	668710.370	562715.291
(IC95%)	(198169.736, 222236.952)	(158454.185, 179580.187)	(839674.114, 932727.016)	(718960.954, 807582.401)	(634902.081, 704318.937)	(531543.650, 595714.950)
rapport des MGT (IC95%)	1.244 (1.143, 1.354)		1.161 (1.074, 1.256)		1.188 (1.100, 1.283)	

	Beta		Delta		Gamma	
	P205 Part G ARNm-1273.214 50 µg (N=428)	P205 Part F ARNm-1273 50 µg (N=367)	P205 Part G ARNm-1273.214 50 µg (N=428)	P205 Part F ARNm-1273 50 µg (N=367)	P205 Part G ARNm-1273.214 50 µg (N=428)	P205 Part F ARNm-1273 50 µg (N=367)
Pre-rappel, n	332	259	332	259	332	259
MGT observées	113986.467	125811.778	160021.236	176050.555	121087.417	136347.211
(IC95%)	(103400.922,	(114408.266,	(145267.097,	(160244.776,	(109783.228,	(124198.876,
Jour 29, n	306	252	310	252	307	252
MGT estimées^a (95% CI)	408454.565	354483.033	546566.964	494689.007	443654.796	374273.107
(IC95%)	(387526.328, 430513.025)	(334714.357, 375419.275)	(520177.789, 574294.891)	(468536.105, 522301.721)	(420473.235, 468114.405)	(352956.042, 396877.634)
rapport des MGT (IC95%)	1.152 (1.066, 1.245)		1.105 (1.027, 1.189)		1.185 (1.095, 1.283)	

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; MGT = moyenne géométrique des titres ;

n = nombre de participants avec des données non manquantes au point de temps correspondant.

^a= ajustement pour le groupe d'âge (<65, ≥65 ans), les titres d'anticorps avant le rappel (sur l'échelle log 10) et le statut SARS-CoV-2.

Source : ModernaTX, Inc. mRNA-1273 Clinical Overview, juillet 2022 – Table 17

Annexe 3. Tolérance chez les participants séropositifs vis-à-vis du SARS-CoV-2

Dans le groupe de dose de rappel d'ARNm-1273 de 50 µg (Partie G), 96/437 participants (22,0 %) avaient un statut SARS-CoV-2 avant le rappel positif et 340/437 participants (77,8 %) avaient un statut avant le rappel négatif dont 1 patient avec un statut SARS-CoV-2 avant le rappel manquant.

L'incidence de tous les événements indésirables non sollicités était similaire chez les participants avec un statut positif pour le SARS-CoV-2 avant le rappel (13/96 soit 13,5 %) et les participants avec un statut négatif pour le SARS-CoV-2 avant le rappel (68/340 soit 20,0 %). Aucun problème d'innocuité ni aucune différence n'ont été identifiés dans les EIG, les événements indésirables sollicités et les événements indésirables non sollicités graves en fonction du statut avant le rappel. L'incidence des événements indésirables graves, des événements indésirables sollicités et des événements indésirables non sollicités de grade 3 ou supérieur était similaire chez les participants à l'ARNm-1273.214 avec un statut positif pour le SARS-CoV-2 avant le rappel et les participants avec un statut négatif pour le SARS-CoV-2 avant le rappel.

Dans le groupe ayant reçu une deuxième dose de rappel avec l'ARNm-1273 de 50 µg (Partie F), 101/377 participants (26,8 %) avaient un statut SARS-CoV-2 pré-rappel positif et 267/377 participants (70,8 %) avaient un statut pré-rappel négatif (9 participants avec statut manquant) (tableau 6). L'incidence de tous les événements indésirables non sollicités était similaire chez les participants avec un statut positif pour le SARS-CoV-2 avant le rappel (17/101 soit 16,8 %) à l'incidence chez les participants avec un statut négatif pour le SARS-CoV-2 avant le rappel (59/267 soit 22,1 %). Aucun problème d'innocuité ni aucune différence n'ont été identifiés dans les événements indésirables graves, les événements indésirables sollicités et les événements indésirables non sollicités grave en fonction du statut infectieux vis-à-vis du SARS-CoV-2 avant la deuxième dose de rappel. L'incidence des événements indésirables non sollicités liés au vaccin bivalent était similaire chez les participants avec un statut SARS-CoV-2 pré-rappel positif et les participants avec un statut SARS-CoV-2 pré-rappel négatif, dans les groupes ARNm-1273.214 et ARNm-1273.

Tableau : Résumé des participants avec des événements indésirables dans les 7 jours suivants après l'injection par grade et par statut au SARS-CoV2 avant le rappel mRNA-1273.214; mRNA-1273

	P205 Partie G - bivalent		P205 Partie F - monovalent	
	Statut SARS-CoV2 avant le rappel		Statut SARS-CoV2 avant le rappel	
Évènement indésirables sollicités	Négatif (N=340)	Positif (N=96)	Négatif (N=250)	Positif (N=92)
Catégorie				
Grade	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Évènements indésirables sollicités – N1	340	96	250	92
Tous	299 (87,9)	80 (83,3)	217 (86,8)	77 (83,7)
IC95%	84,0 ; 91,2	74,4 ; 90,2	82,0 ; 90,7	74,5 ; 90,6
Grade 1	168 (49,4)	51 (53,1)	129 (51,6)	50 (54,3)
Grade 2	102 (30,0)	23 (24,0)	64 (25,6)	23 (25,0)
Grade 3	29 (8,5)	6 (6,3)	24 (9,6)	4 (4,3)
Grade 4	0	0	0	0
Évènements indésirables sollicités locaux – N1	340	96	250	92
Tous	272 (80,0)	74 (77,1)	200 (80,0)	73 (79,3)
IC95%	75,3 ; 84,1	67,4 ; 85,0	74,5 ; 84,8	69,6 ; 87,1
Grade 1	224 (65,9)	66 (68,8)	171 (68,4)	63 (68,5)
Grade 2	34 (10,0)	7 (7,3)	20 (8,0)	7 (7,6)
Grade 3	14 (4,1)	1 (1,0)	9 (3,6)	3 (3,3)
Grade 4	0	0	0	0
Douleur – N1	340	96	250	92
Tous	265 (77,9)	72 (75,0)	193 (77,2)	71 (77,2)
Grade 1	236 (69,4)	66 (68,8)	173 (69,2)	64 (69,6)
Grade 2	25 (7,4)	6 (6,3)	17 (6,8)	6 (6,5)
Grade 3	4 (1,2)	0	3 (1,2)	1 (1,1)
Grade 4	0	0	0	0
Erythème (rougeur)a – N1	340	96	250	92
Tous	27 (7,9)	3 (3,1)	10 (77,2)	71 (77,2)
Grade 1	13 (3,8)	2 (2,1)	173 (69,2)	64 (69,6)
Grade 2	6 (1,8)	0	17 (6,8)	6 (6,5)
Grade 3	8 (2,4)	1 (1,0)	3 (1,2)	1 (1,1)
Grade 4	0	0	0	0
Gonflement (dureté) – N1	340	96	250	92
Tous	26 (7,6)	4 (4,2)	19 (7,6)	4 (4,3)
Grade 1	14 (4,1)	3 (3,1)	11 (4,4)	2 (2,2)
Grade 2	7 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,2)	2 (2,2)
Grade 3	5 (1,5)	0	5 (2,0)	0
Grade 4	0	0	0	0

Gonflement axillaire – N1	340	96	250	92
Tous	58 (17,1)	18 (18,8)	35 (14,0)	18 (19,6)
Grade 1	54 (15,9)	17 (17,7)	29 (11,6)	16 (17,4)
Grade 2	3 (0,9)	1 (1,0)	3 (1,2)	1 (1,1)
Grade 3	1 (0,3)	0	3 (1,2)	1 (1,1)
Grade 4	0	0	0	0
Évènements indésirables sollicités systémique – N1	340	96	250	92
Tous	244 (71,8)	63 (65,6)	171 (68,4)	57 (62,0)
IC95%	66,7 ; 76,5	55,2 ; 75,0	62,2 ; 74,1	51,2 ; 71,9
Grade 1	130 (38,2)	37 (38,5)	89 (35,6)	32 (34,8)
Grade 2	95 (27,9)	21 (21,9)	67 (26,8)	24 (26,1)
Grade 3	19 (5,6)	5 (5,2)	15 (6,0)	1 (1,1)
Grade 4	0	0	0	0
Fièvre – N1	339	96	250	92
Tous	16 (4,7)	3 (3,31)	10 (4,0)	2 (2,2)
Grade 1	11 (3,2)	3 (3,31)	8 (3,2)	1 (1,1)
Grade 2	4 (1,2)	0	2 (0,8)	1 (1,1)
Grade 3	1 (0,3)	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Maux de tête – N1	340	96	250	92
Tous	154 (45,3)	38 (39,6)	106 (42,4)	37 (40,2)
Grade 1	120 (35,3)	30 (31,3)	82 (32,8)	29 (31,5)
Grade 2	29 (8,5)	8 (8,3)	22 (8,8)	8 (8,7)
Grade 3	5 (1,5)	0	2 (0,8)	0
Grade 4	0	0	0	0
Fatigue – N1	340	96	250	92
Tous	194 (57,1)	46 (47,9)	134 (53,6)	42 (45,7)
Grade 1	100 (29,4)	35 (36,0)	71 (28,4)	21 (22,8)
Grade 2	83 (24,4)	17 (17,7)	53 (21,2)	20 (21,7)
Grade 3	11 (3,2)	4 (4,2)	10 (4,0)	1 (1,1)
Grade 4	0	0	0	0
Myalgie – N1	340	96	250	92
Tous	137 (40,3)	36 (37,5)	93 (37,2)	40 (43,5)
Grade 1	77 (22,6)	34 (35,0)	44 (17,6)	23 (25,0)
Grade 2	50 (14,7)	12 (12,5)	36 (14,4)	17 (18,5)
Grade 3	10 (2,9)	0	13 (5,2)	0
Grade 4	0	0	0	0
Arthralgie – N1	340	96	250	92
Tous	110 (32,4)	26 (27,1)	80 (32,0)	29 (31,75)
Grade 1	70 (20,6)	23 (24,0)	50 (20,0)	19 (20,7)

Grade 2	36 (10,6)	3 (3,1)	27 (10,8)	10 (10,9)
Grade 3	4 (1,2)	0	3 (1,2)	0
Grade 4	0	0	0	0
Nausée/vomissement – N1	340	96	250	92
Tous	36 (10,6)	9 (9,4)	25 (10,0)	10 (10,9)
Grade 1	31 (9,1)	8 (8,3)	18 (7,2)	9 (9,8)
Grade 2	5 (1,5)	0	7 (2,8)	1 (1,1)
Grade 3	0	1 (1,0)	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Frissons – N1	340	96	250	92
Tous	86 (25,3)	18 (18,8)	58 (23,2)	15 (16,3)
Grade 1	54 (15,9)	11 (11,5)	39 (15,6)	7 (7,6)
Grade 2	31 (9,1)	7 (7,3)	18 (7,2)	8 (8,6)
Grade 3	1 (0,3)	0	1 (0,4)	0
Grade 4	0	0	0	0

IC : Intervalle de confiance

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

a Le degré de toxicité pour l'érythème (rougeur) est défini comme suit : grade 1 = 25 – 50 mm ; grade 2 = 51 – 100 mm ; grade 3 = supérieur à 100 mm.

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

Source : ModernaTX, Inc. mRNA-1273 Clinical Overview, juillet 2022 – Table 24

Annexe 4. Définitions du CDC des cas de myocardite, péricardite et myopéricardite probables et confirmés survenant après l'administration de vaccins à ARNm

Condition	Définition	
	Cas probable	Cas confirmé
Myocardite aigue	<p>Présence d'au moins un nouveau ou aggravation d'un symptôme clinique suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Douleur thoracique, pression ou inconfort - Dyspnée, essoufflement ou douleur à la respiration - Palpitations - Syncope <p>OU, les nourrissons et les enfants âgés de moins de 12 ans pourraient plutôt présenter au moins 2 des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Irritabilité - Vomissements - Mauvaise alimentation - Tachypnée - Léthargie <p>ET</p> <p>Au moins une nouvelle découverte de</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de troponine supérieur à la limite supérieure de la normale (tout type de troponine) - Électrocardiogramme anormal ou résultats de surveillance du rythme compatibles avec une myocardite - Fonction cardiaque anormale ou anomalies du mouvement de la paroi à l'échocardiogramme - Résultats d'IRM cardiaque compatibles avec une myocardite <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune autre cause identifiable des symptômes et des résultats 	<p>Présence d'au moins un nouveau ou aggravation d'un symptôme clinique suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Douleur thoracique, pression ou inconfort - Dyspnée, essoufflement ou douleur à la respiration - Palpitations - Syncope <p>OU, les nourrissons et les enfants âgés de moins de 12 ans pourraient plutôt présenter au moins 2 des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Irritabilité - Vomissements - Mauvaise alimentation - Tachypnée - Léthargie <p>ET</p> <p>Au moins une nouvelle découverte de</p> <ul style="list-style-type: none"> - Confirmation histopathologique de la myocardite - Résultats d'IRM cardiaque compatibles avec une myocardite en présence d'un niveau de troponine supérieur à la limite supérieure de la normale (tout type de troponine) <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune autre cause identifiable des symptômes et des résultats
Péricardite aigue	<p>Présence d'au moins 2 nouvelles ou aggravation des caractéristiques cliniques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Douleur thoracique aiguë - Frottement péricardique à l'examen - Nouvelle élévation ST ou PR-dépression sur ECG - Épanchement péricardique nouveau ou aggravé à l'échocardiogramme ou à l'IRM 	
Myopéricardite	<p>Ce terme peut être utilisé pour les patients qui répondent aux critères de myocardite et de péricardite.</p>	

Source : ModernaTX, Inc. mRNA-1273 Clinical Overview, juillet 2022 – Table 31

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Anticipation des scénarios possibles à l'automne 2022. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3340479/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-anticipation-des-scenarios-possibles-a-l-automne-2022
2. Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0043/AC/SESPEV du 13 juillet 2022 du Collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place d'une dose de rappel additionnelle des vaccins contre la Covid-19 dans la stratégie vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352538/fr/avis-n2022-0043/ac/sespev-du-13-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-d-une-dose-de-rappel-additionnelle-des-vaccins-contre-la-covid-19-dans-la-strategie-vaccinale
3. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 1er septembre 2022. Saint-Maurice: SPF; 2022.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-1er-septembre-2022>
4. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 15 septembre 2022. Saint-Maurice: SPF; 2022.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-15-septembre-2022>
5. Advisory Committee on Immunization Practices, Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(27):977-82.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7027e2>
6. European medicines Agency. Comirnaty and Spikevax: possible link to very rare cases of myocarditis and pericarditis, 9 July 2021 [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2021.
<https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis>
7. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2022;28(2):410-22.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01630-0>
8. Agence européenne des médicaments. Spikevax, dispersion injectable. Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2022.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf
9. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 November - 2 December 2021. Amsterdam: EMA; 2021.
<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-november-2-december-2021>
10. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin à ARNm SPIKEVAX. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297315/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-a-arnm-spikevax
11. Agence de la santé publique du Canada. Vaccin contre la COVID-19. Guide canadien d'immunisation, 27 juillet 2022. Ottawa: ASPC; 2022.
<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-26-vaccin-contre-covid-19.html>
12. Robert Koch Institut. Beschluss der STIKO zur 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epidemiol Bull* 2022;(33):3-19.
<http://dx.doi.org/10.25646/10412>
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and deployment plans in the EU/EEA, 21 April 2022. Stockholm: ECDC; 2022.
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Overview-of-the-implementation-of-COVID-19-vaccination-strategies-and-deployment-plans-in-the-EU-EEA-April-2022.pdf>
14. Government of the Netherlands. COVID-19 vaccination of teenagers aged 12 to 17 [En ligne] 2022.
<https://www.government.nl/topics/coronavirus-covid-19/dutch-vaccination-programme/vaccination-of-teenagers-aged-12-to-17>
15. Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsen fortsætter med at vaccinere børn og unge under 18 år med COVID-19 vaccinen fra Pfizer/BioNTech, 06 oktober 2021. København: Sundhedsstyrelsen; 2021.
<https://www.sst.dk/da/Nyheder/2021/SST-fortsætter-med-at-vaccinere-boern-og-unge-under-18-aar-med-COVID-19-vaccinen-fra-Pfizer-Bion>
16. Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, et al. Vaccins Covid-19 à ARN messenger et risque de myocardite : effets de la troisième dose et du délai entre les doses, 22 juillet 2022. Saint-Denis: EPI-PHARE; 2022.
<https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2022/07/epi-phare-rapport-myocardite-rappel-covid19-1.pdf>

17. Salvo F, Pariente A, Valnet-Rabier MB, Drici MD, Mathieu C, Singier A, *et al.* Myocarditis after mRNA COVID-19 vaccines: A comparative analysis using French Spontaneous Reporting Data [abstract]. *Fundam Clin Pharmacol* 2022;36(S1):9-45.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1111/fcp.12786>
18. Centers for Disease Control and Prevention, Su JR. Myopericarditis following COVID-19 vaccination: updates from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), oct 21, 2021. Atlanta: CDC; 2021.
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/lides-2021-10-20-21/07-COVID-Su-508.pdf>
19. Massari M, Spila Alegiani S, Morciano C, Spuri M, Marchione P, Felicetti P, *et al.* Postmarketing active surveillance of myocarditis and pericarditis following vaccination with COVID-19 mRNA vaccines in persons aged 12 to 39 years in Italy: a multi-database, self-controlled case series study. *PLoS Med* 2022;19(7):e1004056.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1004056>
20. Abraham N, Spruin S, Rossi T, Fireman B, Zafack J, Blaser C, *et al.* Myocarditis and/or pericarditis risk after mRNA COVID-19 vaccination: a Canadian head to head comparison of BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines. *Vaccine* 2022;40(32):4663-71.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.05.048>
21. Buchan SA, Seo CY, Johnson C, Alley S, Kwong JC, Nasreen S, *et al.* Epidemiology of myocarditis and pericarditis following mRNA vaccination by vaccine product, schedule, and interdose interval among adolescents and adults in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open* 2022;5(6):e2218505.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.18505>
22. Husby A, Hansen JV, Fosbøl E, Thieson EM, Madsen M, Thomsen RW, *et al.* SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. *BMJ* 2021;375:e068665.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-068665>
23. Goddard K, Lewis N, Fireman B, Weintraub E, Shimabukuro T, Zerbo O, *et al.* Risk of myocarditis and pericarditis following BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccination. *Vaccine* 2022;40(35):5153-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.07.007>
24. Wong HL, Hu M, Zhou CK, Lloyd PC, Amend KL, Beachler DC, *et al.* Risk of myocarditis and pericarditis after the COVID-19 mRNA vaccination in the USA: a cohort study in claims databases. *Lancet* 2022;399(10342):2191-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00791-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00791-7)
25. Dickerman BA, Madenci AL, Gerlovin H, Kurgansky KE, Wise JK, Figueroa Muñoz MJ, *et al.* Comparative safety of BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines in a nationwide cohort of US veterans. *JAMA Intern Med* 2022;182(7):739-46.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.2109>
26. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins COVID-19. Actualisation au 28/07/2022. Saint-Denis: ANSM; 2022.
<https://ansm.sante.fr/uploads/2022/08/01/20220801-covid-19-vaccins-fiche-de-synthese-28072022.pdf>
27. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Chez les personnes de 80 ans ou plus, le deuxième rappel protège contre l'infection et les formes sévères de Covid-19, mais cette protection s'érode dans le temps comme pour les autres doses 22 juillet 2022 [En ligne] 2022.
<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/communique-de-presse/chez-les-personnes-de-80-ans-ou-plus-le-deuxieme-rappel-protège-contre>
28. Cohen MJ, Oster Y, Moses AE, Spitzer A, Benenson S. Association of receiving a fourth dose of the BNT162b vaccine with SARS-CoV-2 infection among health care workers in Israel. *JAMA Netw Open* 2022;5(8):e2224657.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.24657>
29. Santé publique France. Description des principales caractéristiques des cas graves de COVID-19 admis en réanimation sur deux périodes (variant Delta du 02 juillet 2021 au 17 février 2022 et variant Omicron du 1er mai au 26 juillet 2022) signalés en France dans le cadre du réseau sentinelle de surveillance des cas graves. [En ligne] 2022.
30. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner
31. UK Health Security Agency. First bivalent COVID-19 booster vaccine approved by UK medicines regulator, 15 august 2022. London: UKHSA; 2022.
<https://www.gov.uk/government/news/first-bivalent-covid-19-booster-vaccine-approved-by-uk-medicines-regulator>
32. Swissmedic. Swissmedic autorise le premier vaccin de rappel bivalent contre le COVID-19 en Suisse, 29 août 2022 [En ligne]. Berne: Swissmedic; 2022.
<https://www.admin.ch/gov/fr/accueil/documentation/communiqués.msg-id-90105.html>
33. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Moderna, Pfizer-BioNTech Bivalent COVID-19 Vaccines for Use as a Booster Dose, august 31, 2022. Silver Spring: FDA; 2022.
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-takes-multiple-actions-expand-use-pfizer-biontech-covid-19-vaccine>
34. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Recommandations sur l'utilisation des vaccins à ARNm bivalents contre la COVID-19 contenant le variant Omicron. Une déclaration du comité consultatif (DCC) Ottawa: Agence de santé publique du Canada; 2022.
<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommandations-utilisation-vaccins-arnm-bivalents-contre-covid-19-contenant-variant-omicron.pdf>

35. European Medicines Agency. First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU [01/09/22] [En ligne] 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-adapted-covid-19-booster-vaccines-recommended-approval-eu>

36. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19: recommendations on use of adapted

vaccines [6 september]. 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/covid-19-recommendations-use-adapted-vaccines>

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARNm	Acide ribonucléique messenger
CTV	Commission technique des vaccinations
EI	Evènement indésirable
EIG	Evènement indésirable grave
EIIS	Evènement indésirable d'intérêt spécial
HAS	Haute Autorité de santé
IC	Intervalle de confiance
MGT	Moyenne géométrique des titres d'anticorps
PRAC	Comité européen d'évaluation des risques en pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SESPEV	Service évaluation en santé publique et évaluation des vaccins
TSC	Taux de séroconversion

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

