

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

élasoméran (monovalent),
élasoméran/davésoméran (bivalent)
andusoméran (monovalent)

SPIKEVAX,

dispersion injectable et dispersion injectable en seringue
préremplie

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 20 septembre 2023

- COVID-19
- Adulte (> 30 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, dans le cadre de la primovaccination et du rappel, chez les adultes de plus de 30 ans, selon les recommandations en vigueur de la HAS.

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission de la transparence considère que SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur. Il doit être utilisé pour la primovaccination et le rappel chez les sujets âgés de plus de 30 ans, en particulier chez les sujets à risque de forme grave de la COVID-19, pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités sont susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - du besoin médical persistant de disposer de vaccins dans la prévention des infections à SARS-CoV-2 en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique et de l'émergence régulière de nouveaux variants ; - des données prises en compte par les recommandations en vigueur de la HAS, à savoir : - de la démonstration versus placebo de l'efficacité du vaccin SPIKEVAX monovalent original (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la

COVID-19) sur la réduction du nombre de cas de COVID-19 symptomatiques, y compris chez les patients de plus de 65 ans avec une efficacité vaccinale de 94,1%, IC95% = [89,3 ; 96,8] en primovaccination chez 30 415 sujets adultes (étude COVE P301, de phase III),

- des données d'immunogénicité obtenues avec les différents variants en primo-vaccination et en rappel prises en compte pour établir les recommandations vaccinales en vigueur,
- des données observationnelles issues des études en vie réelle qui confortent les résultats en termes d'hospitalisations et de décès en primo-vaccination et en rappel notamment en France,
- des données de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie qui ont permis d'identifier un risque de myocardite plus élevé chez les sujets de moins de 30 ans et d'exclure cette population des recommandations de la HAS ;
- des nouvelles données versées dans le dossier qui, à ce jour, n'ont pas fait l'objet d'une actualisation des recommandations vaccinales ;

et malgré :

- l'absence de nouvelles données cliniques d'efficacité en complément des données d'immunogénicité disponibles ;
- les points particuliers en matière de tolérance, tels que les troubles menstruels, le syndrome de Parsonage-Turner, la surdité, l'hypertension artérielle et des maladies auto-immunes faisant l'objet d'une surveillance par l'ANSM dans le cadre de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 ;
- des incertitudes à long terme, notamment sur la durée de protection conférée ;

La Commission considère que SPIKEVAX (vaccin à ARNm (  nucléoside modifié) contre la COVID-19) apporte une amélioration du service médical rendu **IMPORTANTE (ASMR II)** pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, dans le cadre de la primovaccination et du rappel, chez les adultes de plus de 30 ans, et selon les recommandations nationales en vigueur.

Population cible	La population cible peut être estimée à environ 22,7 millions de sujets .
Recommandations particulières	<p>La Commission souligne que l'efficacité de cette stratégie de prévention est conditionnée par l'obtention d'une couverture vaccinale la plus élevée possible et par l'évolution de l'épidémiologie.</p> <p>La Commission rappelle que la mise en œuvre des vaccins anti-COVID-19 ne dispense pas les patients du respect des mesures barrières et de distanciation physique dans le cadre de la lutte contre la COVID-19.</p>

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité et d'immunogénicité issues des recommandations en vigueur	15
3.3 Profil de tolérance	22
3.4 Données d'utilisation	26
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	26
3.6 Programme d'études	26
4. Discussion	28
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	29
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	29
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	30
5.3 Service Médical Rendu	30
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	31
5.5 Population cible	32
5.6 Demande de données	33
5.7 Autres recommandations de la Commission	33
6. Annexes	34
6.1 Recommandations de la HAS	34
6.2 Résumé des données en vie réelle soumises par le laboratoire	35

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

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

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 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Elasméran (monovalent) – Elasméran/davésoméran (bivalent) – Andusoméran (monovalent) <p>Code ATC : J07BX03</p> <p>SPIKEVAX, 100 µg, dispersion injectable</p> <ul style="list-style-type: none"> – Boîte de 10 flacons multidoses de 5 mL (100 doses) (CIP : 34009 302 195 5 3) <p>SPIKEVAX bivalent Original/Omicron BA.4-5, 50 µg, dispersion injectable et dispersion injectable en seringue préremplie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Boîte de 10 flacons multidoses de 2,5 mL (50 doses) (CIP : 34009 302 640 4 1) – Boîte de 10 flacons unidoses de 0,5 mL, (10 doses) (CIP : 34009 302 664 7 2) – Boîte de 10 seringues préremplies de 0,5 mL (10 doses) (CIP : 34009 302 690 0 8) <p>SPIKEVAX XBB.1.5, 50 µg, dispersion injectable et dispersion injectable en seringue préremplie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Flacon (verre) – 0,5 mL (1 dose) – Boîte de 1 flacon unidose (1 dose) (CIP : 34009 302 755 9 7) – Flacon (verre) – 0,5 mL (1 dose) – Boîte de 10 flacons unidose (10 doses) (CIP : 34009 302 756 1 0) – Seringue préremplie (polymère d'oléfine cyclique) – 0,5 mL (1 dose) – Boîte de 1 seringue préremplie (1 dose) (CIP : 34009 302 756 2 7) – Seringue préremplie (polymère d'oléfine cyclique) – 0,5 mL (1 dose) – Boîte de 10 seringues préremplies (10 doses) (CIP : 34009 302 756 3 4)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	MODERNA
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM :</p> <p>SPIKEVAX est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 mois et plus.</p> <p>SPIKEVAX bivalent Original/Omicron BA.4-5 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 qui ont déjà reçu au moins un schéma de primovaccination contre la COVID-19.</p> <p>SPIKEVAX XBB.1.5 est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 mois et plus.</p> <p>L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.</p> <p>Périmètre de l'indication concerné par la demande :</p>

	<p>Primovaccination des sujets âgés de plus de 30 ans, en particulier chez les personnes à risque de forme grave de la COVID-19 conformément à la stratégie vaccinale recommandée,</p> <p>Rappel vaccinal chez les sujets de plus de 30 ans éligibles au rappel, pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2.</p> <p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM qui stipule que l'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.</p>
<p>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</p>	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 06/01/2021</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <p>23/07/2021 : Extension d'indication (EI) de SPIKEVAX monovalent chez les personnes âgées de 12 ans et plus</p> <p>29/10/2021 : EI de SPIKEVAX monovalent en rappel (50 µg) chez les personnes âgées de 18 ans et plus</p> <p>03/03/2022 : EI de SPIKEVAX monovalent chez les personnes âgées de 6 ans et plus</p> <p>03/03/2022 : EI de SPIKEVAX monovalent en rappel (50 µg) chez les personnes âgées de 18 ans et plus quel que soit le vaccin utilisé en primovaccination complète</p> <p>01/09/2022 : EI de SPIKEVAX bivalent BA.1 en rappel (50 µg) chez les personnes âgées de 12 ans et plus</p> <p>20/10/2022 : EI de SPIKEVAX bivalent BA.4-5 en rappel (50 µg) chez les personnes âgées de 12 ans et plus</p> <p>20/10/2022 : EI de SPIKEVAX monovalent chez les personnes âgées de 6 mois et plus</p> <p>16/08/2022 : EI de SPIKEVAX monovalent en rappel (50 µg) chez les personnes âgées de 12 ans et plus</p> <p>19/12/2022 : EI de SPIKEVAX monovalent en rappel chez les personnes âgées de 6 mois et plus</p> <p>19/12/2022 : EI de SPIKEVAX bivalent BA.1 en rappel (50 µg) chez les personnes âgées de 6 ans et plus</p> <p>14/09/2023 : EI de SPIKEVAX monovalent XBB.1.5 (50 µg) chez les personnes âgées de 6 mois et plus</p> <p>SPIKEVAX a reçu à l'origine une AMM conditionnelle qui a été levée le 3 octobre 2022.</p> <p>SPIKEVAX fait l'objet d'un Plan de Gestion du Risque (PGR) dans le cadre de la procédure d'AMM européenne. (cf. paragraphe 10.4.2.).</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui</p>
<p>Conditions et statuts</p>	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <p>– Liste I</p>
<p>Posologie dans l'indication évaluée</p>	<p>Cf. rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP</p>

Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19.
Mécanisme d'action	<p>SPIKEVAX (élasoméran) contient un ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. L'ARNm code la protéine Spike de pleine longueur du SARS-CoV-2, modifiée par 2 substitutions de proline dans le domaine de répétition d'heptades 1 (S-2P) pour stabiliser la protéine Spike dans sa conformation de pré-fusion. 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 répliquatif, 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.</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>→ AMM aux Etats-Unis</p> <ul style="list-style-type: none"> – SPIKEVAX monovalent est autorisé en primovaccination de 2 doses en prévention de la COVID-19 chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Il est également autorisé pour une utilisation d'urgence : <ul style="list-style-type: none"> • en primovaccination de 2 doses chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans • en 3^{ème} dose de la primovaccination chez les personnes âgées de 12 et plus présentant certains types d'immunodépression – SPIKEVAX monovalent est autorisé pour une utilisation d'urgence en prévention de la COVID-19 : <ul style="list-style-type: none"> • en primovaccination de 2 doses chez les personnes âgées de 6 mois et plus • en 3^{ème} dose de la primovaccination chez les personnes âgées de 6 mois et plus présentant certains types d'immunodépression – SPIKEVAX bivalent est autorisé en dose unique de rappel en prévention de la COVID-19, au moins 2 mois après : <ul style="list-style-type: none"> • une primovaccination complète avec SPIKEVAX monovalent chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, ou • une primovaccination complète avec SPIKEVAX monovalent chez les personnes âgées de 6 ans et plus, ou • l'administration de la dose de rappel la plus récente avec n'importe quel vaccin COVID-19 monovalent autorisé ou approuvé chez les personnes âgées de 6 ans et plus. <p>→ Prise en charge dans l'Union européenne</p> <p>À ce jour, le vaccin SPIKEVAX bivalent ARNm-1273.222 BA.4-5 est pris en charge dans le cadre d'une gestion pandémique (stock d'état) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Allemagne : chez les adultes de ≥ 30 ans + AMM pédiatrique (6-11 ans) – Belgique : chez les adultes de ≥ 65 ans, personnes immunodéprimées, femmes enceintes – Espagne : chez les ≥ 60 ans – Italie : chez les ≥ 60 ans – Pays-Bas : chez les ≥ 45 ans

	<ul style="list-style-type: none"> – Royaume-Uni : AMM (1er et 2ème rappel) ; rappel de printemps chez les ≥ 75 ans, résidents d'établissement de soins, personnes immunodéprimées ≥ 12 ans – Suisse : ≥ 18 ans (1er et 2ème rappel), rappel de printemps chez les ≥ 65 ans et chez les personnes à haut risque de développer une forme grave.
Évaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : Date d'examen et d'adoption : 20 septembre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie

La maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital principalement dans sa forme grave, par la suite de complications. Il s'agit d'un problème majeur de santé publique de portée mondiale en raison de son caractère de contagiosité, de gravité, et de l'impact sur l'organisation du système de santé, en particulier les unités de soins intensifs.

Depuis l'émergence de la pandémie à COVID-19 en 2020, des variants préoccupants du SARS-CoV-2 ont émergé dans plusieurs régions du monde : B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.427/B.1.429 (Epsilon), B.1.617.2 (Delta), B.1.1.529 (Omicron) et ses sous-lignages. Le variant Omicron se caractérise par une forte transmissibilité (supérieure à celle du variant Delta), ainsi qu'une sévérité moins importante que les variants préoccupants l'ayant précédé comme lignage majoritaire depuis le début de l'épidémie. Celles-ci seraient sensiblement les mêmes qu'il s'agisse du sous-lignage BA.1 ou des sous-lignages BA.4 et BA.5¹.

En semaine 21 (22 au 28 mai 2023), selon les données de SPF, les indicateurs virologiques (à partir des données SI-DEP) se sont stabilisés dans un contexte de taux de dépistage très bas. Les passages aux urgences se sont également stabilisés et les nouvelles hospitalisations ont continué de diminuer.

À la suite de la suspension de la transmission des résultats de tests COVID-19 dans SI-DEP par certains laboratoires de biologie médicale privés, le taux d'incidence et le taux de dépistage sont sous-estimés à compter du 30 octobre 2022 ; les valeurs du taux de positivité et du R effectif sont aussi affectées. Les équipes de Santé publique France ont continué à se mobiliser pour assurer la continuité du suivi de l'épidémie, sur la base des autres sources constitutives de cette surveillance, qui ne sont pas impactées. En France métropolitaine, le recombinant XBB.1.5 reste le variant le plus détecté mais semble commencer à diminuer : il représentait 45 % des séquences interprétables dans l'enquête Flash S19 (09/05/2023, sur la base de 474 séquences interprétables) contre 47 % au cours de l'enquête Flash S18 (02/05/2023, sur la base de 795 séquences interprétables). La détection de XBB.1.16 est en augmentation, avec 6 % des séquences interprétables dans l'enquête Flash S19-2023 (vs 3 % pour Flash S18). Parmi l'ensemble des variants classés VUM, XBB.1.9 se stabilise autour de 30 % (28 % pour Flash S19 vs 29 % pour Flash S18)². Il est à noter que les données de l'enquête Flash S19 sont non consolidées et doivent être interprétées avec prudence.

¹ Shrestha LB et al. Evolution of the SARS-CoV-2 omicron variants BA.1 to BA.5: Implications for immune escape and transmission. Rev Med Virol. 2022 Jul 20:e2381.

² Santé Publique France. COVID-19 : Point épidémiologique hebdomadaire / N°140 / Situation au 31 mai 2023. Disponible sur : [COVID-19 : point épidémiologique du 31 mai 2023 \(santepubliquefrance.fr\)](https://www.santepubliquefrance.fr/fr/covid-19-point-epidemiologique-du-31-mai-2023) [Consulté le 18/08/2023].

2.2 Prise en charge actuelle

Depuis 2023, la stratégie n'est plus une recommandation généralisée de vaccination ; elle repose dorénavant sur une recommandation de vaccination des sujets à risque de forme grave de la maladie (cf. rubrique 5.1).

Un message DGS-Urgent³ datant du 25 avril 2023 a défini la stratégie de vaccination contre le COVID-19 pour l'année 2023, à savoir notamment :

- Une campagne de rappel au printemps destinée à protéger les plus fragiles ;
- Une campagne de rappel à l'automne sur le modèle de la vaccination antigrippale ; le délai à respecter après la dernière injection ou infection étant de 6 mois, et ce, quel que soit l'âge de la personne et le rang de rappel.

Le 15 septembre 2023, un DGS-Urgent⁴ recommande l'accès au rappel vaccinal dès que possible par le nouveau vaccin pour les populations les plus fragiles tout en maintenant le principe d'une vaccination concomitante anti grippe et COVID-19 prévue à partir du 17 octobre 2023 pour toutes les personnes ciblées n'ayant pu se faire vacciner plus tôt.

Les cibles de la campagne de vaccination contre le COVID-19 citées sont les suivantes :

- Toutes les personnes âgées de 65 ans et plus ;
- Les personnes, âgées de plus de 6 mois, atteintes de comorbidités ayant un risque plus élevé de forme grave de la maladie (hypertension artérielle compliquée, problèmes cardiaques, vasculaires, hépatiques, rénaux, pulmonaires, diabète, obésité, cancers, personnes transplantées, personnes atteintes de trisomie 21 ou de troubles psychiatriques ou de démence) ;
- Les personnes immunodéprimées ;
- Les femmes enceintes ;
- Les résidents en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) et unités de soins de longue durée (USLD) ;
- Les personnes à très haut risque de forme grave selon chaque situation médicale individuelle et dans le cadre d'une décision partagée avec les équipes soignantes ;
- Les personnes vivant dans l'entourage ou en contacts réguliers avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables, y compris les professionnels des secteurs sanitaire et médicosocial.

Ces populations sont éligibles à partir de 6 mois après leur dernière infection ou injection de vaccin contre le COVID-19. Ce délai est réduit à 3 mois pour les personnes immunodéprimées, qui deviennent ainsi éligibles, 3 mois après leur dernière injection, en raison même de leur déficit immunitaire responsable d'un taux plus faible et d'un déclin plus rapide des anticorps protecteurs. Pour ces personnes, la vaccination contre le COVID-19 est très fortement recommandée, néanmoins toute personne souhaitant se faire vacciner, même si elle ne fait pas partie de la cible, peut recevoir une injection contre le COVID-19. Pour cette campagne, des vaccins adaptés au variant XBB.1.5 seront utilisés préférentiellement.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les vaccins suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation c'est à dire dans le cadre des recommandations en vigueur :

³ Ministère de la santé et de la prévention. DGS-Urgent. TITRE : COVID-19 : RECOMMANDATIONS VACCINALES POUR L'ANNEE 2023. RÉFÉRENCE : DGS-URGENT N°2023-07. 25/04/2023

⁴ Ministère de la santé et de la prévention. DGS-Urgent. TITRE : COVID-19 : RECOMMANDATIONS VACCINALES POUR L'ANNEE 2023. RÉFÉRENCE : DGS-URGENT N°2023-17. 19/09/2023

Tableau 1. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Vaccin à ARNm				
COMIRNATY (tozinameran) <i>Pfizer & BioNTech</i> COMIRNATY bivalent Original /Omicron BA.1 (tozinameran / riltozinameran) <i>Pfizer & BioNTech</i> COMIRNATY bivalent Original /Omicron BA.4-5 (tozinameran / famtozinameran) <i>Pfizer & BioNTech</i> COMIRNATY XBB.1.5 (tozinameran / famtozinameran) <i>Pfizer & BioNTech</i>	Immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans et plus.	Non évalué par la CT	NA	NA
Vaccin contenant une version d'une protéine présente à la surface du SARS-CoV-2				
NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 + adjuvant Matrix-M) <i>Novavax</i>	Immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus.	Non évalué par la CT	NA	NA
VIDPREVTYN Beta (protéine Spike de SARS-CoV-2 + adjuvant AS03) <i>Sanofi Pasteur</i>	Rappel pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 chez les adultes ayant précédemment reçu un vaccin à ARNm ou à vecteur adénoviral contre la COVID-19.	Non évalué par la CT	NA	NA

➔ **Traitements non-médicamenteux**

Les comparateurs non médicamenteux sont les gestes barrières (distanciation sociale, port de masque) ou mesure d'isolement du patient ou du contact à risque.

2.3 Couverture du besoin médical

Compte tenu du caractère parfois grave de la COVID-19, de sa contagiosité et de l'impact sur l'organisation des soins, en particulier sur les unités de soins intensifs, il existe un besoin médical majeur à disposer de nouveaux vaccins ou stratégies vaccinales pour adapter l'efficacité vaccinale en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique des infections causées par le SARS-CoV-2, notamment chez les sujets à risque.

Il est à noter qu'à ce jour, les vaccins contre la COVID-19 sont pris en charge dans le cadre d'une gestion pandémique (stock d'état).

À ce titre, le vaccin SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) contribue au même titre que les autres vaccins disponibles et recommandés à la couverture du besoin médical identifié.

3. Synthèse des données

Dans le cas de l'examen continu, nommé « rolling review », mis en place par l'Agence européenne du médicament (EMA), les données ont été analysées au fur et à mesure de leur collecte pendant les études en cours. L'évaluation des demandes d'AMM des vaccins contre la COVID-19 a commencé dès que les premières données non cliniques ont été disponibles.

3.1 Données disponibles

Les principales données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles sont détaillées dans le RCP et dans les recommandations du collège de la HAS, relatives au vaccin SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) chez l'adulte. Il s'agit principalement des décisions suivantes :

- Décision du 7 janvier 2021⁵ du collège de la HAS portant adoption de la recommandation vaccinale intitulée « Stratégie de vaccination contre la COVID-19 – Place du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) » ;
- Décision du 5 novembre 2021⁶ du collège de la HAS portant adoption de la recommandation vaccinale intitulée « Stratégie de vaccination contre la COVID-19 – Place du vaccin à ARNm SPIKEVAX » ;
- Décision du 19 septembre 2022⁷ du collège de la HAS portant adoption du rapport intitulé « place du vaccin contre la COVID-19 SPIKEVAX bivalent Original/Omicron BA.1 » ;
- Décision du 27 octobre 2022⁸ du collège de la HAS portant adoption du rapport intitulé « Place du vaccin SPIKEVAX bivalent Original / Omicron BA.4/BA.5 (ARNm-1273.222) ».

Par ailleurs, le laboratoire a soumis de nouvelles données cliniques non prises en compte dans le cadre des recommandations officielles et nationales. En date de cet avis, les nouvelles données disponibles n'ont pas fait l'objet d'une actualisation de ces recommandations.

3.1.1 Données cliniques d'efficacité et d'immunogénicité

3.1.1.1 SPIKEVAX monovalent original

Les données soumises par le laboratoire sur le vaccin SPIKEVAX monovalent original (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) chez l'adulte reposent principalement sur

⁵ Haute Autorité de Santé (HAS) - Recommandation vaccinale - Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified).

⁶ Haute Autorité de Santé (HAS) - Recommandation vaccinale - Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin à ARNm SPIKEVAX - 5 novembre 2021.

⁷ Haute Autorité de Santé (HAS) - Recommandation vaccinale - Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.1 (ARNm-1273.214) - 19 septembre 2022.

⁸ Haute Autorité de Santé (HAS) - Recommandation vaccinale - Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin Spikevax bivalentOriginal / Omicron BA.4/BA.5 (ARNm-1273.222) - 27 octobre 2022.

les données des études cliniques suivantes prises en compte dans les recommandations de la HAS datant de février et novembre 2021 :

→ **Efficacité clinique en primovaccination :**

- **Étude de phase III (COVE P301, NCT04470427)^{9,10}**, randomisée contrôlée versus placebo, avec l'observateur en aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer chez 30 420 sujets adultes, la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité de SPIKEVAX monovalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) dosé à 100 µg (deux doses) ; les sujets immunodéprimés ou ayant reçu des immunosuppresseurs dans les 6 mois, ainsi que les femmes enceintes, ou les sujets ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2 ont été exclus sauf les sujets atteints d'une infection stable par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;

→ **Immunogénicité en dose de rappel :**

- **Étude de phase IIa (P201 partie B, NCT04405076)¹¹**, randomisée contrôlée versus placebo, en ouvert, de confirmation de dose. L'objectif de la partie B de l'étude P201 était d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité de la dose de rappel à 50 µg de SPIKEVAX monovalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) par rapport à un groupe contrôle issu de l'étude COVE P301 ;
- **Étude de phase I/II (DMID 21-0012, NCT04889209)¹²**, non randomisée, en ouvert dont l'objectif était d'évaluer la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité de SPIKEVAX monovalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) en dose de rappel à 100 µg.

3.1.1.2 SPIKEVAX bivalent

Les données soumises par le laboratoire sur les vaccins SPIKEVAX bivalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) reposent principalement sur les données des études suivantes prises en compte dans les recommandations de la HAS datant de septembre et octobre 2022 :

→ **Vaccin SPIKEVAX bivalent Original / Omicron BA.1 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) en dose de rappel :**

- **Étude P205 partie G**, de phase II/III, non randomisée, constituée de multiples cohortes enrôlées de manière séquentielle. L'objectif de l'étude P205 partie G était d'évaluer la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une 2^{ème} dose de rappel à 50 µg de SPIKEVAX bivalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) par rapport à celles d'une 2^{ème} dose de rappel à 50 µg de SPIKEVAX monovalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) évaluées dans l'étude **P205 partie F¹³**.

→ **Vaccin SPIKEVAX bivalent Original / Bêta (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) en dose de rappel :**

⁹ Baden, L.R., El Sahly, H.M., Essink, B., et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2021. 384(5): p. 403-416.

¹⁰ El Sahly, H.M., Baden, L.R., Essink, B., et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. N Engl J Med. 2021. 385(19): p. 1774-1785.

¹¹ Chu, L., Vrbicky, K., Montefiori, D., et al. Immune response to SARS-CoV-2 after a booster of mRNA-1273: an open-label phase 2 trial. Nat Med. 2022. 28(5): p. 1042-1049.

¹² Atmar, R.L., Lyke, K.E., Deming, M.E., et al. Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. N Engl J Med. 2022. 386(11): p. 1046-1057.

¹³ Chalkias, S., Harper, C., Vrbicky, K., et al. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. N Engl J Med. 2022. 387(14): p. 1279-1291.

- Les résultats de l'étude **P205 partie A**¹⁴, ayant évalué un autre vaccin bivalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19), dont l'objectif était d'évaluer la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité (6 mois après la 1^{ère} dose de rappel) d'une **1^{ère} dose de rappel de SPIKEVAX bivalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) par rapport à celles d'une 1^{ère} dose de rappel de SPIKEVAX monovalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19)** évaluées dans l'étude P201 partie B. C.

Le laboratoire a déposé de nouvelles données cliniques concernant les vaccins SPIKEVAX bivalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) n'ayant pas fait à ce jour l'objet d'une analyse par la CTV et de recommandations de la HAS :

→ **Vaccin SPIKEVAX bivalent Original / Omicron BA.1 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) en dose de rappel :**

- Des nouvelles données à la date du gel de la base du 6 juillet 2022 de l'étude P205 partie G ont été publiées ainsi qu'une nouvelle analyse d'immunogénicité contre le sous-variant Omicron BA.2.75 ; ces données n'ont pas été de nature à modifier les conclusions des recommandations de septembre 2022.
- Les résultats d'une étude randomisée de phase III réalisée au Royaume-Uni¹⁵ ayant évalué la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une **2^{ème} dose de rappel à 50 µg de SPIKEVAX bivalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) par rapport à celles d'une 2^{ème} dose de rappel à 50 µg de SPIKEVAX monovalent ((vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19)** ; cette étude datant de 2023 n'a pas fait l'objet d'une analyse par la CTV et n'est pas susceptible à ce jour de modifier les recommandations en vigueur.

→ **Vaccin SPIKEVAX bivalent Original / Omicron BA.4-5 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) en dose de rappel :**

- Les résultats de l'étude de phase II/III (**P205 partie H**)¹⁶, constituée de multiples cohortes enrôlées de manière séquentielle. L'objectif était d'évaluer la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une **2^{ème} dose de rappel à 50 µg de SPIKEVAX bivalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) par rapport à celles d'une 2^{ème} dose de rappel à 50 µg de SPIKEVAX monovalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19)** évaluées dans l'étude P205 partie F (cohorte 2).

3.1.1.3 SPIKEVAX monovalent Omicron XBB.1.5 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) : non évalué par la CTV

L'évaluation du vaccin SPIKEVAX monovalent Omicron XBB.1.5 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19), 50 µg repose essentiellement sur des données d'immunogénicité et de tolérance de l'étude **P205 partie J**¹⁷, partie de l'étude P205 de phase II/III constituée de multiples cohortes enrôlées de manière séquentielle. L'objectif de l'étude P205 partie J était d'évaluer la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité **d'une 3^{ème} dose de rappel à 50 µg de SPIKEVAX monovalent**

¹⁴ Données à ce jour non publiées.

¹⁵ Lee, I.T., Cosgrove, C.A., Moore, P., et al. A Randomized Trial Comparing Omicron-Containing Boosters with the Original Covid-19 Vaccine mRNA-1273 Pre-print. 2023.

¹⁶ Chalkias, S., Whatley, J., Eder, F., et al. Safety and Immunogenicity of Omicron BA.4/BA.5 Bivalent Vaccine Against Covid-19 Pre-print. 2023.

¹⁷ Données à ce jour non publiées.

Omicron XBB.1.5 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) ou du vaccin expérimental bivalent Omicron XBB.1.5 / Omicron BA.4-5 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19). Ces données n'ont pas fait à ce jour l'objet d'une analyse par la CTV et de recommandations par la HAS.

3.1.1.4 Données d'efficacité comparatives par rapport à COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19)

Il est à noter que le laboratoire a soumis des données cliniques comparant l'immunogénicité des vaccins SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) aux vaccins COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) :

- ➔ **Vaccin monovalent en primo-vaccination** : une étude¹⁸ randomisée, en ouvert, ayant étudié l'immunogénicité et la tolérance de SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) par rapport à COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) en 2nde dose de primovaccination chez les patients ≥ 18 ans ayant reçu une 1^{ère} dose de vaccin, réalisée en France entre mai et juillet 2021 (N = 414 sujets).
- ➔ **Vaccin monovalent en dose de rappel** : une étude de phase II¹⁹ randomisée, en aveugle ayant étudié l'immunogénicité et la tolérance de SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) par rapport à COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) en 2nde dose de rappel chez des patients ayant reçu une 1^{ère} dose de rappel de COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19), réalisée au Royaume-Uni en janvier 2022 (N = 166 sujets).

Ces données n'ont pas fait à ce jour l'objet d'une analyse par la CTV et de recommandations par la HAS. **Elles ne sont pas susceptibles à ce jour de modifier les recommandations en vigueur.**

3.1.2 Données observationnelles

3.1.2.1 Données d'efficacité en vie réelle

Les données en vie réelle des vaccins SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) soumises par le laboratoire sont les suivantes :

- ➔ **vingt-trois études observationnelles non comparatives ayant étudié l'efficacité des vaccins SPIKEVAX** monovalent et bivalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) :

¹⁸ Janssen, C., Cachanado, M., Ninove, L., et al. Immunogenicity and reactogenicity of heterologous and homologous mRNA-1273 and BNT162b2 vaccination: A multicenter non-inferiority randomized trial. *EClinicalMedicine*. 2022. 48: p. 101444.

¹⁹ Munro, A.P.S., Feng, S., Janani, L., et al. Safety, immunogenicity, and reactogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines given as fourth-dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 and a third dose of BNT162b2 (COV-BOOST): a multicentre, blinded, phase 2, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2022. 22(8): p. 1131-1141.

- quatre études, réalisées en France dont une étude en **primo vaccination**²⁰ et trois études en **dose de rappel**^{21,22,23} (vaccin monovalent) ;
- dix-neuf études réalisées hors France **en dose de rappel** (dont 11 avec le vaccin monovalent et 8 avec le vaccin bivalent) ;
- ➔ **sept études observationnelles ayant comparé l'efficacité des vaccins SPIKEVAX monovalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) aux vaccins COMIRNATY monovalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) (hors France) :**
 - une étude en primo-vaccination ;
 - six études en dose de rappel ;
- ➔ **une méta-analyse dont l'objectif était de comparer l'efficacité du vaccin SPIKEVAX monovalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19), 50 ou 100 µg, au vaccin COMIRNATY monovalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19), 30 µg chez les adultes immunodéprimés** ayant inclus 22 études (1 étude clinique randomisée et 21 études observationnelles) ; Cette méta-analyse est résumée en annexe. Ces données ne sont pas susceptibles à ce jour de modifier les recommandations en vigueur.

3.1.2.2 Données d'immunogénicité comparatives par rapport à COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) issues d'études observationnelles

Il est à noter que le laboratoire a soumis des données comparant l'immunogénicité des vaccins SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) aux vaccins COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) en primo-vaccination^{24,25} et en dose de rappel^{26,27}. Ces études sont résumées en annexe. Ces données n'ont pas fait à ce jour l'objet d'une analyse par la CTV et de recommandations par la HAS. **Elles ne sont pas susceptibles à ce jour de modifier les recommandations en vigueur.**

²⁰ Bouillon, K., Baricault, B., Botton, J., et al. Effectiveness of BNT162b2, mRNA-1273, and ChAdOx1-S vaccines against severe covid-19 outcomes in a nationwide mass vaccination setting: cohort study. *BMJ Medicine*. 2022. 1(1): p. e000104

²¹ Jabagi, M.J., Baricault, B., Botton, J., et al. EPI-PHARE - GIS ANSM - CNAM - Efficacité de la première dose de rappel des vaccins à ARN-messagers sur le risque d'hospitalisation pour COVID-19 en France durant la période du 15 septembre 2021 au 31 janvier 2022 : étude de cohorte parmi 37 millions de sujets doublement vaccinés 2022.

²² Semenzato, L., Botton, J., Le VU, S., et al. EPI-PHARE GIS ANSM - CNAM - Rapport d'étude du 21 février 2023 - Efficacité des doses de rappel vaccinal sur le risque d'hospitalisation pour COVID-19 en période de circulation des sous-lignées BA.4 et BA.5 du variant Omicron. 2023.

²³ Tamandjou, C., Auvigne, V., Schaeffer, J., et al. Effectiveness of second booster compared to first booster and protection conferred by previous SARS-CoV-2 infection against symptomatic Omicron BA.2 and BA.4/5 in France. *medRxiv*. 2023: p. 2023.01.11.23284137.

²⁴ Steensels, D., Pierlet, N., Penders, J., et al. Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response Following Vaccination With BNT162b2 and mRNA-1273. *Jama*. 2021. 326(15): p. 1533-1535.

²⁵ Haidar, G., Agha, M., Bilderback, A., et al. Prospective Evaluation of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccine Responses Across a Broad Spectrum of Immunocompromising Conditions: the COVID-19 Vaccination in the Immunocompromised Study (COVICS). *Clin Infect Dis*. 2022. 75(1): p. e630-e644.

²⁶ Gil-Manso, S., Carbonell, D., Pérez-Fernández, V.A., et al. Cellular and Humoral Responses Follow-up for 8 Months after Vaccination with mRNA-Based Anti-SARS-CoV-2 Vaccines. *Biomedicines*. 2022. 10(7): p. 1676.

²⁷ Kawashima, M., Saito, H., Nishiuchi, T., et al. Antibody and T-Cell Responses against SARS-CoV-2 after Booster Vaccination in Patients on Dialysis: A Prospective Observational Study. *Vaccines (Basel)*. 2023. 11(2).

3.2 Synthèse des données d'efficacité et d'immunogénicité issues des recommandations en vigueur

3.2.1 SPIKEVAX monovalent original (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) – Recommandation de la HAS du 18 février 2021

Pour établir ces recommandations, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- « **Les résultats des études cliniques** qui indiquent une efficacité vaccinale du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified)²⁸ sur la réduction du nombre de cas de COVID-19 symptomatiques, y compris chez les sujets de plus de 65 ans (suivi médian de 9 semaines). Les résultats de l'étude pivotale de phase III (Étude mRNA-1273-P301, essai COVE), contrôlée versus placebo, concluent à une efficacité de **94,1 %**, **IC95% = [89,3 ; 96,8]** sur la réduction du nombre de cas de COVID-19 symptomatiques, virologiquement confirmés, à compter du 14^{ème} jour après la seconde dose vaccinale, chez des sujets de 18 ans et plus, sans preuve sérologique et/ou virologique d'une infection antérieure au SARS-CoV-2 et ayant reçu les 2 injections.

Les analyses exploratoires montrent que le niveau d'efficacité vaccinale (EV) reste élevé en cas de présence de certaines comorbidités (avec une EV de 90,9%, IC95% [74,7 ; 96,7]), et chez les sujets âgés de 65 et plus avec une EV de 86,4 %, IC95% [61,4 ; 95,2].

Pour les personnes de 75 ans et plus, l'absence de cas COVID-19 dans le groupe vacciné (versus 7 cas dans le groupe placebo) ne permet pas de calculer un intervalle de confiance, cependant ce résultat est en faveur d'un maintien de l'efficacité vaccinale dans cette population.

Pour les sous-populations avec comorbidité, il est difficile de conclure, en raison d'un manque de puissance de l'essai et du faible effectif, à l'exception des personnes atteintes d'obésité sévère pour lesquels l'EV semble conservée avec une EV de 91,2%, IC95% [32,0 ; 98,9].

À ce stade, les données ne permettent pas de confirmer l'impact de la vaccination par le vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) sur les hospitalisations, les hospitalisations en unité de soins intensifs, ni de démontrer un impact sur la mortalité. Il est toutefois noté qu'aucun cas de forme sévère de COVID-19 n'a été rapporté dans le groupe vaccin versus 30 cas dans le groupe placebo, soit une estimation de l'EV contre les formes sévères de 100 % mais avec une borne inférieure d'IC95% non évaluable dans l'analyse per protocole.

L'évaluation de l'efficacité vaccinale chez les sujets asymptomatiques (prévention des infections asymptomatiques) faisait partie des critères de jugements secondaires selon le protocole. Toutefois, seule une analyse exploratoire non prévue au protocole, menée à 28 jours (après la première dose) a été fournie par le laboratoire. Cette analyse ne permet pas d'établir l'efficacité du vaccin sur la prévention des formes asymptomatiques de COVID-19, en l'absence de données plus probantes. Aucune donnée disponible ne permet de conclure sur la transmission du virus SARS-CoV-2 à ce stade.

- Les résultats de l'étude clinique de phase III qui indique un profil de tolérance du vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) globalement satisfaisant (suivi médian sur 2 mois) à la date d'analyse des données de l'étude.
- L'indication qui a été délivrée par l'AMM conditionnelle du vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) dans « l'immunisation active pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 18 ans et plus ».
- La stratégie de vaccination qui vise à réduire la morbi-mortalité attribuable à la maladie (hospitalisations, admissions en soins intensifs et décès) et à maintenir les activités du pays, et

²⁸ actuellement appelé SPIKEVAX

particulièrement le système de santé en période d'épidémie, en priorisant dans les premières phases de la campagne de vaccination les populations les plus à risque de formes graves et les plus exposées au risque d'infection, c'est-à-dire les populations associant notamment un âge élevé, des comorbidités et des conditions d'hébergement collectifs ainsi que les professionnels du secteur de la santé et du médico-social ».

3.2.2 SPIKEVAX monovalent original (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) – Recommandation de la HAS du 5 novembre 2021

Pour établir la place spécifique du vaccin SPIKEVAX monovalent original (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) dans la campagne de rappel, les recommandations de la HAS du 5 novembre 2021 ont pris en considération :

- Les **données d'immunobridging** qui ont comparé la réponse immunitaire observée 1 mois après l'administration d'un rappel (à 6 mois de la primovaccination) par le vaccin SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) 50 µg chez des sujets de plus de 18 ans issus de l'étude **P201 partie A (étude de phase II ayant évalué l'efficacité vaccinale de SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) en primovaccination), à la réponse observée chez les primovaccinés issus de l'essai de phase III P301**, 1 mois après l'administration de la seconde dose.
- Aucune donnée clinique n'était disponible sur l'efficacité de la dose de rappel sur les formes graves/sur la mortalité, ni sur l'infection ou la transmission virale dont les résultats ont été :
 - La réponse humorale mesurée par le rapport des MGT du groupe « dose de rappel » (P201 B) par rapport au groupe « contrôle » (P301) était de 1,7 et donc non-inférieure après une dose de rappel. La dose de rappel augmentait les titres d'anticorps neutralisants quel que soit le dosage administré à la primovaccination (50 ou 100 µg).
 - Concernant la différence entre les 2 groupes des pourcentages de sujets ayant eu une séroconversion (définie comme une augmentation d'au moins un facteur 4 des titres en anticorps neutralisants par rapport à la baseline), la non-infériorité de la dose de rappel par rapport au groupe contrôle n'a pas été satisfaite. Le pourcentage de sujets ayant eu une séroconversion était de 90,1 %, IC_{95%} [86,1 ; 93,3] dans le groupe dose de rappel et de 98,4 %, IC_{95%} [97,4 ; 99,1] dans le groupe contrôle.
Une analyse post-hoc a montré que les sujets ayant des titres en anticorps neutralisants plus faibles avant la dose de rappel avaient une probabilité plus grande d'obtenir une augmentation des titres d'anticorps neutralisants par un facteur 4 comparativement aux sujets ayant des titres plus élevés avant la dose de rappel. Le laboratoire indique que l'augmentation du niveau des titres d'anticorps neutralisants après la dose de rappel peut être influencée par rapport à leur niveau initial.
- **Les données complémentaires d'immunogénicité de l'étude de phase I/II DMID 21-0012** évaluant différents schémas hétérologues pour le rappel. Ces données ont montré qu'un rappel à 100 µg (administré à 12-20 semaines après la primovaccination) induit une augmentation de la MGT en anticorps neutralisants, mesurés à 15 jours de la dose de rappel, quel que soit le vaccin administré en primovaccination, SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19), COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) ou JANSSEN (vaccin contre la COVID-19 (Ad26.COV2-S [recombinant])).
Le taux était lié à la MGT en pré-rappel (plus élevée dans le groupe SPIKEVAX que dans les groupes JANSSEN ou COMIRNATY). Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait des faibles effectifs pour lesquels ces analyses ont été menées. Par ailleurs, l'essai clinique

dont les résultats ont été présentés prévoit d'autres schémas hétérologues, dont un avec un dosage à 50 µg (données non fournies par le laboratoire) ;

- **Les données de tolérance obtenues dans l'étude P201 B** qui a porté sur 344 sujets ayant reçu une dose de rappel de SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19), 50 µg et l'étude DMID 21-0012 sur 154 sujets ayant reçu une dose de rappel à 100 µg (plusieurs schémas hétérologues). Ces données ont montré un profil de tolérance du vaccin SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) globalement satisfaisant, généralement similaire à celui observé après l'administration de la 2^{ème} dose ;
- **Les données françaises de pharmacovigilance à date relatives à la primovaccination** par SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) 100 µg en post-utilisation, ont montré différents signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance et 3 signaux confirmés, pour l'hypertension artérielle, les réactions retardées (réactions locales douloureuses, érythémateuses, prurigineuses au site d'injection) et les myocardites/péricardites. Ces dernières sont survenues principalement chez des adolescents et de jeunes adultes, plus souvent chez les hommes que chez les femmes, plus souvent après la 2^{ème} dose du vaccin SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19), et généralement dans les 7 jours après la vaccination toute dose confondue. Les résultats d'une analyse comparative des cas de myocardites survenus après les vaccins SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) ou COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) ont suggéré que, dans une population de moins de 30 ans, SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) pourrait être associé à une fréquence plus élevée de myocardites, en particulier chez les hommes et après la 2^{ème} injection. Sur les données analysées, les délais de survenue sont plus courts pour SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) que pour COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19). À ce jour, il n'y a pas d'hypothèse validée pouvant expliquer cette différence ; la seule hypothèse évoquée serait la concentration plus élevée d'ARNm dans SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) sans que l'on puisse la retenir avec certitude ;
- **Les données françaises de pharmacovigilance sur la troisième dose** (D3 ou rappel) à 100 µg, n'ont pas montré de signal particulier, le recul est toutefois très limité avec 41 924 troisièmes doses (dose 3/dose de rappel) administrées à la date du 30 septembre 2021 ;
- **Les résultats de l'étude de pharmaco-épidémiologie (étude mise en œuvre par le GIS EPIPHARE)**, réalisée à partir des données du système national des données de santé (SNDS) qui ont montré que la vaccination contre la COVID-19 par les vaccins à ARNm (SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) 100 µg et COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19)) augmente globalement le risque de myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant la vaccination chez les personnes âgées de 12 à 50 ans. L'association de risque de myocardite apparaît plus marquée chez les hommes de moins de 30 ans en particulier au décours de la 2^{ème} dose de SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19). L'excès de risque après la 2^{ème} dose est moindre avec le vaccin COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) (27 cas pour un million de doses chez les hommes de 12-29 ans) comparativement au vaccin SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19), 100 µg (132 pour un million de doses chez les hommes de 12-29 ans). L'évolution clinique des cas de myocardite et de péricardite apparaît généralement favorable avec une durée de séjours de l'ordre de 2 à 4 jours en moyenne, aucun décès n'a été rapporté chez les personnes vaccinées hospitalisées pour une myocardite ou une péricardite.
- Les données de pharmacovigilance américaines issues du *Vaccine Safety Datalink* (VSD) ont montré chez les sujets âgés de 18 à 39 ans, aussi bien pour SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à

nucléoside modifié) contre la COVID-19) que pour COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19), un risque accru de myocardites/péricardites dans les 7 jours après la 2^{ème} dose et un risque relatif ajusté (RRa) de myocardites par SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) pour la population âgée de 18 à 39 ans significativement plus élevé par rapport au même risque par COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) dans les deux intervalles considérés (7 et 21 jours), après la 2^{ème} dose ou toute dose confondue, en incluant ou pas les cas de péricardite dans l'analyse. Dans les 7 jours après la 2^{ème} dose par SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) le RRa de myocardites (péricardites exclues) était de 2,24, IC_{95%} [1,00 ; 5,22] par rapport au risque par COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19). Avec SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19), un excès de 9,7 cas de myocardites dans les 7 jours par million de 2^{ème} dose était observé dans la même période par rapport à COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19). Il n'y avait pas de différence clinique claire entre les myocardites associées à l'un ou l'autre vaccin dans cette tranche d'âge : la durée de l'hospitalisation n'était pas supérieure à 1 journée dans la majorité des cas et aucun cas n'a été admis en soins intensifs.

3.2.3 SPIKEVAX bivalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19)

3.2.3.1 Original / Omicron BA.1 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) – Recommandation de la HAS du 19 septembre 2022

Selon la stratégie établie dans le rapport du 19 septembre 2022 portant sur la campagne vaccinale à l'automne et par la prédominance actuelle du sous-variant BA.5, les recommandations de la HAS ont pris en compte les données suivantes :

- « **L'étude P205-Partie G** dans laquelle les sujets, âgés de plus de 18 ans, ont reçu un **2^{ème} rappel avec le vaccin bivalent** Original / Omicron BA.1 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) (après 3 doses avec le vaccin SPIKEVAX monovalent ARNm-1273) et ont été comparés en matière d'immunogénicité aux sujets de **l'étude P205-Partie F**, âgés de plus de 18 ans, qui ont reçu un 2^{ème} rappel de vaccin avec le vaccin monovalent ARNm-1273 (après 3 doses avec le vaccin SPIKEVAX monovalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19)) ; Seuls les résultats intermédiaires 28 jours après la 2^{ème} dose de rappel sont disponibles ;
- **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 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) 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 2^{ème} 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 2^{ème} 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'IC_{95%} >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.
- **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 1^{ère} dose de rappel comparé à l'administration du vaccin monovalent ARNm-1273 en 1^{ère} dose de rappel (**étude P201- Partie B**) sont utilisés pour estimer la durée de l'immunogénicité (180 jours après la 1^{ère} dose de rappel).
- **Les données de tolérance montrant que :**
- Les événements indésirables (EI) locaux et systémiques les plus fréquemment retrouvés après injection du vaccin SPIKEVAX bivalent (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) en 2^{ème} dose de rappel ont été : 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 événements 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 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) en 2^{ème} 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 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) semble acceptable et comparable à celui du vaccin SPIKEVAX monovalent original (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19).
- **L'absence de données disponibles lors de l'élaboration des recommandations :**
- L'absence de données d'efficacité clinique en complément des données d'immunogénicité ;
 - 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 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) 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 à la suite d'une vaccination avec un vaccin à ARNm mais à une fréquence moins élevée qu'à la suite d'une infection au SARS-CoV-2 ;

- Les **conclusions du PRAC** de décembre 2021 faisant état d'un risque de myocardites et de péricardites plus élevé chez les jeunes hommes après l'administration des vaccins à ARNm, en particulier avec le vaccin SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) ;
- Le vaccin SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) 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 issues de l'étude observationnelle EPI-PHARE**, 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 2^{ème} 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 données israéliennes** sur l'efficacité d'une 4^{ème} dose du vaccin COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) obtenues à partir d'une **cohorte de professionnels de santé** ayant reçu leur 3^{ème} dose trois à six mois auparavant et qui évaluent l'efficacité contre les infections liées aux **variants Omicron à 65 %, IC_{95%} = [61 ; 68] dans 30 jours** qui suivent la vaccination et les données de la DREES 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 réanimation. Ces données confirment que les facteurs de risque de forme sévère préalablement identifiés par la HAS évoluent peu en contexte Omicron. Elles suggèrent également qu'en comparaison avec les patients hospitalisés à la suite d'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.

3.2.3.2 Original / Omicron BA.4/BA.5 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) – Recommandation de la HAS du 27 octobre 2022

Selon la stratégie établie dans le rapport du 27 octobre 2022 afin d'actualiser la stratégie vaccinale de rappel contre la COVID-19 à partir des données d'immunogénicité et de tolérance du vaccin bivalent SPIKEVAX Original/Omicron BA.4-BA.5 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19), les recommandations de la HAS ont pris en compte les données suivantes :

- **Les données d'immunogénicité précliniques montrant :**
 - La capacité neutralisante contre les virus BA.4/BA.5 et BA.1 du vaccin SPIKEVAX bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) administré en primovaccination, dans les **deux essais de neutralisation réalisés dans l'étude MOD-5282 chez la souris** ;

- Des titres d'anticorps neutralisants contre BA.4/BA.5 et BA.1 obtenus par le vaccin SPIKEVAX bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) administré en primovaccination plus élevés ou similaires aux titres d'anticorps neutralisants WA.1 et D614G obtenus par le vaccin monovalent Original dans l'étude MOD-5282 chez la souris ;
 - Des titres d'anticorps neutralisants contre BA.4/BA.5 et BA.1 induits par le vaccin SPIKEVAX bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) en dose de rappel significativement plus élevés que ceux induits par le vaccin monovalent Original ;
 - La réduction significativement plus importante de la charge virale dans les poumons, les fosses nasales et le liquide de lavage nasal par une dose de rappel par le vaccin SPIKEVAX bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) comparativement au témoin (UNFIX-01 ou PBS) après exposition au sous lignage BA.5 du variant Omicron lors d'une étude de *challenge* chez la souris ;
 - Le degré de protection contre l'infection par le BA.5 au niveau pulmonaire obtenu après une dose de rappel par le vaccin SPIKEVAX bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) significativement plus élevé que celui obtenu après administration du vaccin monovalent Original.
- **L'absence de données d'immunogénicité disponibles chez l'homme en date des recommandations ;**
 - **La bonne tolérance des vaccins à ARNm et les données de tolérance du vaccin SPIKEVAX bivalent original/BA.1 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) (étude P205 Partie G) :**
 - Les EI locaux et systémiques les plus fréquemment retrouvés après injection du vaccin SPIKEVAX bivalent original/BA.1 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) en deuxième dose de rappel ont été : 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 EIG après administration du vaccin SPIKEVAX bivalent original/BA.1 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) : 2 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 Original/BA.1 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) en 2^{ème} 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 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) semble acceptable et comparable à celui du vaccin SPIKEVAX monovalent original (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19).

3.2.4 SPIKEVAX monovalent Omicron XBB.1.5 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19)

Cette spécialité n'a pas fait l'objet d'un avis par la CTV et d'une recommandation par la HAS.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues du Plan de Gestion de Risques

SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) fait l'objet d'un Plan de Gestion du Risque (PGR) dans le cadre de la procédure d'AMM européenne.

La version en cours du PGR européen (version 6.3 en date du 06 décembre 2022).

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">– Myocardite– Péricardite
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">– Maladies aggravées associées à la vaccination incluant les maladies respiratoires aggravées associées à la vaccination
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">– Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement– Sécurité à long terme– Utilisation chez les sujets immunodéprimés– Interaction avec d'autres vaccins– Utilisation chez les sujets fragiles présentant un état de santé instable et des comorbidités (par ex. bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO), diabète, maladie neurologique chronique, troubles cardiovasculaires)– Utilisation chez les sujets présentant des troubles auto-immuns ou inflammatoires

3.3.2 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Adultes

La sécurité de SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) a été évaluée au cours d'une étude clinique de phase III, randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle, en cours, menée aux États-Unis et impliquant 30 351 participants âgés de 18 ans et plus, ayant reçu au moins une dose de SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) (n = 15 185) ou du placebo (n = 15 166) (NCT04470427). Au moment de la vaccination, l'âge moyen de la population était de 52 ans (extrêmes : 18 à 95) ; 22 831 (75,2 %) des participants avaient entre 18 et 64 ans et 7 520 (24,8 %) des participants avaient 65 ans et plus.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la **douleur au site d'injection (92 %)**, la **fatigue (70 %)**, les **céphalées (64,7 %)**, la **myalgie (61,5 %)**, l'**arthralgie (46,4 %)**, les **frissons (45,4 %)**, les **nausées/vomissements (23 %)**, l'**œdème/la sensibilité axillaire (19,8 %)**, la **fièvre (15,5 %)**, un **gonflement au site d'injection (14,7 %)** et la **rougeur (10 %)**. Les effets indésirables étaient habituellement d'intensité légère ou modérée et ont été résolus en quelques jours après la vaccination. Une moindre fréquence de la réactogénicité a été observée chez les sujets les plus âgés.

Globalement, une incidence plus élevée de certains effets indésirables a été observée dans les groupes d'âge plus jeunes : **l'incidence d'œdème/sensibilité axillaire, de fatigue, de céphalées, de myalgie, d'arthralgie, de frissons, de nausées/vomissements, et de fièvre était plus élevée chez les adultes âgés de 18 à < 65 ans par rapport à ceux âgés de 65 ans et plus.** Les réactions indésirables locales et systémiques ont été plus fréquemment rapportées après la dose 2 qu'après la dose 1.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est fondé sur les données générées dans plusieurs études cliniques contrôlées contre placebo :

- 30 351 adultes âgés de ≥ 18 ans
- 3 726 adolescents âgés de 12 à 17 ans
- 4 002 enfants âgés de 6 à 11 ans

- 6 388 enfants âgés de 6 mois à 5 ans
- et l'expérience post-commercialisation.

Les effets indésirables signalés sont énumérés selon les conventions de fréquences suivantes :

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

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2. Effets indésirables observés dans les études cliniques de SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) et dans le cadre de la surveillance après l'autorisation chez les enfants et les personnes âgées de 6 mois et plus

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Lymphadénopathie*
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Anaphylaxie Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Diminution de l'appétit†
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées Somnolence‡
	Peu fréquent	Vertiges
	Rare	Paralysie faciale périphérique aiguë‡ Hypoesthésie Paresthésie
Affections cardiaques	Très rare	Myocardite
		Péricardite
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées/vomissements
	Fréquent	Diarrhée
	Peu fréquent	Douleur abdominale§
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée
	Peu fréquent	Urticaire¶
	Indéterminée	Érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgie Arthralgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Indéterminée	Saignements menstruels abondants#
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection Fatigue Frissons

	Pyrexie Gonflement au site d'injection Érythème au site d'injection
Fréquent	Urticaire au site d'injection Rash au site d'injection Réaction retardée au site d'injection♣
Peu fréquent	Prurit au site d'injection
Rare	Gonflement du visage♥
Fréquence indéterminée	Gonflement important du membre ayant reçu la dose de vaccin

* La lymphadénopathie a été enregistrée en tant que lymphadénopathie axillaire du même côté que le site d'injection. D'autres ganglions lymphatiques (par exemple, cervicaux, supraclaviculaires) ont été affectés dans certains cas.

† Observés dans la population pédiatrique (patients âgés de 6 mois à 5 ans).

‡ Tout au long de la période suivie de la sécurité, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie faciale de Bell) a été signalée par trois participants du groupe recevant SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) et par un participant recevant le placebo. Chez les participants du groupe recevant le vaccin, cet effet est survenu à 22 jours, 28 jours et 32 jours après la deuxième dose.

§ Des douleurs abdominales ont été observées dans la population pédiatrique (6 à 11 ans) : 0,2 % dans le groupe SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) et 0 % dans le groupe placebo.

¶ Des cas d'urticaire d'apparition rapide (dans les jours suivant la vaccination) ou retardée (jusqu'à environ deux semaines après la vaccination) ont été observés.

La plupart des cas se sont révélés de nature non grave et temporaire.

♣ Le délai médian de survenue était de 9 jours après la première injection et de 11 jours après la deuxième injection. La durée médiane était de 4 jours après la première injection, et de 4 jours après la deuxième injection.

♥ Deux événements indésirables graves de gonflement du visage ont été observés chez des personnes vaccinées présentant des antécédents d'injection d'agents de comblement cosmétiques. La survenue du gonflement a été signalée au jour 1 et au jour 3 après la vaccination, respectivement.

Le profil de réactogénicité et de sécurité chez 343 sujets ayant reçu SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) qui étaient séropositifs au SARS-CoV-2 à la référence était comparable à celui des sujets séronégatifs au SARS-CoV-2 à la référence.

Adultes (dose de rappel)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) sont en cours d'évaluation dans une étude de phase II, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, de confirmation de dose, menée avec des participants de 18 ans et plus (NCT04405076). Dans cette étude, 198 participants ont reçu deux doses (0,5 ml, 100 microgrammes à 1 mois d'intervalle) du schéma de primovaccination SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19). Dans une phase en ouvert de cette étude, 167 de ces participants ont reçu une dose de rappel unique (0,25 ml, 50 microgrammes) au moins 6 mois après avoir reçu la deuxième dose de la primovaccination. Les effets indésirables apparus pour la dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) sont similaires à ceux observés après la deuxième dose de la primovaccination.

SPIKEVAX bivalent Original/Omicron BA.1 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) (dose de rappel)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité des doses de rappel de SPIKEVAX bivalent Original/Omicron BA.1 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) sont en cours d'évaluation dans une étude de phase II/III menée avec des participants de 18 ans et plus (mRNA-1273-P205). Dans cette étude, 437 participants ont reçu une dose de rappel SPIKEVAX bivalent Original/Omicron BA.1 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) 50 microgrammes et 377 participants ont reçu une dose de rappel SPIKEVAX original (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) 50 microgrammes.

Le profil de réactogénicité de SPIKEVAX bivalent Original/Omicron BA.1 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) était similaire à celui de la dose de rappel de SPIKEVAX original (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) administré en deuxième dose de rappel. La fréquence des effets indésirables observés après vaccination par SPIKEVAX bivalent Original/Omicron BA.1 (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) était également similaire à inférieure à celle observée après une première dose de rappel de SPIKEVAX original (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) (50 microgrammes) et à celle observée après la deuxième dose du schéma de primovaccination de SPIKEVAX original (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) (100 microgrammes). Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié.

Description de certains effets indésirables

Myocardite

Le risque accru de myocardite après vaccination par SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) est plus élevé chez les hommes jeunes (voir rubrique 4.4 du RCP).

L'excès de risque chez les hommes jeunes après la seconde dose de SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) a été évalué dans le cadre de deux grandes études pharmaco-épidémiologiques européennes. Une étude a montré qu'au cours d'une période de 7 jours suivant la seconde dose, on comptait environ 1,316 (IC_{95%} [1,299 ; 1,333]) cas supplémentaire de myocardite chez les hommes âgés de 12 à 29 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. Dans une autre étude, sur une période de 28 jours suivant la seconde dose, on comptait 1,88 cas supplémentaire de myocardite (IC_{95%} [0,956 ; 2,804]) chez les hommes âgés de 16 à 24 ans pour 10 000 personnes vaccinées par rapport à des personnes non exposées. »

3.3.3 Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 par l'ANSM²⁹

Les conclusions du rapport de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 ont été les suivantes :

« Sur la période du 26/08/2022 au 23/02/2023, 2531 nouveaux cas ont été déclarés (dont 653 cas graves ; 25,8%). L'analyse au global de ces cas ne montre pas d'éléments nouveaux par rapport aux analyses des périodes précédentes.

Points particuliers analysés :

- Troubles menstruels : toujours beaucoup de déclarations par les femmes elles-mêmes (23 % des cas graves reçus sur la période). Un point spécifique sur endométriose et ménopause précoce n'amène pas à faire émerger un signal mais la question des aménorrhées, troubles du cycle et des douleurs reste entière et renforce le signal déjà en cours en France sur la possible implication de la vaccination par SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) dans la survenue de ces troubles.
- Syndrome de Parsonage-Turner : peu de cas avec SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) mais ce syndrome est rare, difficile à diagnostiquer. Par ailleurs, les publications de cas à la clinique confirmée par le bilan et à la chronologie très évocatrice, en post vaccins ARNm ou adénovirus et post infection COVID-19, l'analyse de disproportionnalité, certes critiquable mais qui ajoute à la suspicion d'un rôle du vaccin anti-COVID-19 au

²⁹ ANSM. ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX VACCINS CONTRE LA COVID-19 : 26/08/2002-23/02/2023.

même titre que le rôle reconnu des vaccins antigrippaux dans la survenue de SPT, ne permettent certainement pas d'écarter ce signal potentiel.

- Surdité : l'analyse par un expert ORL et la mise à jour des données au 23/02/2023, confortent la possibilité de ce risque très rare, mais qui mérite attention afin de prendre en charge les patients le plus rapidement possible et de limiter les évolutions parfois définitives.
- Hypertension artérielle : ce signal, identifié dès les premières semaines d'utilisation des vaccins anti-COVID-19, reste actuel, avec un tableau dont la description ne varie pas depuis 2 ans et qui est bien caractérisé (dans les heures ou jours qui suivent, chez des patients avec ou sans antécédents d'HTA, nécessité d'adapter ou d'introduire un traitement antihypertenseur, quelques cas de réintroduction positive).
- Maladies auto-immunes inflammatoires : l'analyse à l'occasion d'un travail de thèse et la mise à jour au 23/02/2023 ne permet pas de mettre à jour un signal en général, ni sur une pathologie en particulier. Le risque de récidive post vaccin ne peut être écarté en raison de la plausibilité mécanistique d'un effet par l'inflammation et la réaction immunitaire engendrées par le vaccin, mais il n'apparaît pas de sur- risque avec le vaccin SPIKEVAX (vaccin à ARNm (  nucléoside modifié) contre la COVID-19).

Par ailleurs, l'analyse des autres cas reçus sur la période du rapport semestriel 18 ne permet pas l'identification de nouveaux signaux potentiels. Nous proposons une clôture de l'enquête dans son ensemble, et réouverture possible sur certains signaux potentiels si nécessaire. Retour à un suivi de pharmacovigilance de routine notamment par les cas marquants ».

3.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni au total 30 études observationnelles et une méta-analyse d'études observationnelles et un essai randomisé chez les adultes immunodéprimés, dont les résultats principaux ont été pris en compte par la CTV pour émettre leurs recommandations.

La synthèse de ces données sont présentées en annexes.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

SPIKEVAX (vaccin à ARNm (  nucléoside modifié) contre la COVID-19) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin en raison de l'existence d'alternatives vaccinales disponibles.

3.6 Programme d'études

 tudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
�tudes dans la population visée par la demande de remboursement		
mRNA-1273-P205	<i>A Phase 2/3 Study to Evaluate the Immunogenicity and Safety of mRNA Vaccine Boosters for SARS-CoV-2 Variants</i>	En cours
mRNA-1273-P301	<i>Phase 3, Randomized, Stratified, Observer-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older</i>	En cours

Study mRNA-1273-P304	<i>A Phase 3b, Open-Label, Safety and Immunogenicity Study of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Adult Solid Organ Transplant Recipients and Healthy Controls.</i>	En cours
mRNA-1273-P305	<i>A Phase 2/3, to evaluate the immunogenicity and safety of Omicron variant vaccines in comparison with mRNA-1273 (prototype) booster vaccine. Randomized, observer-blind, active-controlled, multicenter study</i>	En cours

Études dans la population de moins de 30 ans non concernée par la demande de remboursement

mRNA-1273-P203	<i>A Phase 2/3, Randomized, Observer-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Effectiveness of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Healthy Adolescents 12 to < 18 years of age</i>	En cours
mRNA-1273-P204	<i>Phase 2/3, two-part, open-label, dose-escalation, age de-escalation and subsequent randomized, observer-blind, placebo-controlled expansion study to evaluate the safety, tolerability, reactogenicity, and effectiveness of mRNA-1273 in healthy children 6 months to less than 12 years of age</i>	En cours
mRNA-1273-P206	<i>A Phase 2 study to evaluate the safety, tolerability, reactogenicity, and effectiveness of mRNA 1273.214 SARS-CoV-2 vaccine in participants aged 12 weeks to < 6 months. Two-part study (open-label [part 1] followed by observer-blind/randomized [part 2])</i>	En cours
mRNA-1273-P306	<i>An open-label Phase 3 study to evaluate the safety and immunogenicity of the mRNA-1273.214 vaccine for SARS-CoV-2 variants of concern, participants aged 6 months to 5 years of age.</i>	En cours

Études cliniques non-interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
----------------	-------------------	---------------------------

Études dans la population visée par la demande de remboursement

mRNA-1273-P901	<i>Prospective cohort study using electronic healthcare data from the Kaiser Permanente Southern California Integrated healthcare system to evaluate the vaccine effectiveness (VE) of Moderna COVID-19 vaccine in preventing COVID-19 diagnosis (symptomatic and asymptomatic) and severe COVID-19 disease (hospitalizations and mortality) in a large integrated healthcare system in the United States</i>	En cours
mRNA-1273-P902	<i>Pregnancy registry to descriptively characterize rates of pregnancy complications, pregnancy outcomes, and infant outcomes</i>	En cours
mRNA-1273-P903	<i>Enhanced pharmacovigilance study to provide additional evaluation of AESI (including myocarditis and pericarditis) and emerging validated safety signals. Secondary database analysis using retrospective analyses of prevaccination historical data as well as prospectively updating data during the vaccination period.</i>	En cours
mRNA-1273-P904	<i>Post- Authorization Active Surveillance Safety Study Using Secondary Data to Monitor Real-World Safety of the mRNA-1273 Vaccine in the EU.</i> <i>Secondary database analysis of observational data to estimate incidence rates of adverse events of special interest and other clinically significant events in cohorts of Moderna COVID-19 vaccine recipients in the EU.</i>	En cours
mRNA-1273-P905	<i>An observational study using routinely collected health data in five European countries to monitor safety of COVID-19 Vaccine Moderna in pregnancy. Secondary database analysis comparing birth prevalence of study outcomes for pregnancies with and without COVID-19 Vaccine Moderna exposure.</i>	En cours
mRNA-1273-P911	<i>Observational cohort study. This study will evaluate patients with myocarditis for up to 5 years to characterize the potential long-term outcomes of vaccine-associated myocarditis (VAM) compared to myocarditis not secondary to vaccination (non-vaccine myocarditis, NVM).</i>	En cours
mRNA-1273-P912	<i>Post-Marketing Surveillance Program: Use-Result Survey to collect Korean local data concerning adverse events.</i>	En cours

mRNA-1273-P915	<i>Post-Marketing Surveillance Program: uncontrolled observational cohort study to confirm the incidence of hypersensitivity reactions including shock and anaphylaxis observed after vaccination with Spikevax and to explore risk factors in persons with underlying diseases considered to be at high risk of aggravation of COVID-19.</i>	En cours
mRNA-1273-P916	<i>Post-Marketing Surveillance Program: uncontrolled observational cohort study to identify the incidence of specified adverse events in the acute phase observed after vaccination with Spikevax in subjects with underlying diseases considered to be at high risk of aggravation of COVID-19. Specified adverse events in the acute phase include fever, redness, swelling, pain, vomiting, diarrhea, headache, malaise, chills, myalgia, and arthralgia</i>	En cours
mRNA-1273-P917	<i>Post-Marketing Surveillance Program: uncontrolled observational cohort study to describe occurrence of non-acute hospitalization-associated serious events observed after vaccination with Spikevax in persons with underlying diseases considered to be at high risk of aggravation of COVID-19.</i>	En cours
mRNA-1273-P918	<i>Post-Marketing Surveillance Program: Use-Result Survey to collect Japanese local data concerning adverse events.</i>	En cours
mRNA-1273-P919	<i>Observational, retrospective cohort study using secondary healthcare data from the HealthCore Integrated Research Database (HIRD) to assess maternal and infant outcomes following exposure to Spikevax during pregnancy</i>	En cours
mRNA-1273-P920	<i>Post-marketing safety of Moderna Omicron-containing bivalent SARS-CoV-2 mRNA-1273 booster vaccines in the United States</i> <i>Observational, retrospective database study using cohort analyses for signal detection and self-controlled risk interval analysis methods for refinement of possible findings.</i>	En cours
mRNA-1273-P921	<i>Retrospective analysis of self-reported adverse events following vaccination using the National Vaccine Registry data (NVR) collected by the Saudi Ministry of Health (MoH). Exploration of additional potential data sources is ongoing.</i>	En cours
mRNA-1273-P922	<i>An Observational Study to Evaluate the Immunogenicity of a COVID-19 Bivalent Booster as the Second Booster Dose Against Omicron BA.4/5</i>	En cours
mRNA-1273-P924	<i>A Multi-Centre, Prospective, Observational Post-marketing Surveillance to Investigate the Long-term Safety of SPIKEVAX BIVALENT Under Routine Clinical Care in Korea</i>	En cours

4. Discussion

Au total, les données cliniques initiales avec le vaccin SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) ont montré une efficacité vaccinale sur la réduction du nombre de cas de COVID-19 symptomatiques, virologiquement confirmés, à compter du 14^{ème} jour après la seconde dose vaccinale, chez des sujets de 18 ans et plus (efficacité vaccinale versus placebo : 94,1 %, IC95% = [89,3 ; 96,8] dans l'étude de phase III P301, réalisée chez 30 415 sujets adultes). Par la suite les données d'immunogénicité ont permis d'adapter le schéma vaccinal selon les variants circulants (schéma posologique et formes bivalentes). Les données observationnelles nationales et internationales confortent l'efficacité sur la prévention des hospitalisations, admissions en unité de soin intensifs et les décès (cf annexe).

Sur la base des données d'efficacité vaccinale, d'immunogénicité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact de SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19), au même titre que les autres vaccins anti-SARS-CoV-2 disponibles, sur la morbi-mortalité, en particulier dans les infections par la souche de SARS-CoV-2 originale et ses variants préoccupants dont le variant Omicron. Cependant, les données d'immunogénicité étant uniquement disponibles à court terme, l'impact supplémentaire potentiel sur la protection et la mémoire

immunologique à long terme ne sont pas connues à ce jour. Aussi, étant donné les données de tolérance et les données épidémiologiques disponibles, la transposabilité des résultats des études sérologiques à la pratique clinique est limitée et la HAS réserve l'utilisation de ce vaccin aux personnes âgées de plus de 30 ans.

En conséquence, SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention de cette infection et de ses complications.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

En février 2023, dans l'objectif d'orienter les pouvoirs publics, la HAS a émis des recommandations relatives à l'anticipation des campagnes de vaccination en 2023³⁰.

Bien qu'il demeure impossible à ce stade de prédire précisément l'évolution du virus SARS-CoV-2, et en vue d'élaborer des recommandations de campagnes vaccinales en 2023, la HAS considère comme le plus probable le fait que la situation sanitaire en 2023 soit caractérisée par des reprises épidémiques périodiques causées par un variant proche des variants actuellement circulants.

Afin de conférer un niveau de protection vaccinale suffisant pour réduire la morbi-mortalité associée à la COVID-19 et donc de diminuer le nombre de décès et la survenue de forme grave nécessitant des hospitalisations, la HAS préconise de vacciner contre la COVID-19 à l'automne 2023 les personnes les plus à risque de forme grave de la maladie, en particulier :

- les personnes âgées de 65 ans et plus ;
- les nourrissons à partir de 6 mois, enfants, adolescents et adultes atteints de comorbidités ayant un risque plus élevé de forme grave de la maladie (hypertension artérielle compliquée, problèmes cardiaques, vasculaires, hépatiques, rénaux, pulmonaires, diabète, obésité, cancers, personnes transplantées, personnes atteintes de trisomie 21 ou de troubles psychiatriques ou de démence) ;
- les femmes enceintes ;
- les personnes immunodéprimées ;
- les personnes atteintes de toute autre comorbidité, en prenant en compte la situation médicale individuelle, dans le cadre d'une décision médicale partagée avec l'équipe soignante ;
- les personnes vivant dans l'entourage ou en contacts réguliers avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables, y compris les professionnels des secteurs sanitaire et médicosocial.

Pour des raisons de mobilisation et de logistique, la HAS recommande de coupler cette campagne de vaccination à celle de la grippe, et de considérer que la date de **début de la campagne contre la COVID-19 soit déterminée par la date de début de la vaccination contre la grippe saisonnière.**

Pour les personnes âgées de 80 ans et plus et les personnes immunodéprimées dont la protection immunitaire diminue plus rapidement dans le temps ainsi que pour toute personne à très haut risque

³⁰ Haute Autorité de Santé (HAS) - Recommandation vaccinale - Anticipation des campagnes de vaccination en 2023 - 23 février 2023

selon chaque situation médicale individuelle et dans le cadre d'une décision médicale partagée avec l'équipe soignante, la HAS recommande qu'ils puissent bénéficier d'une dose de rappel supplémentaire (en respectant un délai d'au moins six mois depuis la dernière dose ou infection).

Se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements prophylactiques et curatifs de la COVID-19.

→ **Dans le périmètre du remboursement :**

La Commission de la transparence considère que SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur. Il doit être utilisé pour la primovaccination et le rappel chez les sujets âgés de plus de 30 ans, en particulier chez les sujets à risque de forme grave de la COVID-19, pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2.

La Commission souligne que l'efficacité de cette stratégie de prévention est conditionnée par l'obtention d'une couverture vaccinale la plus élevée possible et par l'évolution de l'épidémiologie.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), le CCP est le vaccin recommandé dans les mêmes populations en primo-vaccination ou en rappel, au même stade de la stratégie de traitement, chez les sujets âgés de plus de 30 ans, éligibles au vaccin à ARNm, selon les recommandations nationales, à savoir le vaccin COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19).

5.3 Service Médical Rendu

- La maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital principalement dans sa forme grave, par la suite de complications. Elle peut également exister sous la forme de symptômes persistants au-delà de plusieurs mois (affection post-COVID-19). La COVID-19 est un problème majeur de santé publique de portée mondiale en raison de son caractère de contagiosité, de gravité, et de l'impact sur l'organisation du système de santé, en particulier les unités de soins intensifs.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important.
- L'alternative disponible est le vaccin COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19).
- SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

→ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- du caractère très fréquent des infections à SARS-CoV-2 pouvant être source de complications graves voire engager le pronostic vital ;
- de l'objectif de santé publique visant à réduire la morbidité et la mortalité de cette infection ;

- du fait que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les infections à SARS-CoV-2 et ses complications ;
- de la réponse au besoin médical identifié :
 - d'un impact supplémentaire attendu de la spécialité SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) sur la réduction de l'incidence des infections à SARS-CoV-2 et sur la morbi-mortalité associée au vu des données d'efficacité, d'immunogénicité et de tolérance disponibles,
 - d'un impact attendu supplémentaire de la vaccination sur l'organisation des soins ;

SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) est important pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, dans le cadre de la primovaccination et du rappel, chez les adultes de plus de 30 ans, selon les recommandations en vigueur de la HAS.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, dans le cadre de la primovaccination et du rappel, chez les adultes de plus de 30 ans, selon les recommandations en vigueur de la HAS et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical persistant de disposer de vaccins dans la prévention des infections à SARS-CoV-2 en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique et de l'émergence régulière de nouveaux variants ;
- des données prises en compte par les recommandations en vigueur de la HAS, à savoir :
 - de la démonstration versus placebo de l'efficacité du vaccin SPIKEVAX monovalent original (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) sur la réduction du nombre de cas de COVID-19 symptomatiques, y compris chez les patients de plus de 65 ans avec une efficacité vaccinale de 94,1%, IC95% = [89,3 ; 96,8] en primovaccination chez 30 415 sujets adultes (étude COVE P301, de phase III),
 - des données d'immunogénicité obtenues avec les différents variants en primo-vaccination et en rappel prises en compte pour établir les recommandations vaccinales en vigueur,
 - des données observationnelles issues des études en vie réelle qui confortent les résultats en termes d'hospitalisations et de décès en primo-vaccination et en rappel notamment en France,

- des données de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie qui ont permis d'identifier un risque de myocardite plus élevé chez les sujets de moins de 30 ans et d'exclure cette population des recommandations de la HAS ;
- des nouvelles données versées dans le dossier qui, à ce jour, n'ont pas fait l'objet d'une actualisation des recommandations vaccinales ;

et malgré :

- l'absence de nouvelles données cliniques d'efficacité en complément des données d'immunogénicité disponibles ;
- les points particuliers en matière de tolérance, tels que les troubles menstruels, le syndrome de Parsonage-Turner, la surdité, l'hypertension artérielle et des maladies auto-immunes faisant l'objet d'une surveillance par l'ANSM dans le cadre de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 ;
- des incertitudes à long terme, notamment sur la durée de protection conférée ;

la Commission considère que SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, dans le cadre de la primovaccination et du rappel, chez les adultes de plus de 30 ans, et selon les recommandations nationales en vigueur.

5.5 Population cible

Pour rappel, en France, la vaccination actuellement recommandée par la HAS pour la campagne vaccinale de rappel 2023 cible :

- les personnes âgées de 65 ans et plus ;
- les nourrissons à partir de 6 mois, enfants, adolescents et adultes atteints de comorbidités ayant un risque plus élevé de forme grave de la maladie (hypertension, problèmes cardiaques, vasculaires, hépatiques, rénaux, pulmonaires, diabète, obésité, cancers, personnes transplantées, personnes atteintes de trisomie 21 ou de troubles psychiatriques ou de démence) ;
- les femmes enceintes ;
- les personnes immunodéprimées ;
- les personnes atteintes de toute autre comorbidité, en prenant en compte la situation médicale individuelle, dans le cadre d'une décision médicale partagée avec l'équipe soignante ;
- les personnes vivant dans l'entourage ou en contacts réguliers avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables, y compris les professionnels des secteurs sanitaires et médicosociaux.

La population cible de SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) correspond aux personnes âgées de plus de 30 ans dans l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 conformément aux recommandations nationales en vigueur.

Selon les données de l'INSEE, la population des adultes de 30 ans et plus résidant en France métropolitaine au 1^{er} janvier 2022 **est d'environ 44 millions (64 % de la population française)**³¹.

³¹ Institut national de la statistique et des études économiques. Bilan démographique 2022. Pyramides des âges (Population totale par sexe et âge - France et France métropolitaine) au 1er janvier 2022. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6688661?sommaire=6686521> [Consulté le 09/09/2023].

L'estimation des effectifs des personnes relevant d'une vaccination en rappel par les vaccins SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) a été établie à partir de données de l'INSEE, de l'assurance maladie et de l'OCDE, est estimée à environ 22,7 millions de personnes :

- Personnes âgées de plus de 65 ans selon les données de l'INSEE : 14,3 millions ;
- Personnes âgées de plus de 30 ans et de moins de 65 ans avec un risque de forme sévère de COVID-19³² : 3,7 millions ;
- Entourage des personnes vulnérables de plus de 30 ans (y compris les professionnels des secteurs sanitaire et médicosocial : difficilement estimable (selon les données en 2021 de l'OCDE³³, environ 6 % de la population française étaient des professionnels de santé soit environ 4 millions) ;
- Femmes enceintes estimée à partir du nombre de naissances vivantes selon les données de l'INSEE³⁴: environ 0,7 millions.

La population cible peut être estimée à environ 22,7 millions de sujets.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission souligne que l'efficacité de cette stratégie de prévention est conditionnée par l'obtention d'une couverture vaccinale la plus élevée possible et par l'évolution de la situation épidémiologique avec l'émergence régulière de nouveaux variants.

La Commission rappelle que la mise en œuvre des vaccins anti-COVID-19 ne dispense pas les patients du respect des mesures barrières et de distanciation physique dans le cadre de la lutte contre la COVID-19.

³² L'assurance Maladie - Effectif, prévalence et caractéristiques des bénéficiaires d'une ALD - 2008 à 2021. 2023; Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/prevalence-beneficiaires-ald>.

³³ Organisation for Economic Co-opération and Development - OECD.Stat - Health Care Resources : Total health and social employment. 2023; Disponible sur: <https://stats.oecd.org/index.aspx?queryid=30169>

³⁴ INSEE - Démographie - Naissances vivantes - France métropolitaine. 2023; Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/000067677>.

6. Annexes

6.1 Recommandations de la HAS

- Décision du 7 janvier 2021 du collège de la HAS portant adoption de la recommandation vaccinale intitulée « Stratégie de vaccination contre la COVID-19 – Place du Vaccin **Moderna COVID-19** mRNA (nucleoside modified) » : [strategie de vaccination contre la covid-19 place du vaccin moderna covid-19 mrna nucleoside modifie 2021-02-26 17-55-48 757.pdf \(has-sante.fr\)](#)
- Décision du 23 février 2023 du collège de la HAS portant adoption de la recommandation vaccinale intitulée « Stratégie de vaccination contre la COVID-19 : **anticipation des campagnes de vaccination en 2023** » : [recommandation vaccinale anticipation des campagnes de vaccination 2023.pdf \(has-sante.fr\)](#)
- Décision du 5 novembre 2021 du collège de la HAS portant adoption de la recommandation vaccinale intitulée « Stratégie de vaccination contre la COVID-19 – Place du vaccin à ARNm **SPIKEVAX** » : [strategie de vaccination contre la covid 19 place du vaccin a arnm spikevax recommandation.pdf \(has-sante.fr\)](#)
- Décision du 19 septembre 2022 du collège de la HAS portant adoption du rapport intitulé « place du vaccin contre la COVID-19 SPIKEVAX **bivalent Original/Omicron BA.1** » : [rapport evaluation place du vaccin spikevax bivalent original.omicron ba.1 2022-09-20 13-47-47 119.pdf \(has-sante.fr\)](#)
- Décision du 27 octobre 2022 du collège de la HAS portant adoption du rapport intitulé « Place du vaccin SPIKEVAX **bivalent Original / Omicron BA.4/BA.5** (ARNm-1273.222) » : [rapport place du vaccin spikevax bivalent original omicron ba.4 ba.5 arnm-1273.222.pdf \(has-sante.fr\)](#)

6.2 Résumé des données en vie réelle soumises par le laboratoire

6.2.1 Données d'immunogénicité des vaccins SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) par rapport aux vaccins COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19)

Tableau 3. Résumé des études comparant l'immunogénicité des vaccins SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) par rapport aux vaccins COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19)

Etude	Pays	Méthodologie	Population	Période	Critères	Intervention	Résultats
Monovalent en primovaccination							
Steensels 2021	Belgique	Cohorte prospective	Professionnel de santé primovaccinés	27 avril – 20 mai 2021	Immunogénicité	SPIKEVAX vs COMIRNATY en primovaccination	La MGT d'anticorps neutralisants était de 3 836 U/mL [95% CI, 3 586 ; 4 104] pour SPIKEVAX et de 1 444 U/mL [95% CI, 1 350 ; 1 544] ; $p < 0,001$ pour COMIRNATY.
COVICS Haidar 2022	États-Unis	Cohorte prospective	Immunodéprimés N=1099 Professionnels de santé non immunodéprimés Primovaccinés N=172	14 avril-19 juillet 2021	Réponse humorale Séropositivité pour l'IgG au SARS-CoV-2 Taux d'anticorps Corrélation avec les titres d'anticorps neutralisants	SPIKEVAX, COMIRNATY ou vaccin à adénovirus en primovaccination	<p>La séropositivité est plus faible chez les participants immunodéprimés : Professionnels de santé 92,4%, transplantation 30,7%, cancer hématologiques (50%), conditions auto-immune (79,1%) et tumeurs solides (78,7%) et HIV (79,8%) ($p < 0,01$).</p> <p>Les facteurs associés à une faible séropositivité incluaient l'âge, une immunosuppression plus importante, le temps depuis la vaccination, la prise d'anticorps monoclonaux anti-CD20 et la vaccination avec COMIRNATY ou vaccin à adénovirus vs SPIKEVAX.</p> <p>Après ajustement, le taux d'anticorps moyen était : 10,24 (IC95% : [4,70 ; 15,78]) pour SPIKEVAX ; 5,25 (IC95% : [2,42–8,08]), $p < 0,001$ pour COMIRNATY ; et 1,82 (IC95% : [0,00 ; 3,91]), $p = 0,001$ pour le vaccin à adénovirus</p> <p>Les taux d'anticorps étaient fortement corrélés aux titres d'anticorps neutralisants (Spearman $r = 0,89$, $P < 0,0001$), mais chez les patients séropositifs avec un taux d'anticorps intermédiaire, les titres d'anticorps neutralisants étaient significativement plus faibles chez les participants immunodéprimés que chez les professionnels de santé</p>
Gil-Manso 2022	Espagne	Cohorte	Professionnels de santé SPIKEVAX n=783 COMIRNATY N=4 187	Février - Octobre 2021		SPIKEVAX vs COMIRNATY en primovaccination	SPIKEVAX et COMIRNATY ont induit une réponse immunitaire élevée en termes de niveau médian d'IgG à 30 jours (3,625.70 BAU/mL et 2,053.47 BAU/mL). Malgré un déclin de la réponse immunitaire après 6 mois, la réponse immunitaire était de 312,14 BAU/mL chez les participants vaccinés avec SPIKEVAX monovalent en primovaccination et avec 126,47 BAU/mL avec COMIRNATY quel que soit l'âge.

							Ratio de déclin médian SPIKEVAX VS COMIRNATY : 20-29 ans : 12,41 vs. 12,02) ; 30-39 ans : 15,06 vs. 13,00 ; 40-49 ans : 15,90 vs. 12,82 ; 50-59 ans : 14,16 vs. 10,91 ; et 60-69 ans (14,92 vs. 13,15).
Monovalent en rappel							
Kawashima 2023	Japon	Cohorte prospective	Dialysée Sans antécédents d'infection au SARS-CoV-19 N=58	Sept 2021 – mars 2022	Réponse humorale et cellulaire après un 1er rappel d'ARNm	SPIKEVAX, COMIRNATY	Titre médian d'anticorps IgG 16 jours après le 1er rappel : 3104,38 AU/mL dans le groupe COMIRNATY et 7209,13 AU/mL dans le groupe SPIKEVAX Immunité cellulaire positive à 61,9% dans le groupe COMIRNATY et à 100% dans le groupe SPIKEVAX

6.2.2 Données d'efficacité en vie réelle soumises par le laboratoire

Tableau 4. Résumé des études observationnelles françaises soutenant l'efficacité des vaccins SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19)

Étude	Méthodologie	Population	Période	Critères	Intervention	Résultats
ARNm monovalent - primovaccination						
EPI-PHARE Bouillon 2022	Cohorte	≥50 ans N=11 256 832 appariés	Delta	EV primovaccination/absence de vaccination	SPIKEVAX, COMIRNATY monovalent et VAXZEVRIA	EV comprise en 89 et 95% EV vis-à-vis du risque d'hospitalisation : SPIKEVAX 95% (IC95% : [93 ; 96]) / COMIRNATY 91% (IC95% : [91 ; 92]) EV vis-à-vis du risque de décès : SPIKEVAX 96% (IC95% : [92 ; 98]) ; COMIRNATY 91% (IC95% : [90 ; 93])
ARNm monovalent - rappel						
EPI-PHARE Jabaji 2022	Cohorte	≥ 18 ans N=37 258 768	Delta et Omicron	EV du 1er rappel vis-à-vis des hospitalisations	SPIKEVAX et COMIRNATY monovalent	EV du 1er rappel vis-à-vis des hospitalisations SPIKEVAX : 85% (IC95% : [84 ; 86]) / COMIRNATY 81% (IC95% : [81 ; 82])
EPI-PHARE Semenzato 2023	Étude cas témoins	≥ 12 ans N=38 839 cas appariés à 377 653 témoins non hospitalisés	Omicron BA.4-5	EV des vaccins à ARNm en rappel vis-à-vis du risque d'hospitalisation	ARNm monovalent	EV (par rapport à l'absence de vaccination) vis-à-vis du risque d'hospitalisation : 56% [IC 95% : 55% ; 57%] pour la 1ère dose de rappel et 75% [IC95% : 74 ; 76] pour les 2 et 3ème doses de rappel contre 45% [IC95% : 42% ; 47%] pour la primovaccination complète

						<p>EV additionnelle des ARNm en rappel vis-à-vis du risque d'hospitalisation par rapport à la primo-vaccination :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 69% [IC95% : 67 ; 71] dans les 2 premiers mois suivant l'injection, - 55% [IC95% : 53 ; 58] entre 2 et 4 mois, - 30% [IC95% : 26 ; 33] entre 4 et 6 mois - 22% [IC95% : 19 ; 25] après 6 mois (8,1 mois en moyenne) <p>EV additionnelle des vaccins monovalents 2ème rappel vs. 1er rappel : 44% [IC95% : 42 ; 46]</p>
Tamandjou 2023	Rétrospective test négatif	≥60 SARS-Cov-2 positif N=933 491	Omicron	EV relative 2ème rappel / 1er rappel	SPIKEVAX et COMIRNATY monovalent	EV relative : 1er rappel : 64% [IC95%: 60 - 68] ; 2ème rappel : 39% [IC95% : 38 ; 41]

Tableau 5. Résumé des études observationnelles internationales soutenant l'efficacité des vaccins SPIKEVAX monovalents (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) en rappel

Étude	Pays	Méthodologie	Population	Période	Critères	Intervention	Résultats
Butt 2022	Etats-Unis	Rétrospective	À risque N=462 950 appariés	Omicron	EV relative rappel/primovaccination	SPIKEVAX et COMIRNATY monovalent	<p>EV relative importante vis-à-vis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des hospitalisations : SPIKEVAX : 55% [IC95% : 46 ; 61] / COMIRNATY : 50% [IC95% : 41 ; 57] - de l'admission en soins intensifs ou de la survenue de décès SPIKEVAX : 72% [IC95% : 24 ; 90] / COMIRNATY 88% [IC95% : 68 ; 96]
Andrews 2022	Angleterre	Cas témoin test négatif	SARS-Cov-2 positif N=2 663 549	Delta et Omicron	EV relative contre Delta/ Omicron	SPIKEVAX, COMIRNATY monovalent et VAXZEVRIA	Protection limitée de la primovaccination (COMIRNATY VAXZEVRIA) contre une infection symptomatique due à Omicron. Un rappel avec un ARNm (SPIKEVAX ou COMIRNATY) augmente de façon importante cette protection mais elle diminue avec le temps.
VISION Network Ferdinands 2022	Etats-Unis	Etude cas-témoins test négatif	≥18 ans hospitalisés ou urgences SARS-Cov-2 positif N=893 461	Delta et Omicron	EV vis-à-vis de la Covid-19 sévère ou modérée après la primovaccination ou un 1er ou 2ème rappel par âge et statut d'immunosuppression	SPIKEVAX, COMIRNATY monovalent	<p>Contre Omicron :</p> <ul style="list-style-type: none"> - EV vis-à-vis des hospitalisations : 89% (IC95% : [88 ; 90]) dans les 2 mois après le 1er rappel, diminué à 66% ([63 ; 68]) au bout de 4-5 mois - EV vis-à-vis des visites aux urgences : 83% (IC95% : [82 ; 84]) dans les 2 mois après le 1er rappel, diminué à 46% ([44 ; 49]) au bout de 4-5 mois

							La diminution de l'EV était plus notable dans le sous-groupe de patients immunodéprimés L'EV était augmentée après un 2ème rappel
Monge 2022	Espagne	Cohorte	≥40 ans SARS-CoV-2 nég N=3 111 159 appariés	Omicron	EV du 1er rappel d'ARNm contre Omicron/primovaccination	SPIKEVAX, COMIRNATY monovalent	EV 1er rappel : ARNm : 51,3% (IC95% : [50,2 ; 52,4]) / SPIKEVAX 52,5% (IC95% : [51,3 ; 53,7]) / COMIRNATY : 46,2% (IC95% : [43,5 ; 48,7]). Efficacité modérée d'un 1er rappel d'ARNm contre Omicron pendant plus d'1 mois après administration. L'EV était numériquement plus élevée avec SPIKEVAX vs COMIRNATY. L'EV augmentait en fonction du temps entre la primovaccination et le booster.
Agrawal 2022	Royaume-Uni	Analyse poolée de cohorte prospective	≥18 ans N=16 208 600	Omicron	Risque de Covid-19 sévère après un 1er rappel d'ARNm	SPIKEVAX, COMIRNATY monovalent	Réduction du risque de Covid-19 sévère après un 1er rappel d'ARNm. Les patients + âgés (≥80 ans), ceux avec plusieurs comorbidités, et ceux avec certaines conditions (sous immunosuppresseurs ou avec une maladie rénale chronique) restent à risque de Covid-19 sévère malgré un 1er rappel d'ARNm
Sharma 2022	Etats-Unis	Cohorte	N=408774 appariés primovaccination et non vaccinés Ayant reçu une 1ère dose de rappel	Omicron	EV	SPIKEVAX et COMIRNATY Monovalent	Les vaccins SPIKEVAX et COMIRNATY sont efficaces contre la COVID-19 pendant la période Omicron vis-à-vis des infections documentées, des hospitalisations et des décès SPIKEVAX en 1er rappel vs. primovaccination : 37,1% (IC95% : [32,2 ; 41,7]), 63,5% (IC95% : [53,7-71,6]), et 75,0% (IC95% : [55,4 ; 88,0]) respectivement SPIKEVAX en 1er rappel vs. pas de vaccination : 61,9% (IC95% : [59,4 ; 64,4]), 87,9% (IC95% : [85,3-90,2]), et 91,4% (IC95% : [86,4 ; 95,6]) respectivement COMIRNATY en 1er rappel vs. primovaccination : 30,1% (IC95% : [26,2 ; 33,7]), 61,4% (IC95% : [55,0- 67,1]), et 78,8% (IC95% : [67,9 ; 87,5]) respectivement COMIRNATY en 1er rappel vs. pas de vaccination : 47,8% (IC95% : [45,2 ; 50,3]), 81,8% (IC95% : 79,2 ; 84,2]), et 89,6% (IC95% : [85,0 ; 93,6]) respectivement
Kelly 2022	Etats-Unis	Cohorte rétrospective	Ayant reçu une 1ère dose de rappel N=1 610 719	Delta et Omicron	EV	SPIKEVAX, COMIRNATY monovalent et Ad26.COV2.S	Faible incidence d'hospitalisation pour pneumonie ou de décès lié à la COVID-19 après une primovaccination et 1 dose de rappel avec les vaccins SPIKEVAX, COMIRNATY ou Ad26.COV2.S. Résultats similaires chez les participants âgés de 65 ans et plus ou avec des

							comorbidités importantes mais pas chez les participants immunodéprimés. Incidence cumulée d'infection, d'hospitalisation, d'hospitalisation pour pneumonie ou décès sur 24 semaines numériquement inférieure avec 3 doses de SPIKEVAX par rapport à 3 doses de COMIRNATY et pour la plupart des sous-groupes évalués.
Grewal 2022	Canada	Test négatif	≥60 ans N=13 654 positifs au SARS-CoV-2 et N= 205 862 contrôle négatif	Omicron	EV vis-à-vis des infections, hospitalisations et décès	SPIKEVAX et COMIRNATY monovalent 2ème dose de rappel vs 1ère dose de rappel	Une 2ème dose de rappel par rapport à une 1ère améliore la protection contre les infections, les infections symptomatiques et les infections sévères EV 2ème rappel vs 1er rappel : 19% [IC95% : 12 ; 26]) vis-à-vis des infections, 31% [IC95% : 20 ; 41]) vis-à-vis des infections symptomatiques, et 40% [IC95% : 24 ; 52] vis-à-vis des infections sévères Une 2ème dose de rappel est associée à une forte protection par rapport aux résidents non vaccinés EV vaccination vs pas de vaccination augmente après chaque dose supplémentaire. EV Après une 2ème dose de rappel 49% [IC95% : 43 ; 54]) vis-à-vis des infections, 69% [IC95% : 61 ; 76]) vis-à-vis des infections symptomatiques, et 86% [IC95% : 81 ; 90] vis-à-vis des infections sévères
Fabiani 2023	Italie	Rétrospective appariée	≥80 ans N=831 555 paires	Omicron BA.4-5	EV relative	ARNm monovalent en 2ème rappel vs 1ère dose de rappel	Une 2ème dose de rappel 14-118 jours après l'administration est modérément efficace vis-à-vis des infections par rapport à une 1ère dose de rappel administrée au moins 120 jours plus tôt 14,3%, IC95% : [2,2 ; 20,2]. L'EV relative vis-à-vis des infections sévères est plus élevé 34,0% IC95% : [23,4 ; 42,7], passant de 43,2% IC95% : [30,6 ; 54,9] dans l'intervalle 14-28 jours à 27,2% IC95% : [8,3 ; 42,3] dans l'intervalle 56-118 jours.
Breznick 2023	Canada	Longitudinale rétrospective	Résidents de maison de retraite Ayant reçu une primo-vaccination et 1 dose de rappel N=997	Omicron	Risque d'infection	ARNm monovalent en 2ème rappel vs 1ère dose de rappel	Diminution du risque d'infection au SARS CoV-2 une 1ère dose de rappel de SPIKEVAX vs une 1ère dose de rappel de COMIRNATY de 47% (HR : 0,53 (IC95% : [0,31 ; 0,90])) Diminution du risque d'infection au SARS CoV-2 avec une 2ème dose de rappel d'ARNm vs pas de vaccination de 81% (HR : 0,19 (IC95% : [0,12 ; 0,30]))

Pratama 2022	-	Méta-analyse	Pas de restriction N =12 409 084	Omicron	EV 1er rappel / Primovaccination	Vaccins autorisés	<p>EV supérieure des vaccins à ARNm en 1er rappel par rapport à la primovaccination</p> <ul style="list-style-type: none"> - Global: 76,81 (IC95% : [59,99 ; 93,63]) vs 54,96 (IC95% : [30,63 ; 79,29]) SPIKEVAX: 57.12 (30.57 to 83.68) vs 47.8 (25.48 to 70.12) / COMIRNATY 53.04 (34.27 to 71.81) vs 52.15 (33.84 to 70.47) - Vis-à-vis des infections symptomatiques : 63,93 (IC95% : [30,38 ; 97,47]) vs 51,69 (22,71 ; 80,68]) SPIKEVAX: 52.88 (8.61 to 97.15) vs 79.61 (68.83 to 90.39) / COMIRNATY 55.65 (39.04 to 72.25) vs 58.24 (45.84 to 70.64) - Vis-à-vis des infections sévères : 94,54 (IC95% : [90,94 ; 98,14]) vs 64,3 (46,19 ; 82,42]) SPIKEVAX 66.86 (1.23 to 134.94) / COMIRNATY 89.05 (86.39 to 91.71) vs 80.17 (55.61 to 104.73)
-----------------	---	--------------	--	---------	----------------------------------	-------------------	---

Tableau 6. Résumé des études observationnelles internationales soutenant l'efficacité des vaccins SPIKEVAX bivalents (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) en rappel

Etude	Pays	Méthodologie	Population	Période	Critères	Intervention	Résultats
CDC Link-Gelles 2022	Etats-Unis	Cohorte	<p>≥18 ans</p> <p>Symptômes de la Covid-19</p> <p>Non immunodéprimés</p> <p>N=360 626 tests</p>	Omicron	EV relative vis-à-vis des infections des vaccins bivalents à ARNm BA.4-5 en rappel vs. primovaccination monovalente contre les infections symptomatiques au SARS-CoV-2	SPIKEVAX et COMIRNATY bivalent	<p>Le vaccin ARNm bivalent en rappel apporte une protection complémentaire vs primovaccination monovalente. Ce bénéfice augmente avec le temps écoulé depuis la dernière dose de vaccin monovalent</p> <p>EV absolue après ≥ 2 doses de vaccin monovalent</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18-49 ans : 43% (IC95% [39 ; 46]) - 50-64 ans : 28% (IC95% [22 ; 33]) - ≥ 65 ans : 22% (IC95% [15 ; 29]) <p>EV relative après ≥ 2 doses de vaccin monovalent</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18-49 ans : 30% (IC95% [22 ; 37]) 2-3 mois ; 56% (IC95% [53 ; 58]) ≥8 mois - 50-64 ans : 31% (IC95% [24 ; 38]) 2-3 mois ; 48% (IC95% [45 ; 51]) ≥8 mois - ≥ 65 ans : 28% (IC95% [19 ; 35]) 2-3 mois ; 43% (IC95% [39 ; 46]) ≥8 mois

CDC Johnson 2022	Etats-Unis	Cohorte	≥12 ans N= 21 296 326 cas dont 115 078	Delta et Omicron	RR de cas et de mortalité - Comparaison participants non vaccinés vs vaccinés en rappel bivalent	SPIKEVAX et COMIRNATY bivalent	Le vaccin ARNm bivalent en rappel apporte une protection complémentaire vs primovaccination ou rappel monovalent Taux d'infection et de mortalité > chez les non vaccinés vs vaccinés avec ARNm bivalent : mortalité RR = 14,1 and infection RR = 2.8 Taux de mortalité chez les plus âgés > non vaccinés vs vaccinés avec ARNm bivalent (RR = 23,7 pour les 65-79 ans et 10,3 pour les ≥ 80 ans)
CDC Tenforde 2022	Etats-Unis	Cohorte	≥18 ans N=78 303 Consultation en service d'urgence, soins d'urgence et hospitalisations	Omicron BA.5	EV des vaccins bivalents par rapport à l'absence de vaccination (EV absolue) / par rapport au vaccin monovalent (EV relative)	ARNm bivalent	EV vis-à-vis des admissions aux urgences - par rapport à l'absence de vaccination (EV absolue) : 56% - par rapport à une précédente dose de vaccin monovalent (EV relative) : 31% (IC95% [19 ; 41]) entre 2-4 mois après la dernière dose reçue et 50% (IC95% [43 ; 57]) après 11 mois EV vis-à-vis des hospitalisations : - par rapport à l'absence de vaccination (EV absolue) : 57% - par rapport à une précédente dose de vaccin monovalent (EV relative) : 38% (IC95% : [13 ; 56]) entre 5-7 mois après la dernière dose reçue et 45% (IC95% : [25 ; 60]) après 11 mois
CDC Surie 2022	Etats-Unis	Étude cas témoins test négatif	≥65 ans ayant reçu ≥ 2 doses de vaccin monovalent	Omicron BA.5 ou BQ.1/BQ.1.1	EV des vaccins bivalents par rapport à l'absence de vaccination (EV absolue) / par rapport au vaccin monovalent (EV relative)	ARNm bivalent	EV vis à vis des hospitalisations - par rapport à l'absence de vaccination (EV absolue) : 84% - par rapport à une précédente dose de vaccin monovalent (EV relative) : 73% (52–85) entre 2-3 mois après la dernière dose reçue et 83% (63–92) après 12 mois et plus
Lin 2023	Etats-Unis	Cohorte	≥12 ans Monovalent en rappel N=292 659 Bivalent en rappel N=1 070 136	Omicron	EV des vaccins bivalents par rapport au vaccin monovalent (EV relative) en rappel	ARNm bivalent	EV relative vis-à-vis des hospitalisations - ≥ 18 ans 32,2% [IC95% : 2,5 ; 60,1] - ≥ 65 ans 37,8% [IC95% : 3,2 ; 69,9] EV relative vis-à-vis des hospitalisations ou des décès - ≥ 18 ans 35,4% [IC95% : 11,8 ; 62,1] - ≥ 65 ans 41,2% [IC95% : 9,9 ; 71,7]
Rapport UK	Royaume-Uni	Etude cas témoin	A risque + ≥50 ans	Omicron	EV supplémentaire par rapport à une EV	SPIKEVAX et COMIRNATY bivalent	Le vaccin ARNm bivalent en rappel apporte une protection supplémentaire par rapport à une efficacité diminuée depuis au moins 6 mois :

week 5 2023					diminuée depuis au moins 6 mois		- Vis-à-vis des hospitalisations 57,8% (IC95% : [51,2 ; 63,5]) pour SPIKEVAX et 43,1% (IC95% : [32,3 ; 52,3]) pour COMIRNATY après 2 semaines ; 50,5% (IC95% : [44,1 ; 56,1]) pour SPIKEVAX et 50,8% (IC95% : [41,5 ; 58,6]) pour COMIRNATY après 5 semaines ; 47,5% (IC95% : [38,5 ; 55,2]) pour SPIKEVAX 46,4% (IC95% : [20,1 ; 64,1]) pour COMIRNATY après 10 semaines ;
Arbel 2023	Israël	Cohorte rétrospective	≥65 ans ayant reçu ≥ 2 doses de vaccin monovalent N= 85 314	Omicron BA.5	EV	ARNm bivalent (COMIRNATY)	EV vis-à-vis des hospitalisations : 81 % (IC non disponible) EV vis-à-vis des décès : 86 % (IC Non disponible)
Anderson 2023	Danemark, Suède, Norvège et Finlande	Cohortes nationales-EV re	≥50 ans ayant reçu 3 doses de vaccin monovalent	Omicron BA.4-5	EV relative 2ème rappel/ 1er rappel EV relative 2ème rappel	SPIKEVAX et COMIRNATY bivalent	EV vis-à-vis des hospitalisations - 2ème dose vs 1ère dose de rappel : BA.4-5 : 80,5% (IC95% : [69,5 ; 91,5]) ; BA.1 : 74 % (IC95% : [68,6 ; 79,4]) - BA.4-5 vs BA.1 : 32,3% (IC95% : [10,6 ; 53,9]) EV vis-à-vis des décès : - 2ème dose/1ère dose de rappel : BA.4-5 : 77,8% (IC95% : [48,3 ; 100]) ; BA.1 : 80,1% (IC95% : [72,0 ; 88,2]) - BA.4-5 vs BA.1 : 12,3% (IC95 : [-36,1 ; 60,7])

Tableau 7. Résumé des études comparant l'efficacité des vaccins SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) par rapport aux vaccins COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19)

Etude	Pays	Méthodologie	Population	Période	Critères	Intervention	Résultats
Études observationnelles – Monovalent primovaccination							
Dickerman 2021	Etats-Unis	Cohorte	≥18 ans primo-vaccinés SPIKEVAX ou COMIRNATY N=439 684	Alpha et Delta	EV	SPIKEVAX ou COMIRNATY	Risque faible de survenue de Covid-19 à 24 semaines après une primovaccination par ARNm Le risque de survenue de Covid-19 (infection documentée (RR 1,27 ; (IC95% : [1,15 ; 1,42])), symptomatique (RR 1,39 (IC95% : [1,21 ; 1,70])), hospitalisation (RR 1,70 (IC95% : [1,42 ; 2,24])), soins intensifs (RR 1,38 (IC95% : [1,01 ; 2,42])), décès (RR 1,11)) est plus élevé avec COMIRNATY qu'avec SPIKEVAX Différence de risque d'événements 1 000 personnes (COMIRNATY vs. SPIKEVAX) : infection documentée (1,23), symptomatique (0,44), hospitalisation (0,55), soins intensifs (0,1), décès (0,02)

Études observationnelles – Monovalent rappel

Dickerman 2023	Etats-Unis	Étude observationnelle	≥18 ans ayant reçu une 1ère dose de rappel N=130 392	Delta et Omicron	EV	SPIKEVAX ou COMIRNATY	<p>Risque faible de survenue de Covid-19 à 16 semaines après un 1er rappel par ARNm</p> <p>Le risque de survenue de Covid-19 (infection documentée (RR 1,15 ; (1,06 ; 1,30)), symptomatique (RR 1,21), hospitalisation (RR 1,64 ; (1,27 ; 2,79)), soins intensifs (RR 1,37 ; (0,67 ; 3,14)), décès (RR 1,08 ; (0,46 ; 6,39)) est plus élevé avec COMIRNATY qu'avec SPIKEVAX</p> <p>Différence de risque d'événements 10 000 personnes (COMIRNATY vs. SPIKEVAX) : infection documentée (45,4 ; (95% CI: 19,4 ; 84,7)), symptomatique (3,7 ; (2,2 ; 14,1)), hospitalisation (10,6 ; (5,1 ; 19,7)), soins intensifs (2,0), décès (0,2)</p>
Butt 2022	Etats-Unis	Rétrospective	À risque N=462 950 appariés	Omicron	EV relative rappel/primovaccination	SPIKEVAX et COMIRNATY	<p>EV relative (rappel vs. primovaccination)</p> <p>Vis-à-vis des infections : SPIKEVAX 27% (IC95% : [24 ; 30]) et COMIRNATY 11% (IC95% : [7 ; 14])</p> <p>Vis-à-vis des hospitalisations : SPIKEVAX 55% (IC95% : [46 ; 61]) et COMIRNATY 50% (IC95% : [41 ; 57])</p> <p>Vis-à-vis des soins intensifs ou décès : SPIKEVAX 72% (IC95% : [24 ; 90]) et COMIRNATY 88% (IC95% : [68 ; 96])</p>
Hulme 2023	Royaume-Uni	Cohorte	≥18 ans ayant reçu COMIRNATY ou VAXZEVRIA en primovaccination N=1 618 959 appariés	Delta et Omicron	EV	SPIKEVAX ou COMIRNATY en 1ère dose de rappel	<ul style="list-style-type: none"> - Vis-à-vis des infections : HR 0,95 (IC95% [0,95 ; 0,96]), valeur p pour l'hétérogénéité entre les sous-groupes <0,001. - Vis-à-vis des hospitalisations HR 0,89 (IC95% : [0,82 ; 0,95]), p=0,690. - Vis-à-vis des décès HR 0,83 (IC95% : [0,58 ; 1,19]), p=0,822
Ono 2022	Japon	Rétrospective	≥16 ans ayant reçu COMIRNATY en primovaccination N=259 361	Omicron	EV	SPIKEVAX ou COMIRNATY en 1ère dose de rappel	HR: 0,62, (IC95% : [0,50 ; 0,74], I2 = 0%)

Études observationnelles – Monovalent rappel

Breznick 2023	Canada	Longitudinale rétrospective	Résidents de maison de retraite Ayant reçu une 1ère dose de rappel N=997	Omicron	EV	SPIKEVAX vs COMIRNATY	Diminution du risque d'infection au SARS CoV-2 une 1ère dose de rappel de SPIKEVAX vs une 1ère dose de rappel de COMIRNATY de 47% (HR : 0,53 (IC95% : [0,31 ; 0,90]))
Van Hung Nguyen 2022	Etats-Unis	Cohorte rétrospective	Ayant reçu une 1ère dose de rappel ≥18 ans	Février à Oct 2021 (partie 1 primovaccination) Delta Oct 2021 à janvier 2022 (partie 2 1er rappel) Omicron	EV relative	SPIKEVAX COMIRNATY, Ad26.CO2.S en primovaccination et SPIKEVAX COMIRNATY en 1ère dose de rappel	EV relative Covid-19 médicalement attendue, Covid-19 en consultation externe, hospitalisation Partie 1 : SPIKEVAX vs COMIRNATY 23% (IC95% : [22 ;25]), 23% (IC95% : [22 ; 25]), et 19% (IC95% : [14 ; 24]) respectivement SPIKEVAX vs Ad26.CO2.S 50% (IC95% : [48 ; 51]), 50% (IC95% : [48 ; 52]), and 57% (IC95% : [53 ; 61]) respectivement Partie 2 : SPIKEVAX vs COMIRNATY 14% (IC95% : [10 ; 18]), 13% (IC95% : [8 ; 17]), and 19% (IC95% : [1 ; 34]) respectivement EV relative plus élevée chez les patients de 65 ans et plus par rapport à ceux âgés de 18 à 64 ans 35%; (IC95% : [24 ;47]) vs 13% (IC95% : [9 ; 17])

6.2.3 Méta-analyse chez les patients immunodéprimés

Une méta-analyse par paire utilisant le système GRADE (*Grading of recommendations, assessment, development and evaluations*) a été réalisée chez les adultes immunodéprimés. Les résultats d'intérêt étaient l'infection par le SARS-CoV-2, l'hospitalisation et la mortalité liée à la COVID-19. Les rapports de risque (RR) ont été regroupés entre les études à l'aide de modèles de méta-analyse à effets aléatoires.

La revue de la littérature conduite sur la base de données COVID-19 de l'Organisation Mondiale de la Santé a permis d'identifier 22 études (1 étude clinique randomisée et 21 études observationnelles) incluant 378 456 individus immunodéprimés ou à haut risque de forme grave. Les résultats de la méta-analyse ont suggéré que la vaccination avec SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19) (primovaccination et/ou rappel) était significativement associée à des taux plus faibles d'infections par le SARS-CoV-2 (RR=0,87, IC95% : [0,79 ; 0,96] ; p=0,0054), d'hospitalisations (RR=0,83, IC95% : [0,76 ; 0,90] ; p<0,0001) et de décès (RR=0,62, IC95% : [0,43 ; 0,89] ; p=0,011) liés à la COVID-19, par rapport à COMIRNATY (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19).

SPIKEVAX, 20 septembre 2023
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social