



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

**ÉVALUER**

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

**RAPPORT  
D'ÉVALUATION**

# Stratégie de vaccination contre la Covid-19

Place du vaccin Spikevax bivalent  
Original / Omicron BA.4/BA.5  
(ARNm-1273.222)

---

Validé par le Collège le 27 octobre 2022

## Table des figures

Figure 1 : Réponse immunitaire (anticorps de liaison) après primovaccination chez des souris BALB/c	18
Figure 2 : Réponse immunitaire (anticorps neutralisant) après primovaccination chez des souris BALB/c	20
Figure 3 : Anticorps neutralisants induits après une dose de rappel des vaccins monovalent Original, bivalent Original / Omicron BA.1, bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 chez les souris	24
Figure 4 : Protection induite après une dose de rappel des vaccins monovalent Original, bivalent Original / Omicron BA.1, bivalent Original / Omicron BA.5-BA.5 chez les souris.	25

## Table des tableaux

Tableau 1 : Résumé des études non cliniques évaluant le vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5	16
Tableau 2 : Réponse immunitaire (anticorps de liaison) après primovaccination chez des souris BALB/c	19
Tableau 3 : Groupes de traitements de l'étude WASHU-K18-89	22
Tableau 4 : Résumé des effets indésirables locaux sollicités les plus fréquents	27
Tableau 5 : Résumé des effets indésirables systémiques sollicités les plus fréquents	28
Tableau 6 : Résumé des événements indésirables non sollicités dans les 28 jours suivant l'injection – deuxième rappel	30

# Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre la Covid-19 Place du vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.4/BA.5 (ARNm-1273.222)
Méthode de travail	Recommandation vaccinale
Objectif(s)	Définir la place du vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.4/BA.5 dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	Direction Générale de la Santé (DGS)
Promoteur(s)	Haute Autorité de Santé (HAS), service évaluation de santé publique et évaluation de vaccins (SESPEV)
Pilotage du projet	Coordination : Diane LASTENNET, chef de projet, SESPEV (Chef de service : Patricia MINAYA FLORES, adjoint au chef de service : Clément PIEL)
Recherche documentaire	
Auteurs	Diane LASTENNET, Chef de projet, SESPEV, et Maryline ROBERT, Chargé de projet, sous la responsabilité de Clément PIEL, adjoint au chef du service, SESPEV et du chef de service Patricia MINAYA FLORES
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site <a href="https://dpi.sante.gouv.fr">https://dpi.sante.gouv.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 27 octobre 2022
Actualisation	
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

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

# Sommaire

---

<b>Synthèse</b>	<b>6</b>
<b>Introduction</b>	<b>10</b>
<b>1. Informations générales sur le vaccin</b>	<b>12</b>
1.1. Caractéristiques du vaccin	12
1.1.1. Classification	12
1.1.2. Présentation et technique d'administration du vaccin	12
1.1.3. Conservation	12
1.2. Autorisation de mise sur le marché	12
1.2.1. Indication	12
1.2.2. Posologie et schéma vaccinal	13
1.2.3. Contre-indications	13
1.2.4. Précautions d'emploi	13
1.2.5. Co-administration	14
1.2.6. Interchangeabilité	14
<b>2. Présentation des données disponibles</b>	<b>15</b>
2.1. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin	15
2.1.1. Etude MOD-5482	15
2.1.2. WASHU-K 18-89	15
2.2. Données d'immunogénicité	16
2.2.1. Données pré-cliniques : Etude MOD-5482	16
2.2.1.1. Objectifs	16
2.2.1.2. Groupes de traitements et design	16
2.2.1.3. Résultats	17
2.2.2. Données pré-cliniques : étude WASHU-K18-89	21
2.2.2.1. Objectifs	21
2.2.2.2. Groupes de traitements et design	21
2.2.2.3. Résultats	22
2.3. Données de tolérance	26
2.3.1. Données cliniques : étude de phase II/III - P205 Partie G	26
2.3.1.1. Événements indésirables locaux sollicités	26
2.3.1.2. Événements indésirables systémiques sollicités	27
2.3.1.3. Événements indésirables non sollicités	28
2.3.1.4. Effets indésirables graves (événements indésirables graves)	30
2.3.1.5. Décès	31

2.3.1.6.	Événements indésirables conduisant à une sortie prématurée de l'étude	31
2.3.1.7.	Grossesses	31
2.3.1.8.	Événements indésirables d'intérêt spécial	31
2.3.1.9.	Tolérance chez les participants séropositifs vis-à-vis du SARS-CoV-2	32
2.4.	Données manquantes	32
<b>Conclusion</b>		<b>34</b>
<b>Table des annexes</b>		<b>38</b>
<b>Références bibliographiques</b>		Erreur ! Signet non défini.
<b>Participants</b>		Erreur ! Signet non défini.
<b>Abréviations et acronymes</b>		Erreur ! Signet non défini.

---

# Synthèse

La France a initié le 27 décembre 2020 une campagne de vaccination d'une ampleur inédite pour lutter contre la pandémie de Covid-19. Depuis, la HAS actualise régulièrement la stratégie vaccinale contre la Covid-19 pour prendre en compte l'évolution de l'épidémie, l'arrivée de nouveaux vaccins, l'analyse des nouvelles données scientifiques et les retours du terrain<sup>1</sup>.

Le 19 septembre 2022, la HAS a actualisé la stratégie vaccinale contre la Covid-19<sup>2</sup>, en recommandant l'administration d'une dose de rappel additionnelle (2e rappel ou 4e dose le plus souvent) aux personnes âgées de plus de 60 ans et à celles de moins de 60 ans identifiées comme étant à risque de forme grave de Covid-19, aux femmes enceintes et aux personnes vivant dans l'entourage ou en contact régulier avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables. La HAS a précisé également les délais à respecter entre deux doses de rappel : i) 3 mois pour les personnes de 80 ans et plus, les résidents en EHPAD et en USLD et les personnes immunodéprimées ; ii) 6 mois pour les autres. Pour tous, si une infection par le SARS-CoV-2 est survenue après la première dose de rappel, une dose de rappel additionnelle reste recommandée en respectant un délai minimal de 3 mois après l'infection. Conformément aux recommandations de la HAS et à la stratégie vaccinale actuelle arrêtée par le ministre chargé de la santé, le rappel vaccinal se fait préférentiellement avec un vaccin à ARNm bivalent (Comirnaty ou Spikevax), quel que soit le ou les vaccin(s) utilisé(s) précédemment. Pour les personnes de moins de 30 ans, seul le vaccin Comirnaty est recommandé<sup>3</sup>. Cette stratégie continue d'être affinée et actualisée au regard des nouvelles données disponibles et de l'arrivée des nouveaux vaccins bivalents.

La DGS a saisi la HAS en juillet 2022 pour qu'elle évalue les futurs vaccins contre la Covid-19 selon différents niveaux de priorité en fonction de la délivrance des AMM, sous réserve d'un dépôt concomitant des données cliniques par les laboratoires à l'EMA et à la HAS. Le vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 développé par Moderna est listé parmi les vaccins à évaluer prioritairement.

Le vaccin Spikevax de la firme Moderna a reçu une AMM conditionnelle (AMMc) le 6 janvier 2021<sup>4</sup>. L'AMM a été modifiée le 20 octobre 2022 : le vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 est désormais autorisé pour l'immunisation active contre la Covid-19 chez les personnes de 12 ans et plus pour une utilisation en dose de rappel.

L'objectif de ce rapport est d'évaluer les données d'immunogénicité et de tolérance du vaccin bivalent Spikevax Original/Omicron BA.4-BA.5 afin d'actualiser la stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19 et de préciser la place de ce vaccin bivalent dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19<sup>5</sup>.

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

- La **modification** de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle délivrée par l'EMA pour le vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 25/25 µg indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus ayant reçu au moins une primovaccination complète ;

<sup>1</sup> Vaccination dans le cadre de la Covid-19 : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3178533/fr/vaccination-dans-le-cadre-de-la-covid-19](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178533/fr/vaccination-dans-le-cadre-de-la-covid-19)

<sup>2</sup> Haute Autorité de Santé. Stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3367885/fr/strategie-vaccinale-de-rappel-contre-la-covid-19](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3367885/fr/strategie-vaccinale-de-rappel-contre-la-covid-19)

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

<sup>4</sup> Agence européenne des médicaments. Spikevax, dispersion injectable. Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf)

<sup>5</sup> Haute Autorité de Santé. Stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3367885/fr/strategie-vaccinale-de-rappel-contre-la-covid-19](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3367885/fr/strategie-vaccinale-de-rappel-contre-la-covid-19)

- Les caractéristiques de ce vaccin, qui se compose de deux ARNm-1273 encapsulés dans des nanoparticules lipidiques, en quantités égales : un ARNm codant pour la protéine Spike (S-2P) de Wuhan-Hu-1 (originale) et un autre codant pour la protéine spike S-2P du variant Omicron BA.4-BA.5. Il contient ainsi, 25 µg de l'ARNm contenu dans le vaccin Spikevax original (déjà utilisé en population générale durant les campagnes de vaccination) et 25 µg du même ARNm adapté afin de cibler les variants Omicron.
- **Les données 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 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 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 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 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 significativement plus élevé que celui obtenu après administration du vaccin monovalent Original.
- **L'absence de données d'immunogénicité disponibles chez l'homme à ce jour ;**
- **La bonne tolérance des vaccins à ARNm et les données de tolérance du vaccin Spikevax bivalent original/BA.1 :**
  - Les événements indésirables locaux et systémiques les plus fréquemment retrouvés après injection du vaccin Spikevax bivalent original/BA.1 en deuxième dose de rappel sont : la douleur au point d'injection (77,3 %), la fatigue (54,9 %), les maux de tête (43,9 %), les myalgies (39,6 %), l'arthralgie (31,1 %), ainsi que le gonflement ou la sensibilité axillaire (17,3 %) ;
  - Les fréquences faibles des effets indésirables graves (EIG) après administration du vaccin Spikevax bivalent original/BA.1 (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 Original/BA.1 en deuxième rappel au moment de l'analyse intermédiaire dans des études de faibles effectifs. Au vu de l'ensemble des données, le profil de tolérance du vaccin Spikevax Original / Omicron BA.1 semble acceptable et comparable à celui du vaccin Spikevax monovalent original.
- **Les autres informations disponibles et en particulier :**
  - Les myocardites et les péricardites sont considérées comme un effet indésirable rare pouvant survenir suite à une vaccination avec un vaccin à ARNm, mais à une fréquence moins élevée que suite à une infection au SARS-CoV-2 ;

- **Les conclusions du PRAC de décembre 2021** faisant état d'un risque de myocardites et de péricardite plus élevé chez les jeunes hommes après l'administration des vaccins à ARNm, en particulier avec le vaccin Spikevax<sup>6</sup> ;
- Actuellement, le vaccin Spikevax est ainsi recommandé uniquement chez les adultes de plus de 30 ans, sans distinction de genre, au Canada, en France, en Norvège, en Allemagne, en Suède, en Finlande, en Croatie, en Autriche, en Irlande et au Liechtenstein ;
- **Les données récentes d'EPI-PHARE<sup>7</sup>, qui confirment que le risque de myocardite est plus important pour les personnes de moins de 30 ans et que le risque de myocardite après la deuxième dose est plus important avec le vaccin Spikevax monovalent Original comparé au vaccin Comirnaty monovalent Original, quel que soit le sexe des participants.** Pour ces deux vaccins, les risques de myocardites diminuent avec l'allongement des délais depuis la dose précédente. Ces résultats sont globalement cohérents avec les autres données de tolérance en vie réelle disponibles dans la littérature internationale et avec les données de pharmacovigilance ;
- **Les différents seuils d'âge retenus par les pays européens pour définir les populations éligibles à l'administration d'une dose de rappel contre la Covid-19 à l'automne :** à partir de 12 ans aux Pays-Bas, à partir de 50 ans au Royaume-Uni, au Danemark et en Belgique, à partir de 60 ans en Italie et en Allemagne et à partir de 65 ans au Portugal.;
- Les recommandations de l'OMS<sup>8</sup> préconisant l'administration d'une dose de rappel 4 à 6 mois après la dernière dose administrée avec un vaccin monovalent ou bivalent et estimant que les données actuellement disponibles ne sont pas suffisantes pour recommander préférentiellement les vaccins bivalents par rapport aux vaccins monovalents originaux ; Les données israéliennes récentes sur l'efficacité d'une 4e dose du vaccin Comirnaty obtenues à partir **d'une cohorte de professionnels de santé** ayant reçu leur 3e dose trois à six mois auparavant et qui évaluent **l'efficacité contre les infections liées aux variants Omicron à 65 % [61 % - 68 %] dans 30 jours qui suivent la vaccination<sup>9</sup>** et les données de la DREES<sup>10</sup> 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 ;

<sup>6</sup> European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 november - 2 december 2021. Amsterdam: EMA; 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-november-2-december-2021>

<sup>7</sup> Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, *et al.* Vaccins Covid-19 à ARN messenger et risque de myocardite : effets de la troisième dose et du délai entre les doses, 22 juillet 2022. Saint-Denis: EPI-PHARE; 2022. [https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2022/07/epi-phare\\_rapport\\_myocardite\\_rappel\\_covid19-1.pdf](https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2022/07/epi-phare_rapport_myocardite_rappel_covid19-1.pdf)

<sup>8</sup> World Health Organization. Highlights from the meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization – 3-6 october 2022. Geneva: WHO; 2022. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2022/october/highlights\\_sage\\_oct\\_2022.pdf?sfvrsn=69f947c4\\_4](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2022/october/highlights_sage_oct_2022.pdf?sfvrsn=69f947c4_4)

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

<sup>10</sup> Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Chez les personnes de 80 ans ou plus, le deuxième rappel protège contre l'infection et les formes sévères de Covid-19, mais cette protection s'érode dans le temps comme pour les autres doses. Appariements entre les bases SI-VIC, SI-DEP et VAC-SI, 9 septembre 2022. Paris: DREES; 2022. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2022-09/2022-09-09%20-%20Note%20appariements.pdf>

- Les données de Santé publique France décrivant les principales caractéristiques des cas graves de Covid-19 admis en réanimation<sup>11</sup>. Ces données confirment que les facteurs de risque de forme sévère préalablement identifiés par la HAS<sup>12</sup> évoluent peu en contexte Omicron. Elles suggèrent également qu'en comparaison avec les patients hospitalisés suite à une infection par le variant Delta, les patients hospitalisés du fait d'une infection par Omicron sont généralement plus âgés (âge médian de 69 ans avec le variant Omicron *versus* 63 ans avec le variant Delta) et plus souvent atteints de comorbidités (81 % *versus* 71 %), indépendamment de leur statut vaccinal. **Ces données confortent les précédentes recommandations de la HAS concernant la pertinence d'une dose de rappel additionnelle chez les personnes de plus de 60 ans, les personnes immunodéprimées et les personnes avec comorbidités, quel que soit leur âge**<sup>13</sup>.

## Place du vaccin Spikevax Original/Omicron BA.4-BA.5 dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19

Le vaccin bivalent Spikevax Original/Omicron BA.4-BA.5 n'est pas un nouveau vaccin, mais une variation du vaccin original visant à développer des anticorps les plus adaptés aux variants circulants. La procédure d'évaluation s'est donc basée sur des données plus limitées (précliniques) et permet d'assurer la mise à disposition très rapide d'un vaccin adapté au contexte épidémiologique et à la souche circulante, sans que le potentiel gain sur l'efficacité clinique puisse être quantifié (à l'instar des vaccins contre la grippe saisonnière dont l'actualisation annuelle tient compte des virus qui sont le plus susceptibles de circuler pendant l'hiver, selon les préconisations de l'OMS). La bonne tolérance des vaccins à ARNm étant par ailleurs désormais établie, aucune différence n'est attendue entre les vaccins bivalents et monovalents sur ce plan.

**Aussi, la HAS recommande d'intégrer le vaccin bivalent Spikevax Original/Omicron BA.4-5 25/25 µg dans la stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19.** En cohérence avec ses recommandations antérieures, la HAS estime que ce vaccin pourra être utilisé chez les sujets de plus de 30 ans éligibles au rappel.

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

---

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

<sup>12</sup> Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner)

<sup>13</sup> Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0043/AC/SESPEV du 13 juillet 2022 du Collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place d'une dose de rappel additionnelle des vaccins contre la Covid-19 dans la stratégie vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3352538/fr/avis-n2022-0043/ac/sespev-du-13-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-d-une-dose-de-rappel-additionnelle-des-vaccins-contre-la-covid-19-dans-la-strategie-vaccinale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352538/fr/avis-n2022-0043/ac/sespev-du-13-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-d-une-dose-de-rappel-additionnelle-des-vaccins-contre-la-covid-19-dans-la-strategie-vaccinale)

# Introduction

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

La France a initié le 27 décembre 2020 une campagne de vaccination d'une ampleur inédite pour lutter contre la pandémie de Covid-19. Les premiers objectifs de cette campagne étaient de réduire la mortalité, les formes graves de la Covid-19 et la tension sur le système de santé. De ce fait, dans un contexte de mise à disposition progressive des doses de vaccins, les premières phases ont ciblé en priorité les personnes à risque de forme grave du fait de leur âge et de leurs comorbidités et les personnes les plus exposées au virus. Depuis, la HAS actualise régulièrement la stratégie vaccinale contre la Covid-19 pour prendre en compte l'évolution de l'épidémie, l'arrivée de nouveaux vaccins, l'analyse des nouvelles données scientifiques et les retours du terrain<sup>14</sup>.

Le 19 septembre 2022, la HAS a actualisé la stratégie vaccinale contre la Covid-19 (1) en recommandant l'administration d'une dose de rappel additionnelle (2e rappel ou 4e dose le plus souvent) aux personnes âgées de plus de 60 ans et à celles de moins de 60 ans identifiées comme étant à risque de forme grave de Covid-19, aux femmes enceintes et aux personnes vivant dans l'entourage ou en contact régulier avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables. La HAS a précisé également les délais à respecter entre deux doses de rappel : i) 3 mois pour les personnes de 80 ans et plus, les résidents en EHPAD et en USLD et les personnes immunodéprimées ; ii) 6 mois pour les autres. Pour tous, si une infection par le SARS-CoV-2 est survenue après la première dose de rappel, une dose de rappel additionnelle reste recommandée en respectant un délai minimal de 3 mois après l'infection. Conformément aux recommandations de la HAS et à la stratégie vaccinale actuelle arrêtée par le ministre chargé de la santé, le rappel vaccinal se fait préférentiellement avec un vaccin à ARNm bivalent (Comirnaty ou Spikevax), quel que soit le ou les vaccin(s) utilisé(s) précédemment. Pour les personnes de moins de 30 ans, seul le vaccin Comirnaty est recommandé<sup>15</sup>. Cette stratégie continue d'être affinée et actualisée au regard des nouvelles données disponibles et de l'arrivée des nouveaux vaccins bivalents.

La DGS a saisi la HAS en juillet 2022 pour qu'elle évalue les futurs vaccins contre la Covid-19 selon différents niveaux de priorité en fonction de la délivrance des AMM, sous réserve d'un dépôt concomitant des données cliniques par les laboratoires à l'EMA et à la HAS. Le vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 développé par Moderna est listé parmi les vaccins à évaluer prioritairement.

Le vaccin Spikevax monovalent Wuhan de la firme Moderna a reçu une AMMc le 6 janvier 2021 (2). Il s'agit d'un vaccin à ARN messager (ARNm-1273) qui code la protéine Spike du SARS-CoV-2 ancestral (souche Wuhan) modifiée par 2 substitutions de proline pour stabiliser la protéine Spike dans sa conformation de préfusion. Il est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 ans et plus. Son AMM a été modifiée le 20 octobre 2022 : le vaccin Spikevax bivalent (Original / Omicron BA.4-BA.5 25/25 µg) est désormais indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus, en dose de rappel.

<sup>14</sup> Vaccination dans le cadre de la Covid-19 : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3178533/fr/vaccination-dans-le-cadre-de-la-covid-19](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178533/fr/vaccination-dans-le-cadre-de-la-covid-19)

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

L'objectif de ce rapport est d'évaluer les données d'immunogénicité et de tolérance du vaccin bivalent Spikevax Original/Omicron BA.4-BA.5 afin d'actualiser la stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19<sup>16</sup>.

Cette nouvelle recommandation de la HAS s'inscrit dans un contexte épidémique marqué par la prédominance actuelle du sous-lignage BA.5 du variant Omicron. Au 10 octobre 2022 (3), BA.5 (tous sous-lignages confondus) représentait 91 % des séquences interprétables de l'enquête Flash S41. Parmi les sous-lignages de BA.5, la détection du sous-lignage BQ.1.1 est en augmentation, avec 2%, 10%, 19% et 21% des séquences interprétables au cours des enquêtes Flash S38, S39, S40 et S41, respectivement. Le sous-lignage BA.4 (tous sous-lignages compris) continue de circuler, avec 7 % des séquences interprétables au cours de Flash S41. En parallèle, au 24 octobre, la couverture vaccinale de la dose de rappel était de 82,6 % chez les 65 ans et plus. La couverture vaccinale de la deuxième dose de rappel parmi les personnes éligibles (selon le délai depuis la dernière injection) représentait 38,4 % des 60-79 ans, 51,1 % des 80 ans et plus et 56,3 % des résidents en Ehpad.

---

<sup>16</sup> Haute Autorité de Santé. Stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3367885/fr/strategie-vaccinale-de-rappel-contre-la-covid-19](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3367885/fr/strategie-vaccinale-de-rappel-contre-la-covid-19)

# 1. Informations générales sur le vaccin

## 1.1. Caractéristiques du vaccin

### 1.1.1. Classification

Le vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.4/BA.5 25/25 µg) est un vaccin bivalent qui contient des quantités égales de deux ARNm-1273 encapsulés dans des nanoparticules lipidiques : un ARNm codant pour la protéine Spike (S-2P) de Wuhan-Hu-1 (originale) et un autre codant pour le S-2P du variant Omicron (BA.4/BA.5).

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 et n'interagit pas avec le génome, il est non répliatif et est exprimé de façon transitoire principalement par les cellules dendritiques et les macrophages du sinus sous-capsulaire. La protéine Spike de la membrane du SARS-CoV-2 exprimée est alors reconnue par les cellules immunitaires comme un antigène étranger. Cela induit une réponse immunitaire en lymphocytes T et en lymphocytes B pour générer des anticorps neutralisants pouvant contribuer à la protection contre la Covid-19.

### 1.1.2. Présentation et technique d'administration du vaccin

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

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

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

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

### 1.1.3. Conservation

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

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

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

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

## 1.2. Autorisation de mise sur le marché

### 1.2.1. Indication

Spikevax bivalent Original / Omicron BA.4/BA.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 ayant reçu au moins une primovaccination complète contre la Covid-19.

## 1.2.2. Posologie et schéma vaccinal

La dose de rappel doit être administrée au minimum 3 mois après la dernière dose d'un vaccin contre la Covid-19.

La posologie est de 50 microgrammes (0,5 ml) pour les personnes âgées de 12 ans et plus.

## 1.2.3. Contre-indications

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

## 1.2.4. Précautions d'emploi

### **Population pédiatrique**

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

### **Population âgée**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les individus âgés de  $\geq 65$  ans.

### **Grossesse**

***Il n'y a pas de donnée disponible sur l'utilisation de Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.4-BA.5 durant la grossesse.***

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

Étant donné que les différences entre le vaccin original (monovalent) et le vaccin bivalent se limitent à la séquence de la protéine Spike et qu'il n'y a pas de différences cliniquement significatives en termes de réactogénicité, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-BA.5 peut être utilisé pendant la grossesse.

### **Allaitement**

Il n'y a pas de donnée disponible sur l'utilisation de Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.4-BA.5 durant l'allaitement.

Cependant, aucun effet sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique au vaccin chez la femme allaitante est négligeable. Les données observationnelles chez les femmes ayant allaité après la vaccination avec Spikevax (original) n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Spikevax **bivalent Original/ Omicron BA.4-BA.5** peut être utilisé pendant l'allaitement.

### **Fertilité**

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

### 1.2.5. Co-administration

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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

### 1.2.6. Interchangeabilité

La sécurité et l'immunogénicité d'une vaccination de rappel hétérologue avec Spikevax (original) après une primo-vaccination réalisée avec un autre vaccin autorisé contre la Covid-19 ont été étudiées dans une étude menée à l'initiative de l'investigateur chez 154 participants de 18 ans et plus. Le délai minimal entre la primo-vaccination réalisée avec un vaccin contre la Covid-19 à base de vecteur adénoviral ou à base d'ARN et l'injection de rappel avec Spikevax (original) était de 12 semaines (intervalle : 12 semaines à 20,9 semaines). **La dose utilisée pour le rappel dans cette étude était de 100 microgrammes (alors que la dose de vaccin utilisée pour le rappel est de 50 microgrammes)**. Les titres d'anticorps neutralisants mesurés par un test de neutralisation de pseudovirus ont été évalués le jour 1 avant administration et les jours 15 et 29 après la dose de rappel. Une réponse au rappel a été mise en évidence, indépendamment de la primo-vaccination.

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

## 2. Présentation des données disponibles

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

Le vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 contient deux ARNm (rapport 1:1) codant pour l'antigène S-2P :

- l'ARNm-1273 présent dans le vaccin monovalent original (souche Wuhan) ;
- l'ARNm-1273.045 présent dans le vaccin monovalent Omicron BA.4/BA.5.

Ce rapport contient les données de deux études non cliniques évaluant le vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 (Tableau 1).

#### 2.1.1. Etude MOD-5482

L'objectif de l'étude MOD-5482 était d'évaluer l'immunogénicité induite par une primovaccination à deux doses du vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 chez la souris. Des MGT d'IgG S-2P (Wuhan), S-2P.529 (Omicron BA.1) et S-2P.045 (Omicron BA.4/BA.5) robustes ont été observées dans tous les groupes d'ARNm deux semaines après la deuxième dose. Globalement, les vaccins monovalents Omicron BA.1 et Omicron BA.4/BA.5 induisaient des titres plus faibles comparativement aux vaccins bivalents. Les vaccins bivalents Original / Omicron BA.4-BA.5 et Original / Omicron BA.1 ont montré un pouvoir neutralisant contre les virus BA.4/BA.5 et BA.1, dans les deux essais de neutralisation réalisés dans l'étude (essais de neutralisation de pseudovirus PSVNA à base de VSV et de lentivirus). De plus, les titres d'anticorps neutralisants BA.4/BA.5 et BA.1 obtenus par les vaccins bivalents Original / Omicron BA.4-BA.5 et Original / Omicron BA.1 étaient plus élevés ou similaires aux titres d'anticorps neutralisants WA.1 et D614G obtenus par le vaccin monovalent Original.

#### 2.1.2. WASHU-K 18-89

L'objectif de l'étude WASHU-K18-89 était d'évaluer l'immunogénicité et la protection obtenue par une dose de rappel du vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 après primovaccination par le vaccin monovalent Original chez des souris transgéniques K18-hACE2. Une augmentation des anticorps neutralisants contre BA.1 et BA.5 a été observée après administration du vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 en dose de rappel. La production d'anticorps neutralisants contre BA.1 et BA.5 était plus importante après une dose rappel avec le vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 comparativement au vaccin monovalent Original. Un effet similaire a été observé chez les souris qui ont été stimulées par le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 après primovaccination par le vaccin monovalent Original. Dans l'ensemble, l'administration du vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 ou bivalent Original / Omicron BA.1 a renforcé la protection contre l'infection par le BA.5 comparativement à la protection obtenue par l'administration du vaccin monovalent Original.

Tableau 1 : Résumé des études non cliniques évaluant le vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5

Types d'étude / Description	Produits et doses testés	Système de test (espèces, souche)	Méthode d'administration ; schéma de vaccination	BPL	Numéro de rapport
<b>Évaluation de l'immunogénicité d'une primovaccination par le vaccin à bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 chez les souris BALB/e</b>	vaccin monovalent Original <sup>a</sup> vaccin monovalent Omicron BA.1 <sup>b</sup> monovalent Omicron BA.4/BA.5 bivalent Original / Omicron BA.1 bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 <sup>e</sup> 1 µg	Souris, BALB/c	IM : Jour 1, 22 (primovaccination)	NON	MOD-5482
<b>Évaluation de l'immunogénicité et de la protection d'une dose de vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 administrée en rappel après une primovaccination avec le vaccin monovalent Original chez des souris K18 hACE-2</b>	UNFIX-01 (témoins) vaccin monovalent Original <sup>a</sup> bivalent Original / Omicron BA.1 <sup>d</sup> bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 <sup>e</sup> 0,25 µg	Souris, K18-hAC E2 C57BL/6	IM : Jour 0, 21 (primovaccination) Jour 241 (dose de rappel)	NON	WASHU-K 18-89

Abréviations : BPL = bonnes pratiques de laboratoire ; IM = intramusculaire ; ARNm = ARN messenger ; SARS-CoV-2 = coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2.

<sup>a</sup> Le vaccin monovalent Original contient un seul ARNm (ARNm-1273) qui code pour la protéine de pointe de l'isolat Wuhan Hu-1 de SRAS-CoV-2.

<sup>b</sup> Le vaccin monovalent Omicron BA.1 contient un seul ARNm (mRNA-1273.529) codant pour l'antigène SARS-CoV-2 S-2P du BA.1 sous-variant d'Omicron (S-2P.529).

<sup>c</sup> Le vaccin monovalent Omicron BA.4/BA.5 contient un seul ARNm (mRNA-1273.045) codant pour l'antigène SARS-CoV-2 S-2P des sous-variants BA 4/BA.5 d'Omicron.

<sup>d</sup> Le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 est un mélange 1:1 d'ARNm-1273 et d'ARNm-1273.529 formulés séparément.

<sup>e</sup> Le vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 est un mélange 1:1 d'ARNm-1273 et d'ARNm-1273.045 formulés séparément.

## 2.2. Données d'immunogénicité

### 2.2.1. Données pré-cliniques : Etude MOD-5482

#### 2.2.1.1. Objectifs

L'objectif de l'étude MOD-5482 était d'évaluer l'immunogénicité induite par une primovaccination à deux doses du vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 chez la souris.

#### 2.2.1.2. Groupes de traitements et design

Les matériaux de test utilisés dans cette étude étaient :

- le vaccin monovalent qui contient un seul ARNm (ARNm-1273) codant pour l'antigène SARS-CoV-2 S-2P (Wuhan) ;
- le vaccin monovalent Omicron BA.1 qui contient un seul ARNm (ARNm-1273.529) codant pour l'antigène SARS-CoV-2 S-2P.529 du sous-lignage BA. 1 du variant Omicron (S-2P.529) ;

- le vaccin monovalent Omicron BA.4/BA.5 qui contient un seul ARNm (ARNm-1273-045) codant pour l'antigène SARS-CoV-2 S-2P.045 du sous-lignage BA 4/BA.5 du variant Omicron ;
- le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1, qui est une co-formulation de l'ARNm-1273 et de l'ARNm-1273.529 ;
- le vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5, qui est une co-formulation de l'ARNm-1273 et de l'ARNm-1273.045.

Les souris (n=8/groupe) ont reçu deux injections intramusculaires soit d'un témoin PBS (*Phosphate-Buffered Saline*), soit d'1µg d'un des vaccins ARNm en primovaccination à trois semaines d'intervalle. Des prélèvements de sang ont été réalisés sur tous les animaux au jour 21 (avant l'administration de la seconde dose) et au jour 35 (2 semaines après la seconde dose). Les échantillons de sérum ont été analysés pour observer la réponse en anticorps de liaison (méthode ELISA) et en anticorps neutralisants (par la méthode PSVNA sur VSV et lentivirus).

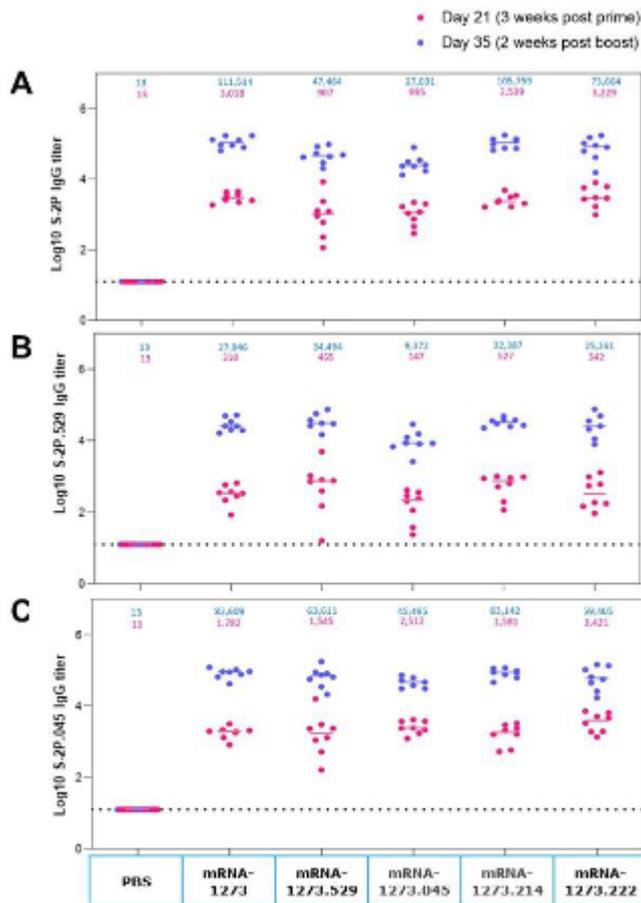
### 2.2.1.3. Résultats

Des titres élevés d'anticorps de liaison (IgG) contre les protéines S-2P, S-2P.529 et S-2P.045 ont été observés après une primovaccination par deux doses de vaccins monovalents Original, Omicron BA.1 et Omicron BA.4/BA.5 et de vaccins bivalents Original / Omicron BA.1 et Original / Omicron BA.4-BA.5, comparativement au témoin (PBS) (Figure 1A-C, Tableau 2).

Au jour 21 (3 semaines après la première dose), les valeurs MGT des IgG S-2P étaient comprises entre 907 et 3229 et ont été multipliées par 23 à 52 fois au jour 35 (2 semaines après la deuxième dose), les valeurs MGT étant comprises entre 27001 et 111514 dans tous les groupes de traitement (Figure 1A). Au jour 35, les souris vaccinées avec l'ARNm monovalent Original, le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 ou le vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 ont obtenu des MGT d'IgG S-2P plus élevés que les souris vaccinées avec l'ARNm le vaccin monovalent Omicron BA.1 ou le vaccin monovalent Omicron BA.4/BA.5.

Au jour 21, les MGT d'IgG S-2P.529 (Omicron BA.1) variaient entre 147 à 527 et ont été multipliées par 61 à 90 fois au jour 35, atteignant des valeurs de MGT comprises entre 9372 à 34494 dans les groupes de traitement (Figure 1B). Il n'y avait pas de différences notables entre les MGT d'IgG S-2P.529 entre les groupes de traitement au jour 35, sauf pour les souris vaccinées avec le vaccin monovalent Omicron BA.4/BA.5 qui avaient des MGT d'IgG S-2P.529 inférieures par rapport aux autres groupes de traitement.

Au jour 21, les valeurs des MGT des IgG S-2P.045 (Omicron BA.4- BA.5) variaient entre 1545 à 3421 et ont multipliées par 17 à 52 fois au jour 35, atteignant des valeurs de MGT comprises entre 45495 à 83142 dans les groupes ARNm (Figure 1C). Au jour 35, les MGT d'IgG S-2P.045 robustes ont été observés dans tous les groupes d'ARNm et aucune différence notable n'a été observée.



Abbreviations: Ab = antibody; BA.1 = SARS-CoV-2 Omicron variant (B.1.1.529); BA.4/BA.5 = SARS-CoV-2 Omicron subvariants; GMT = geometric mean titer; IgG = immunoglobulin G; LLOQ = lower limit of quantification; mRNA = messenger RNA; PBS = phosphate-buffered saline; S-2P = spike protein with 2 proline substitutions within the heptad repeat 1 domain; S-2P.045 = BA.4/BA.5 Omicron-specific S-2P; S-2P.529 = BA.1 Omicron-specific S-2P.

Note: GMT values are presented at the top of each figure, with red indicating the GMT for Day 21 (3 weeks after the first dose [ie, post prime]) and blue indicating the GMT for Day 35 (2 weeks after the second dose [ie, post boost]). Dotted line indicates LLOQ of the assays.

Figure 1 : Réponse immunitaire (anticorps de liaison) après primovaccination chez des souris BALB/c

**Tableau 2 : Réponse immunitaire (anticorps de liaison) après primovaccination chez des souris BALB/c**

	Vaccins	MGT à J21	MGT à J35	Augmentation des taux d'anticorps
MGT IgG S-2P (WuHan)	monovalent Original	3018	111514	36,94
	monovalent Omicron BA.1	907	47464	52,33
	monovalent Omicron BA.4/BA.5	995	27001	27,13
	bivalent Original / Omicron BA.1	2539	105759	41,65
	bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5	3229	73664	22,81
MGT IgG S-2P.529 (Omicron BA.1)	monovalent Original	310	27946	90,14
	monovalent Omicron BA.1	465	34494	74,18
	monovalent Omicron BA.4/BA.5	147	9372	63,75
	bivalent Original / Omicron BA.1	527	32387	61,45
	bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5	342	25261	7386
MGT IgG S-2P.045 (Omicron BA.4-5)	monovalent Original	1782	82609	46,35
	monovalent Omicron BA.1	1545	63611	41,17
	monovalent Omicron BA.4/BA.5	2512	45495	18,11
	bivalent Original / Omicron BA.1	1581	83142	52,58
	bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5	3421	59405	17,36

Les résultats des analyses par PSVNA sur VSV (Figure 2A) montrent au jour 35, une réponse robuste en anticorps neutralisants contre BA.4/BA.5 comparativement à la réponse en anticorps neutralisants dirigés contre WA.1 + D614 induite par le vaccin monovalent Original (16997), la réponse en anticorps neutralisants spécifiques de BA.4/BA.5 induite par le vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 (19036) était numériquement plus élevée, mais non significative.

De plus, la réponse en anticorps neutralisants contre WA.1+D614 induite par le vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 était plus élevée que celle induite par le vaccin monovalent Omicron BA.4/BA.5 (3035 contre 110, respectivement).

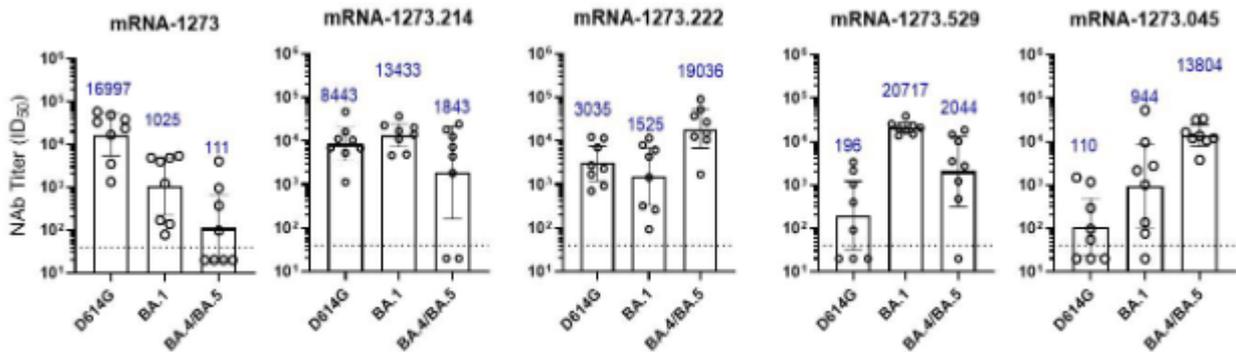
Les vaccins bivalent Original / Omicron BA.1 et monovalent Omicron BA.1 ont montré une neutralisation robuste contre BA.1, avec un taux légèrement plus élevé de MGT induites par le vaccin monovalent Omicron BA.1 (respectivement 13433 et 20717). Cependant, le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 a induit une neutralisation beaucoup plus élevée contre WA.1 + D614G (8443) que le vaccin monovalent Omicron BA.1 (196).

Le vaccin monovalent Original a montré une réponse robuste contre WA.1+D614G (16997), mais une réponse plus faible contre BA.1 (1025) et BA.4/BA.5 (111).

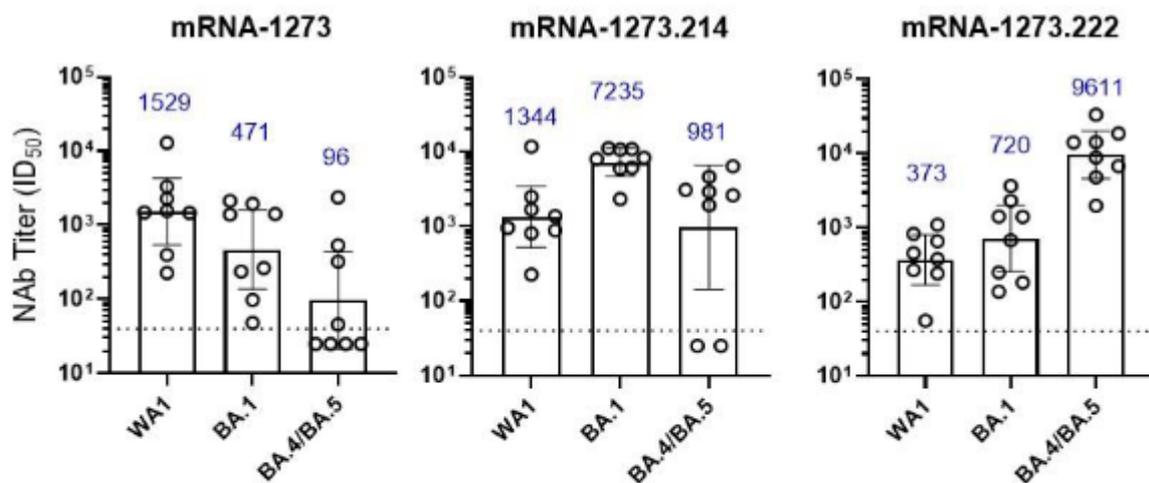
Les résultats des analyses par PSVNA sur lentivirus (Figure 2B) contre WA.1, BA.1 et BA.4/BA.5 après une série de primovaccination par les vaccins monovalent Original et bivalent Original / Omicron BA.1 et bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 étaient équivalents à ceux observés à sur VSV. Au jour 35 (2 semaines après la deuxième dose), les souris vaccinées avec le vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 présentaient une forte réponse immunitaire contre BA.4/BA.5, tandis que la réponse contre

WA.1 et BA.1 était plus faible. Le vaccin monovalent Original a montré une neutralisation robuste contre WA.1, mais la réponse contre BA.1 et BA.4/BA.5 était inférieure à celle de WA.1.

### A: VSV-based PSVNA



### B: Lentivirus-based PSVNA



Abbreviations: Ab = antibody; GMT = geometric mean titer; ID<sub>50</sub> = inhibitory dilution 50%; LLOQ = lower limit of quantification; mRNA = messenger RNA; nAb = neutralizing antibody; PSVNA = pseudovirus neutralization assay; VSV = vesicular stomatitis virus.

Notes: Blue numbers and bars represent GMTs, and whiskers represent 95% confidence interval. Dotted line indicates LLOQ of the assays. In Figure A (VSV-based PSVNA), D614G = WA.1 + D614G.

Figure 2 : Réponse immunitaire (anticorps neutralisant) après primovaccination chez des souris BALB/c

## Conclusion de l'étude MOD-5482

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'immunogénicité induite par une primovaccination par deux doses du vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 chez la souris. Une augmentation des MGT d'IgG S-2P, S-2P.529 et S-2P.045 a été observée dans tous les groupes ayant reçu un vaccin à ARNm deux semaines après la seconde dose.

Globalement, les vaccins bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 et bivalent Original / Omicron BA.1 ont induit des réponses robustes en anticorps neutralisants dirigés contre les virus BA.4/BA.5 et BA.1. Ces titres d'anticorps étaient supérieurs ou similaires aux titres d'anticorps neutralisants dirigés contre WA.1 + D614G induits par le vaccin monovalent Original.

## 2.2.2. Données pré-cliniques : étude WASHU-K18-89

### 2.2.2.1. Objectifs

L'étude WASHU-K18-89 avait pour objectif d'évaluer l'immunogénicité et la protection d'une dose de rappel du vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 après une primo-vaccination avec le vaccin monovalent Original chez la souris.

### 2.2.2.2. Groupes de traitements et design

Les matériaux de test utilisés dans cette étude étaient (Tableau 3) :

- le vaccin monovalent Original qui contient un seul ARNm (ARNm-1273) codant pour l'antigène SARS-CoV-2 S-2P (Wuhan) ;
- le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1, qui est une co-formulation de l'ARNm-1273 (souche WuHan original) et de l'ARNm-1273.529 (un vaccin monovalent qui contient un seul ARNm codant pour l'antigène Omicron BA.1 [protéine S-2P.529] du SARS-CoV-2 S-2P) ;
- le vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5, qui est une co-formulation de l'ARNm-1273 (souche WuHan original) et de l'ARNm-1273.045 (un vaccin monovalent qui contient un seul ARNm codant pour l'antigène Omicron BA.4/BA.5 [protéine S-2P.045] du SARS-CoV-2 S-2P).

Le contrôle négatif utilisé dans l'étude était un ARNm non codant (UNFIX-01) utilisé lors de la première et de la deuxième administration, tandis que du PBS a été utilisé lors de la troisième administration.

Pour évaluer les effets d'une dose de rappel des vaccins monovalent Original, bivalent Original / Omicron BA.1, ou bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 sur la production d'anticorps neutralisants et la protection contre une infection à BA.4/BA.5, des souris K18-hACE2 âgées de 7 semaines ont reçu 2 injections intramusculaires de 0,25 µg d'UNFIX-01 (témoin) ou du vaccin monovalent Original à environ 3 semaines d'intervalle (primovaccination). Environ 31 semaines après la deuxième dose, les souris ont reçu une dose de rappel avec 0,25 µg du vaccin monovalent Original, du vaccin Bivalent Original / Omicron BA.1, du vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5, d'UNFIX-01 ou de PBS. Quatre semaines après la dose de rappel, les souris ont été challengées par voie intranasale avec 104 FFU de la souche Omicron BA.5. Des échantillons de sang ont été prélevés avant la dose de rappel et 4 semaines après la dose de rappel (avant le challenge). Les échantillons ont été analysés pour doser les anticorps neutralisants sériques *via* FRNT. Les souris ont été euthanasiées 6 jours après l'infection, et les tissus (liquide de lavage nasal, fosses nasales et poumons) ont été prélevés pour analyse virologique.

Tableau 3 : Groupes de traitements de l'étude WASHU-K18-89

Groupe	n	Primovaccination			Rappel			Challenge par Omicron		Prélèvement
		Traitement	Dose	Schéma vaccinal	Traitement	Dose	Schéma vaccinal	Variant	Jour d'évaluation	
1	8-10	UNFIX-01 (témoins)	0,25 µg	Jour 1 Jour 21	UNFIX-01	0,25 µg	Jour 241	BA.5 (104 FFU)	Jour 269/270	Sérum (J239 avant la dose de rappel et J268 après le rappel : réponse en anticorps (FRNT) Sacrifice (J273/274) : analyse virologique (qRT-PCR)
2					PBS					
3					mono-valent Original					
4					biva-lent Original / Omicron BA.1					
5					biva-lent Original / Omicron BA.4-BA.5					

### 2.2.2.3. Résultats

Environ 31 semaines après une primovaccination par deux doses de 0,25 µg du vaccin monovalent Original, des échantillons de sang ont été prélevés puis une dose de rappel de 0,25 µg du vaccin monovalent Original, bivalent Original / Omicron BA.1, bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 ou de contrôles a été administrée aux souris.

Les titres d'anticorps neutralisants contre WA.1/2020 + D614G et Delta B.1.617.2 avant la dose de rappel étaient similaires entre les groupes, comme attendu compte tenu de l'immunisation de l'ensemble des souris par le vaccin monovalent Original lors de la primovaccination.

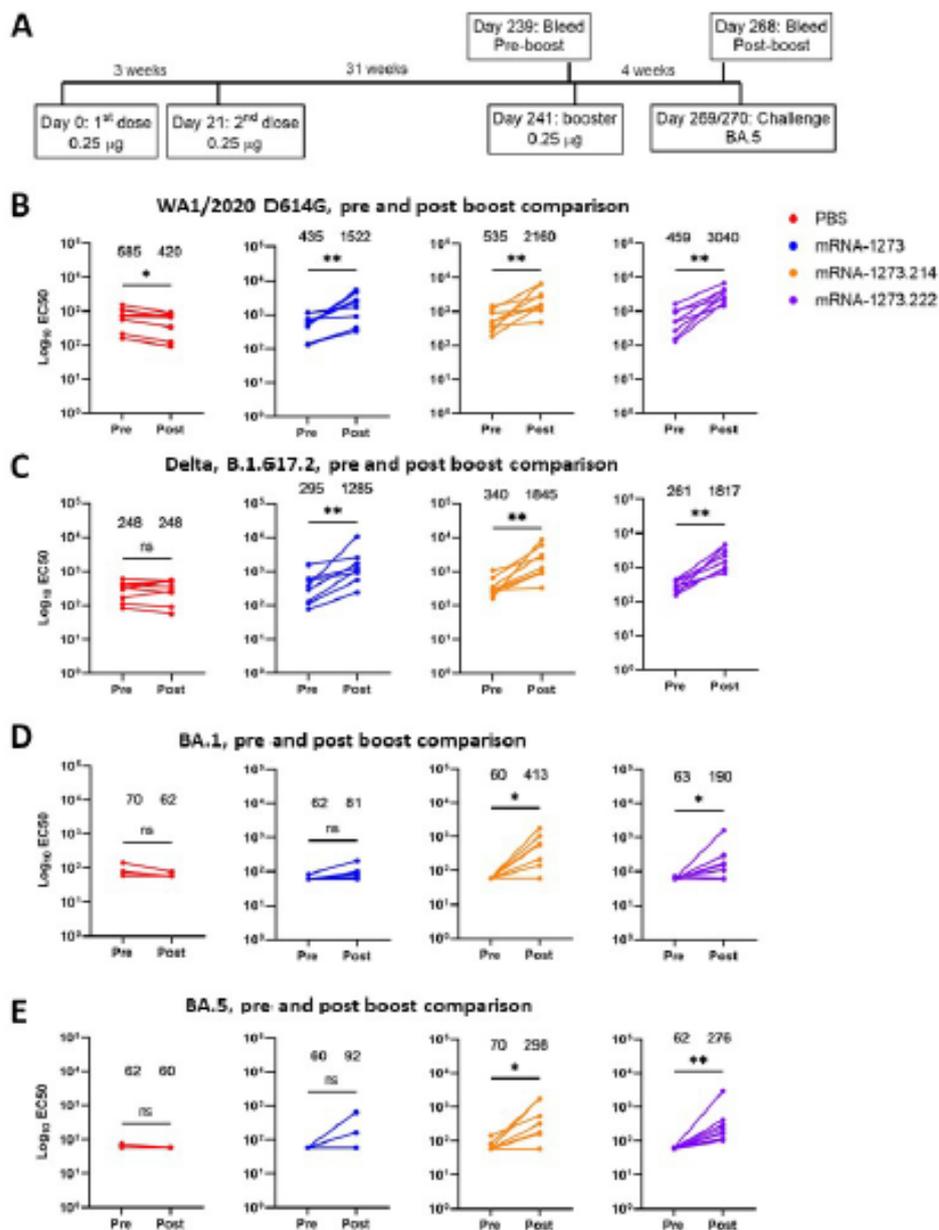
Aucune activité neutralisante dans le sérum prélevé avant la dose de rappel n'a été détectée contre BA.1 ou BA.5 (Figure 3D and Figure 3E).

Quatre semaines après l'administration de la dose de rappel avec le vaccin de 0,25 µg du vaccin monovalent Original, une augmentation des titres sériques d'anticorps neutralisants contre WA.1/2020 + D614G et Delta B.1.617.2 a été observée comparativement aux titres avant la dose de rappel (Figure 3B et Figure 3C). De légères augmentations des titres d'anticorps neutralisants contre BA.1 et BA.5

ont également été observées, sans qu'un renforcement notable n'ait été montré chez la majorité des souris (Figure 3D et Figure 3E).

L'administration de 0,25 µg du vaccin Bivalent Original / Omicron BA.1 ou bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 ont induit une réponse globalement similaire, avec de légères variations. Les titres d'anticorps neutralisants WA.1/2020 + D614G après l'administration du vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 et du vaccin Bivalent Original / Omicron BA.1 ont été multipliés par 6 et par 4 respectivement (Figure 3B). La réponse induite par les vaccins bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 et du vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 contre Delta B.1.617.2 était similaire (Figure 3C).

Les titres sériques d'anticorps neutralisants contre BA.1 ont augmenté d'environ 7 fois après l'injection de rappel du vaccin bivalent Original / Omicron BA.1, tandis que les titres d'anticorps neutralisants contre BA.1 ont augmenté d'environ 3 fois après l'injection de rappel après l'injection du vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 (figure 3D). La réponse induite par les vaccins bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 et Bivalent Original / Omicron BA.1 contre BA.5 était similaire, les titres sériques d'anticorps anti-BA.5 ayant été multipliés respectivement par 4,5 et 4,3 par rapport aux titres d'anticorps antérieurs au rappel (Figure 3E).



Abbreviations: BA.1 = SARS-CoV-2 Omicron variant (B.1.1.529); BA.5 = SARS-CoV-2 Omicron subvariant; EC<sub>50</sub> = half-maximal effective concentration; mRNA = messenger RNA; ns = not significant; PBS = phosphate-buffered saline.

Notes: Statistical analyses were performed using non-parametric Kruskal-Wallis with Dunn's multiple comparison's

Figure 3 : Anticorps neutralisants induits après une dose de rappel des vaccins monovalent Original, bivalent Original / Omicron BA.1, bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 chez les souris

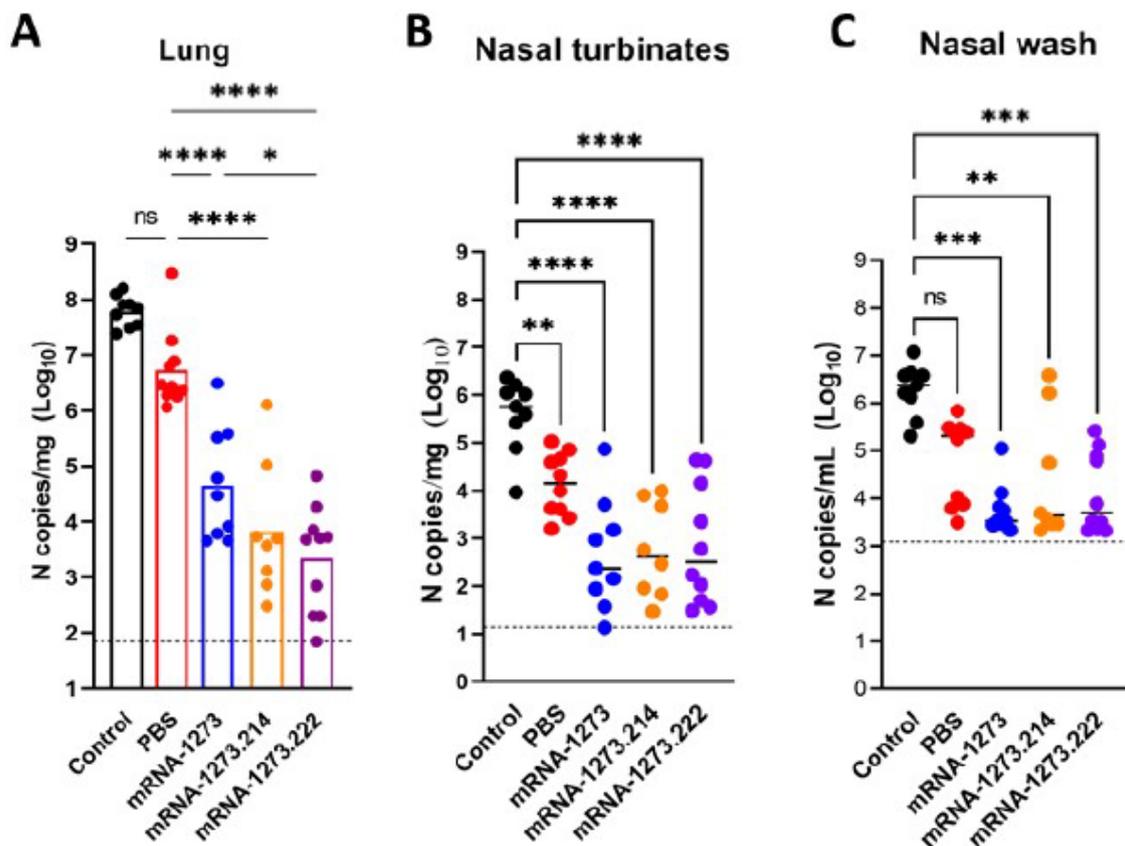
Quatre semaines après avoir reçu une dose de rappel avec 0,25 µg du vaccin monovalent Original, du vaccin bivalent Original / Omicron BA.1, du vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 ou du contrôle (PBS ou UNFIX-01), les souris ont été exposées au virus du SARS-CoV-2 (sous-lignée BA.5 du variant Omicron) et la charge virale a été mesurée dans les voies respiratoires supérieures et inférieures (figure 4A, figure 4B et figure 4C). Chez les souris vaccinées avec 0,25 µg du vaccin monovalent Original (primovaccination) et boostées avec le vaccin monovalent Original, la charge virale mesurée dans les poumons, les fosses nasales et le liquide de lavage nasal était significativement plus faible que chez les souris ayant reçu le PBS uniquement ou le contrôle UNFIX-01.

Par rapport aux souris ayant reçu le PBS, les souris vaccinées avec 0,25 µg du vaccin monovalent Original (primovaccination) et boostées avec le vaccin monovalent Original, avaient une charge virale BA.5 plus faible dans les poumons et les fosses nasales et similaire dans le liquide de lavage nasal.

La protection après l'administration d'une dose de rappel avec le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 ou bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 était comparable à celle observée après le rappel avec le vaccin monovalent Original, comme le montre la charge virale BA.5 généralement similaire observée dans les fosses nasales et le liquide de lavage nasal. Une dose de rappel par les vaccins bivalent Original / Omicron BA.1 ou bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 a réduit significativement la charge virale dans les poumons, les fosses nasales et le liquide de lavage nasal, comparativement au témoin (UNFIX-01 ou PBS).

Concernant les observations faites au niveau pulmonaire, le degré de protection contre l'infection par le BA.5 obtenu après le une dose de rappel par le vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 était le plus élevé, suivi par celui obtenu par le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1, puis par le vaccin monovalent Original, le niveau de protection obtenu par le vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 atteignant la significativité statistique comparativement au vaccin monovalent Original.

Dans l'ensemble, l'évaluation de la charge virale après le rappel par le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 ou bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5, montre que les deux vaccins bivalents permettent d'améliorer la réponse des anticorps neutralisants et de réduire la charge virale dans les voies respiratoires supérieures et inférieures.



Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; BA.5 = SARS-CoV-2 Omicron subvariant; mRNA = messenger RNA; ns = not significant; PBS = phosphate-buffered saline; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Notes: Statistical analyses were performed using one way ANOVA with Tukey's (A) or Dunnet's (B-C) multiple comparison tests; \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ ; \*\*\*\*  $p < 0.0001$ .

Figure 4 : Protection induite après une dose de rappel des vaccins monovalent Original, bivalent Original / Omicron BA.1, bivalent Original / Omicron BA.5-BA.5 chez les souris.

## Conclusion de l'étude WASHU-K18-89

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'immunogénicité et la protection induite par une dose de rappel du vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 après une primovaccination par le vaccin monovalent Original chez des souris transgéniques K18-hACE2.

L'administration du vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 en dose de rappel a induit une augmentation des anticorps neutralisants contre BA.1 et BA.5 significativement plus élevée que la réponse induite par le vaccin monovalent Original. Des résultats similaires ont été observés chez les souris ayant reçu le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 en dose de rappel.

L'étude de challenge par le variant Omicron BA.5 a montré qu'une dose de rappel par le vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 réduit significativement la charge virale dans les poumons, les fosses nasales et le liquide de lavage nasal, comparativement au témoin (UNFIX-01 ou PBS). Le degré de protection contre l'infection par le BA.5 au niveau pulmonaire obtenu après une dose de rappel par le vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 était significativement plus élevé que celui obtenu après administration du vaccin monovalent Original.

Dans l'ensemble, l'administration d'une dose de rappel par le vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 permet d'augmenter les anticorps neutralisants contre BA.5 et de renforcer la protection contre l'infection BA.5 comparativement à une dose de rappel du vaccin monovalent Original.

## 2.3. Données de tolérance

Afin d'étayer l'autorisation de la formulation de 50 µg du vaccin bivalent Original / Omicron BA.4/BA.5 chez les personnes âgées de 18 ans et plus en tant que dose de rappel, les données utilisées sont celles fournies pour l'évaluation du vaccin bivalent Original / Omicron BA.1. Cette évaluation est fondée sur l'analyse :

- Des données du vaccin bivalent 50 µg du vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 administré en deuxième rappel (P205 Partie G ; N = 437) ;
- Des données comparatives pour 50 µg du vaccin monovalent Original administré en deuxième rappel (P205 Partie F ; N = 377).

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

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

#### 2.3.1.1. Événements indésirables locaux sollicités

Dans l'ensemble, la fréquence des effets indésirables locaux après la dose de rappel avec le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 (Partie G) était similaire à celle observée après la dose de rappel de 50 µg du vaccin monovalent Original (Partie F) (Tableau 4).

#### Vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 50 µg (Partie G) :

Dans le groupe recevant une deuxième dose de rappel avec le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 (Partie G), la plupart des participants avaient au moins un effet indésirable local sollicité (347/437, soit 79,4 %).

Les événements indésirables locaux sollicités les plus fréquents après la dose de rappel du vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 étaient :

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

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

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

#### **Vaccin monovalent Original 50 µg (Partie F) – monovalent :**

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

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

La majorité des événements indésirables locaux sollicités étaient de grade 1 (239/351 participants, soit 68,1 %). Douze participants (12/359, soit 3,4 %) présentaient un effet indésirable local de grade 3 et le plus fréquemment signalé était un gonflement (5/351 participants, soit 1,4 %). Aucun effet indésirable local sollicité de grade 4 n'a été signalé.

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

**Tableau 4 : Résumé des effets indésirables locaux sollicités les plus fréquents**

	<b>P205 Partie G – bivalent Original / BA.1</b>	<b>P205 Partie F – monovalent Original</b>
	ARNm-1273.214 (25/25 µg)	ARNm-1273 (50 µg)
	(N=437)	(N=377)
<b>Douleur au site d'injection</b>	338 (77,3 %)	269 (76,6 %)
<b>Gonflement ou sensibilité axillaire</b>	76 (17,4 %)	54 (15,4 %)

#### **2.3.1.2. Événements indésirables systémiques sollicités**

Dans l'ensemble, la fréquence des effets indésirables systémiques après la dose de rappel du vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 (Partie G) était similaire à celle observée après la dose de rappel du vaccin monovalent Original (Partie F) (Tableau 5).

#### **Vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 50 µg (Partie G) :**

Dans le groupe recevant une deuxième dose de rappel avec le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 (Partie G), la plupart des participants avaient au moins une réaction secondaire systémique sollicitée (307/437, soit 70,3 %).

Les effets indésirables systémiques les plus fréquents après la 2<sup>de</sup> dose de rappel par le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 étaient :

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

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

#### **Vaccin monovalent original 50 µg (Partie F) :**

Dans le groupe de dose de rappel du vaccin monovalent Original 50 µg (Partie F), la plupart des participants avaient au moins un effet indésirable systémique sollicité (232/351, soit 66,1 %).

Les effets indésirables systémiques les plus fréquents après la dose de rappel de 50 µg du vaccin monovalent Original étaient :

- Une fatigue : 180/350 participants, soit 51,4 % ;
- Des céphalées : 144/350 participants, soit 41,1 % ;
- Une myalgie : 135/350 participants, soit 38,6 % ;
- Une arthralgie : 111/350 participants, soit 31,7 %.

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

Tableau 5 : Résumé des effets indésirables systémiques sollicités les plus fréquents

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

#### **2.3.1.3. Événements indésirables non sollicités**

##### **Vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 50 µg (Partie G) :**

Dans le groupe recevant une dose de rappel du vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 (Partie G) dans les 28 jours suivant la vaccination, il n'y a eu aucun décès et 2/437 participants (0,5 %) ont présenté des effets indésirables graves (EIG) ; l'investigateur a considéré que les deux EIG n'étaient pas liés au vaccin bivalent à l'étude (cancer de la prostate et fracture traumatique). Au moins un

événement indésirable sollicité a été signalé pour 43/437 participants (9,8 %), dont 2 participants (0,5 %) avaient un événement indésirable sollicité considéré par l'investigateur comme étant lié à la vaccination (fatigue et dermatite). Aucun participant n'a présenté d'événements indésirables non sollicités entraînant l'arrêt de l'étude.

Des événements indésirables non sollicités dans les 28 jours suivant la dose de rappel par le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 (Partie G) ont été signalés pour 81/437 participants (18,5 %) (Tableau 6). Parmi ceux-ci, 25/437 participants (5,7 %) avaient un événement indésirable non sollicité qui a été évalué par l'investigateur comme étant lié à la vaccination. La majorité d'entre eux était compatible avec la réactogénicité, les événements indésirables non sollicités les plus fréquemment signalés considérés par les investigateurs comme étant liés à la vaccination étaient :

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

Tous les autres événements indésirables non sollicités liés au traitement ont été signalés chez moins de 1,0 % des participants. Une participante a présenté un événement indésirable sollicité grave qui a été considéré comme lié à la vaccination : une femme de 41 ans a présenté une fatigue importante jugée non grave par l'investigateur qui a commencé le jour 1 et s'est poursuivie jusqu'au jour 14 ; l'événement n'a pas fait l'objet d'une assistance médicale.

#### **Vaccin monovalent original 50 µg (Partie F) :**

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

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

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

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

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

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

- Un homme de 31 ans ayant des antécédents de fatigue chronique a présenté une fatigue importante jugée non grave par l'investigateur qui a commencé le jour 2 et s'est résolue le jour 8

et s'est produite en même temps qu'un EI non sollicité d'asthme modéré par une exacerbation de l'asthme qui a été évalué par l'investigateur comme n'étant pas lié à la vaccination ;

- Un homme de 42 ans a eu une myalgie sévère non grave qui a commencé le jour 7 et s'est résolue le jour 8.

Tableau 6 : Résumé des événements indésirables non sollicités dans les 28 jours suivant l'injection – deuxième rappel

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

#### 2.3.1.4. Effets indésirables graves (événements indésirables graves)

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

### 2.3.1.5. Décès

Aucun décès n'a été signalé dans le groupe de dose de rappel par le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 (Partie G) ou dans le groupe de dose de rappel avec le vaccin monovalent Original (Partie F).

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

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

Aucun participant du groupe bivalent Original / Omicron BA.1 (Partie G) ou du groupe monovalent Original (Partie F) n'a abandonné en raison d'un événement indésirable non sollicité.

### 2.3.1.7. Grossesses

Aucune grossesse n'a été rapportée dans les Parties G (bivalent original / Omicron BA.1 25/25 µg), F (monovalent Original 50 µg) et A (bivalent Original / Bêta 25/25 µg) à la date limite de collecte des données.

### 2.3.1.8. Événements indésirables d'intérêt spécial

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

En outre, le protocole de l'étude P205 a décrit les définitions de cas des CDC pour la myocardite et la péricardite (4) (Annexe 1) en tant que guide pour les investigateurs afin d'aider à identifier les cas suspects de myocardite, de péricardite ou de myopéricardite. Les enquêteurs ont été invités à signaler tous les cas suspects de myocardite, de péricardite ou de myopéricardite probables et confirmés en tant qu'événement indésirable d'intérêt spécial (EIS), même s'ils ne répondaient pas aux critères de définition de cas des CDC.

#### **Vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 50 µg (Partie G – bivalent Original / Omicron BA.1 25/25 µg) :**

Aucun participant du groupe de dose de rappel par le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 25/25 µg (Partie G) n'a présenté d'EIS évalué par l'investigateur jusqu'à la date limite de collecte des données.

#### **Vaccin monovalent Original 50 µg (Partie F - monovalent) :**

Dans le groupe de dose de rappel du vaccin monovalent Original de 50 µg (Partie F), 1/377 des participants (0,3 %) avaient un EIS évalué par l'investigateur :

Un homme afro-américain de 71 ans a présenté un rythme cardiaque irrégulier modéré sans gravité au jour 17 après la dose de rappel de 50 µg du vaccin monovalent Original. Cet homme avait pour antécédents médicaux : hypertension, diabète de type 2, hyperlipidémie, arthrose, cancer de la prostate, ainsi que des allergies. Au moment de la clôture des données, l'événement n'était pas résolu et aucun diagnostic n'était disponible, car l'évaluation était en cours. L'investigateur a évalué l'événement comme n'étant pas lié à la vaccination.

## Vaccin bivalent Original / Bêta 50 µg (Partie A) :

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

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

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

#### Conclusion sur les études de la tolérance

Les données de tolérance portent sur une analyse de 3 études avec un total de 1 114 participants. Au vu de l'ensemble de ces données fournies par le laboratoire, le vaccin bivalent Original / BA.1 semble être bien toléré. En effet, l'incidence des événements indésirables non sollicités après 29 jours de suivi dans le groupe ayant reçu une deuxième dose de rappel avec le vaccin bivalent Original / Omicron BA.1 25/25 µg (partie G) était similaire pour tous les types d'événements (événement indésirable non sollicité, événement indésirable grave, événement indésirable sollicité, événements considérés par l'investigateur comme étant liés à la vaccination) aux résultats dans le groupe ayant reçu une deuxième dose de rappel de 50 µg avec le vaccin monovalent Original (partie F).

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

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

Parmi les 2 événements indésirables graves qui ont été recensés dans le groupe du vaccin bivalent Original / BA.1, aucun n'a été considéré par l'investigateur comme lié au vaccin.

Aucune grossesse n'a été rapportée au cours de l'étude, les données précliniques sur les modèles animaux n'ont pas révélé d'effets nocifs du vaccin bivalent Original / BA.1 chez les animaux gravides et leurs descendants. Aucun décès n'a été constaté quel que soit le vaccin monovalent ou bivalent.

Les investigateurs n'ont rapporté aucun EIIS dans le groupe ayant reçu une dose de rappel de vaccin bivalent Original / BA.1 jusqu'à la date limite de collecte des données.

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

## 2.4. Données manquantes

### Concernant les données d'immunogénicité :

Le dossier de soumission ne contient pas de données cliniques d'immunogénicité. Celles-ci seront versées par Moderna en post-AMM.

**Concernant les données de tolérance :**

Il n'y a aucune donnée de tolérance relative à l'administration des vaccins adaptés spécifiquement contre Omicron BA.4-5 en primovaccination ou en dose de rappel.

# Conclusion

La HAS a actualisé en septembre 2022 la stratégie vaccinale contre la Covid-19<sup>17</sup> en recommandant l'administration d'une dose de rappel additionnelle (2e rappel ou 4e dose le plus souvent) aux personnes de plus de 60 ans, à celles de moins de 60 ans identifiées comme étant à risque de forme grave de Covid-19, aux femmes enceintes et aux personnes vivant dans l'entourage ou en contact régulier avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables. La HAS a précisé également les délais à respecter entre deux doses de rappel : i) 3 mois pour les personnes de 80 ans et plus, les résidents en EHPAD et en USLD et les personnes immunodéprimées ; ii) 6 mois pour les autres. Pour tous, si une infection par le SARS-CoV-2 est survenue après la première dose de rappel, une dose de rappel additionnelle reste recommandée en respectant un délai minimal de 3 mois après l'infection.

Dans le contexte épidémique actuel marqué par la prédominance actuelle du sous-variant BA.5, la HAS recommande que le rappel vaccinal se fasse préférentiellement avec un vaccin à ARNm bivalent (Comirnaty ou Spikevax), quel que soit le ou les vaccin(s) utilisé(s) précédemment. Pour les personnes de moins de 30 ans, seul le vaccin Comirnaty est recommandé<sup>18</sup>.

Le vaccin Spikevax de la firme Moderna a reçu une AMMc le 6 janvier 2021<sup>19</sup>. L'AMM a été modifiée le 19 octobre 2022 : le vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 est désormais autorisé pour l'immunisation active contre la Covid-19 chez les patients de 12 ans et plus pour une utilisation en dose de rappel.

L'objectif de ces recommandations vaccinales est d'évaluer la place du vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19.

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

- La **variation** de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle délivrée par l'EMA pour le vaccin Spikevax bivalent Original / Omicron BA.4-BA.5 25/25 µg indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus ayant reçu au moins une primovaccination complète ;
- Les caractéristiques de ce vaccin, qui se compose de deux ARNm-1273 encapsulés dans des nanoparticules lipidiques, en quantités égales : un ARNm codant pour la protéine Spike (S-2P) de Wuhan-Hu-1 (originale) et un autre codant pour la protéine spike S-2P du variant Omicron BA.4-BA.5. Il contient ainsi 25 µg de l'ARNm contenu dans le vaccin Spikevax original (déjà utilisé en population générale durant les campagnes de vaccination) et 25 µg du même ARNm adapté afin de cibler les variants Omicron.
- **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 administré en primovaccination, dans les deux essais chez la souris de neutralisation réalisés dans l'étude MOD-5282 ;
  - 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 administré en primovaccination plus élevés ou

<sup>17</sup> Haute Autorité de Santé. Stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3367885/fr/strategie-vaccinale-de-rappel-contre-la-covid-19](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3367885/fr/strategie-vaccinale-de-rappel-contre-la-covid-19)

<sup>18</sup> La stratégie vaccinale et la liste des publics prioritaires : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>

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

similaires aux titres d'anticorps neutralisants WA.1 et D614G obtenus par le vaccin monovalent Original dans l'étude MOD-5282 ;

- 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 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 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 significativement plus élevé que celui obtenu après administration du vaccin monovalent Original.
- **L'absence de données d'immunogénicité disponibles chez l'homme à ce jour ;**
- **La bonne tolérance des vaccins à ARNm et les données de tolérance du vaccin Spikevax bivalent original/BA.1 :**
- Les événements indésirables locaux et systémiques les plus fréquemment retrouvés après injection du vaccin Spikevax bivalent original/BA.1 en deuxième dose de rappel sont : la douleur au point d'injection (77,3 %), la fatigue (54,9 %), les maux de tête (43,9 %), les myalgies (39,6 %), l'arthralgie (31,1 %), ainsi que le gonflement ou la sensibilité axillaire (17,3 %).
  - Les fréquences faibles des effets indésirables graves (EIG) après administration du vaccin Spikevax bivalent original/BA.1 (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 Original/BA.1 en deuxième rappel au moment de l'analyse intermédiaire dans des études de faibles effectifs. Au vu de l'ensemble des données, le profil de tolérance du vaccin Spikevax Original / Omicron BA.1 semble acceptable et comparable à celui du vaccin Spikevax monovalent original.
- **Les autres informations disponibles et en particulier :**
- Les myocardites et les péricardites sont considérées comme un effet indésirable rare pouvant survenir suite à une vaccination avec un vaccin à ARNm, mais à une fréquence moins élevée que suite à une infection au SARS-CoV-2 ;
  - **Les conclusions du PRAC de décembre 2021** faisant état d'un risque de myocardites et de péricardite plus élevé chez les jeunes hommes après l'administration des vaccins à ARNm, en particulier avec le vaccin Spikevax<sup>20</sup> ;
  - Actuellement, le vaccin Spikevax est ainsi recommandé uniquement chez les adultes de plus de 30 ans, sans distinction de genre, au Canada, en France, en Norvège, en Allemagne, en Suède, en Finlande, en Croatie, en Autriche, en Irlande et au Liechtenstein ;
  - **Les données récentes d'EPI-PHARE<sup>21</sup>, qui confirment que le risque de myocardite est plus important pour les personnes de moins de 30 ans et que le risque de myocardite**

<sup>20</sup> European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 november - 2 december 2021. Amsterdam: EMA; 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-november-2-december-2021>

<sup>21</sup> Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, *et al.* Vaccins Covid-19 à ARN messenger et risque de myocardite : effets de la troisième dose et du délai entre les doses, 22 juillet 2022. Saint-Denis: EPI-PHARE; 2022. [https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2022/07/epi-phare\\_rapport\\_myocardite\\_rappel\\_covid19-1.pdf](https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2022/07/epi-phare_rapport_myocardite_rappel_covid19-1.pdf)

**après la deuxième dose est plus important avec le vaccin Spikevax monovalent Original comparé au vaccin Comirnaty monovalent Original, quel que soit le sexe des participants.** Pour ces deux vaccins, les risques de myocardites diminuent avec l'allongement des délais depuis la dose précédente. Ces résultats sont globalement cohérents avec les autres données de tolérance en vie réelle disponibles dans la littérature internationale et avec les données de pharmacovigilance ;

- **Les différents seuils d'âge retenus par les pays européens pour définir les populations éligibles à l'administration d'une dose de rappel contre la Covid-19 à l'automne :** à partir de 12 ans aux Pays-Bas, à partir de 50 ans au Royaume-Uni, au Danemark et en Belgique, à partir de 60 ans en Italie et en Allemagne et à partir de 65 ans au Portugal.
- Les recommandations de l'OMS<sup>22</sup> préconisant l'administration d'une dose de rappel 4 à 6 mois après la dernière dose administrée avec un vaccin monovalent ou bivalent et estimant que les données actuellement disponibles ne sont pas suffisantes pour recommander préférentiellement les vaccins bivalents par rapport aux vaccins monovalents originaux.
- Les données israéliennes récentes sur l'efficacité d'une 4e dose du vaccin Comirnaty obtenues à partir **d'une cohorte de professionnels de santé** ayant reçu leur 3e dose trois à six mois auparavant et qui évaluent **l'efficacité contre les infections liées aux variants Omicron à 65 % [61 % - 68 %] dans 30 jours qui suivent la vaccination**<sup>23</sup> et les données de la DREES<sup>24</sup> 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<sup>25</sup>. Ces données confirment que les facteurs de risque de forme sévère préalablement identifiés par la HAS<sup>26</sup> évoluent peu en contexte Omicron. Elles suggèrent également qu'en comparaison avec les patients hospitalisés suite à une infection par le variant Delta, les patients hospitalisés du fait d'une infection par Omicron sont généralement plus âgés (âge médian de 69 ans avec le variant Omicron *versus* 63 ans avec le variant Delta) et plus souvent atteints de comorbidités (81 % *versus* 71 %), indépendamment de leur statut vaccinal. **Ces données confortent les précédentes recommandations de la HAS concernant la pertinence d'une dose de rappel supplémentaire chez les**

---

<sup>22</sup> World Health Organization. Highlights from the meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization – 3-6 october 2022. Geneva: WHO; 2022. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2022/october/highlights\\_sage\\_oct\\_2022.pdf?sfvrsn=69f947c4\\_4](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2022/october/highlights_sage_oct_2022.pdf?sfvrsn=69f947c4_4)

<sup>23</sup> Cohen MJ, Oster Y, Moses AE, Spitzer A, Benenson S. Association of receiving a fourth dose of the BNT162b vaccine with SARS-CoV-2 infection among health care workers in Israel. JAMA Netw Open 2022;5(8):e2224657. <http://dx.doi.org/10.1001/jama-networkopen.2022.24657>

<sup>24</sup> Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Chez les personnes de 80 ans ou plus, le deuxième rappel protège contre l'infection et les formes sévères de Covid-19, mais cette protection s'érode dans le temps comme pour les autres doses. Appariements entre les bases SI-VIC, SI-DEP et VAC-SI, 9 septembre 2022. Paris: DREES; 2022. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2022-09/2022-09-09%20-%20Note%20appariements.pdf>

<sup>25</sup> Source : Description des principales caractéristiques des cas graves de COVID-19 admis en réanimation sur deux périodes (variant Delta du 02 juillet 2021 au 17 février 2022 et variant Omicron du 1er mai au 26 juillet 2022) signalés en France dans le cadre du réseau sentinelle de surveillance des cas graves.

<sup>26</sup> Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner)

**personnes de plus de 60 ans, les personnes immunodéprimées et les personnes avec comorbidités, quel que soit leur âge<sup>27</sup>.**

## **Place du vaccin Spikevax Original/Omicron BA.4-BA.5 dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19**

Le vaccin Spikevax Original/Omicron BA.4-BA.5 n'est pas un nouveau vaccin, mais une variation du vaccin original visant à développer des anticorps les plus adaptés aux variants circulants. La procédure d'évaluation s'est donc basée sur des données plus limitées (précliniques) et permet d'assurer la mise à disposition très rapide d'un vaccin adapté au contexte épidémiologique et à la souche circulante, sans que le potentiel gain sur l'efficacité clinique puisse être quantifié (à l'instar des vaccins contre la grippe saisonnière dont l'actualisation annuelle tient compte des virus qui sont le plus susceptibles de circuler pendant l'hiver, selon les préconisations de l'OMS). La bonne tolérance des vaccins à ARNm étant par ailleurs désormais établie, aucune différence n'est attendue entre les vaccins bivalents et monovalents sur ce plan.

**Aussi, la HAS recommande d'intégrer le vaccin bivalent Spikevax Original/Omicron BA.4-5 15/15 µg dans la stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19.** En cohérence avec ses recommandations antérieures, la HAS estime que ce vaccin pourra être utilisé chez les sujets de plus de 30 ans éligibles au rappel.

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

---

<sup>27</sup> Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0043/AC/SESPEV du 13 juillet 2022 du Collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place d'une dose de rappel additionnelle des vaccins contre la Covid-19 dans la stratégie vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3352538/fr/avis-n2022-0043/ac/sespev-du-13-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-d-une-dose-de-rappel-additionnelle-des-vaccins-contre-la-covid-19-dans-la-strategie-vaccinale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352538/fr/avis-n2022-0043/ac/sespev-du-13-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-d-une-dose-de-rappel-additionnelle-des-vaccins-contre-la-covid-19-dans-la-strategie-vaccinale)

# Table des annexes

---

Annexe 1. Définitions du CDC des cas de myocardite, péricardite et myopéricardite probables et confirmés survenant après l'administration de vaccins à ARNm

39

## Annexe 1. Définitions du CDC des cas de myocardite, péricardite et myopéricardite probables et confirmés survenant après l'administration de vaccins à ARNm

Annexe 1 : Définitions du CDC des cas de myocardite, péricardite et myopéricardite probables et confirmés survenant après l'administration de vaccins à ARNm

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

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

# Références bibliographiques

---

1. Haute Autorité de Santé. Stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3367885/fr/strategie-vaccinale-de-rappel-contre-la-covid-19](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3367885/fr/strategie-vaccinale-de-rappel-contre-la-covid-19)
2. Agence européenne des médicaments. Spikevax, dispersion injectable. Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2021.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf)
3. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 27 octobre 2022. Saint-Maurice: SPF; 2022.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-27-octobre-2022>
4. Advisory Committee on Immunization Practices, Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70(27):977-82.  
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7027e2>